

ОТЧЕТ

о клиническом испытании препарата «ЭСПА-ЛИПОН» фирмы

«ЭСПАРМА» (ГЕРМАНИЯ)

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Кафедра эндокринологии

(зав.кафедрой Академик РАМН, профессор И.И.Дедов)

Диабетическая полинейропатия (ДП) является одним из самых распространенных поздних осложнений сахарного диабета.

Выраженные нарушения различных видов чувствительности при ДП в сочетании с автономной нейропатией (АН) играют ведущую роль в развитии нейропатически-инфицированной формы диабетической стопы, нередко заканчивающейся ампутацией конечности и стойкой инвалидизацией больного. Кроме того, различные дизестезии и болевые ощущения в конечностях, непосредственно не угрожающие жизни пациентов, в значительной степени снижают качество их жизни. Применение анальгезирующих средств не надолго облегчает состояние пациентов, а их длительное применение отрицательно сказывается на функции печени и системы кроветворения. Достижение стойкой компенсации сахарного диабета и использование различных средств, улучшающих состояние периферических нервов (мио-инозитол, витамины группы В, ингибиторы альдозоредуктазы), к сожалению далеко не всегда приводят к желаемым результатам: отмечается некоторая положительная динамика в виде улучшения нервной проводимости, а болевые ощущения по-прежнему сохраняются. Данное обстоятельство заставляет постоянно искать новые подходы к терапии ДП.

В 1993-94 гг. в Германии было проведено многоцентровое исследование влияния альфа-липовой кислоты на течение ДП у 6481 больных сахарным диабетом. Полученные обнадеживающие результаты вновь привлекли внимание к данному препарату, более 20 лет применяемому для терапии цирроза печени и различных интоксикаций.

Клиническое испытание альфа-липовой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН), производимой фирмой «ESPARMA» (Германия), проводилось на базе клиники эндокринологии ММА им.И.М.Сеченова с марта по ноябрь 1996 г.

Под нашим наблюдением находились 45 больных (28 жен. и 17 муж.), страдающих сахарным диабетом. У 19 пациентов (42,2%) имел место ИЗСД, у 24 (53,3%) - ИНСД и у 2-х (5,2%) - симптоматический панкреатический сахарный диабет. Средний возраст наблюдаемых больных соответствовал 48,4, а длительность заболевания - 10,9 годам. На монотерапии инсулином находилось 26 (57,8%), а пероральными сахароснижающими препаратами - 11 (24,4%) больных. Комбинированную терапию (инсулин + производные сульфонилмочевины) получали восемь (17,8%) пациентов.

Критерии отбора пациентов для лечения Эспа-Липоном

были следующими: прежде всего отсутствие явных клинических признаков макроангиопатии, а именно

- теплые нижние конечности
- удовлетворительная пульсация на a.dorsalis pedis
- отсутствие связи болевых ощущений с физическими нагрузками
- отсутствие в анамнезе указаний на наличие острых макроангиопатических осложнений

а кроме того:

- отсутствие в анамнезе указаний на аллергические реакции любой этиологии
- чувство "жжения", "ползания мурашек" и ощущение похолодания стоп при их нормальной температуре
- снижение вибрационной, тактильной, температурной и мышечно-суставной чувствительности.

У наблюдаемых нами больных наиболее типичными были следующие клинические проявления ДП:

- Парестезии и дизестезии ("ватность" нижних конечностей, "ползание мурашек", "покалывание", "жжение" стоп) - 43 чел. (95,6%). Указанные ощущения в подавляющем большинстве случаев усиливались в ночное время и уменьшались после ходьбы.
- Боли в нижних конечностях в покое (100%).
- Снижение тактильной чувствительности - 4 чел. (8,9%).
- Снижение вибрационной чувствительности ниже 4/8 октавы по камертону (100%).
- Снижение или выпадение сухожильного рефлекса - 43 чел. (95,5%).
- Снижение мышечно-суставного чувства - 36 чел. (80,0%).
- Судороги в икроножных мышцах или мышечные подергивания - 17 чел. (37,8%).

Более, чем у половины больных имели место те или иные трофические нарушения, обусловленные сопутствующей АН, такие как (сухость кожи голени, гиперкератоз пяток, ломкость ногтей и пр.). Больные с трофическими язвами в исследование не включались. У 8 (17,8%) больных наблюдалась висцеральная автономная нейропатия в виде постоянной тахикардии и ортостатической гипотонии (2 чел. - 4,4%). У одного больного имела место энтропатия.

Согласно современным критериям компенсации сахарного диабета подавляющее большинство больных, включенных в исследование, в момент госпитализации находилось в состоянии субкомпенсации (28 чел. - 62,2%)

или декомпенсации (14 чел.- 36,8%). Только у трех больных состояние было расценено как компенсация.

31,1% (14 чел.) ежедневно выкуривали по 15-30 сигарет, а 20% (9 чел.) принимали алкоголь не реже одного раза в неделю. Более половины больных практически ежедневно из-за выраженных болевых ощущений в нижних конечностях принимали анальгезирующие средства (анальгин или баралгин) 1-2 раза в сутки.

Среди осложнений сахарного диабета у 80% (36 чел.) имела место диабетическая ретинопатия, а у 86,7% (39 чел.) - диабетическая нефропатия (креатинин 1,4 +/- 0,04 ммоль/л). У 22 чел (48,9%) диабетическая макроангиопатия проявлялась ИБС. По данным УЗИ у 60% (27 чел.) была выявлена жировая дистрофия печени.

Началу терапии альфа-липоевой кислотой предшествовал длительный этап достижения компенсации сахарного диабета. Так, у больных ИЗСД гликемия натощак составляла 8,9 ммоль/л, а после еды - 9,7 ммоль/л, у лиц, страдающих ИНСД соответственно - 7,1 и 8,5 ммоль/л.

Эспа-липон сначала назначался внутривенно капельно с 50 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно. Доза препарата составляла 600-900 мг/сут. в течение четырех недель (20 инъекций).

Прежде всего следует отметить, что ни в одном случае не было зафиксировано аллергических или каких-либо других побочных реакций. У четырех больных однократно вечером после первой инъекции отмечалось головокружение, которое могло быть не связано с применением Эспа-липона. Доза препарата зависела от массы тела пациента. Так, лицам с массой тела до 80 кг назначалось по 600 мг препарата ежедневно, а лицам с большей массой тела - соответственно 900 мг/сут. По окончании курса парентерального лечения больные переводились на длительный пероральный прием Эспа-липона в той же дозе. Перечисленные выше клинические параметры оценивались каждые два месяца.

Клинические проявления диабетической полинейропатии за период лечения Эспа-липоном

Клинические проявления	До лечения абс., % +/- %	После в/в введения Эспа-липона	Через 2 мес п/о приема Эспа-липона	Через 6 мес п/о приема Эспа-липона
Парестезии и дизестезии	43 р 95,6 +/- 3,1	16 р 26,6 +/- 6,6	34 р 75,6 +/- 6,4	18 р 40,0 +/- 7,3
Боли	45 100%	10 22,2 +/- 6,2 р	19 42,2 +/- 7,4	8 17,8 +/- 5,7
Снижение тактильного чувства	4 8,9 +/- 4,2	4 8,9 +/- 4,2	5 11,1 +/- 4,7	3 6,7 +/- 3,7
Снижение вибрационного	45 100%	36 80,0 +/- 6,0 р	35 77,8 +/- 6,2	32 71,1 +/- 6,8

чувства				
Снижение сухожильного рефлекса	43 95,5+/-3,1	39 86,7+/-5,1	38 84,4+/-5,4	38 84,4+/-5,4
Снижение мышечно-суставного чувства	36 80,0+/-6,0	32 71,1+/-6,8	33 73,3+/-6,7	31 68,9+/-6,9
Судороги в и/н мышцах	17 37,8+/-7,2	12 26,6+/-6,6	8 17,8+/-5,7	6 13,3+/-5,1

Примечание : *р*- означает наличие статистически достоверного различия $p < 0,05$

Таким образом, как видно из данных, приведенных выше, внутривенное введение Эспа-липона в течение 4-х недель в дозе 600-900 мг/сут привело к достоверному снижению числа жалоб на парестезии и боль в нижних конечностях. Уредились судороги в икроножных мышцах. Описанная положительная динамика привела к значительному улучшению самочувствия больных и качества их жизни. Пациенты, у которых сохранились болевые ощущения и парестезии, отмечали явный прогресс в снижении их интенсивности и частоты возникновения.

На начальном этапе терапии двое больных были исключены из исследования и заменены другими. В обоих случаях это было связано с чисто техническими сложностями (неудовлетворительное состояние вен и невозможность в связи с этим внутривенной инфузии препарата).

Учитывая столь выраженную положительную динамику, особенно связанную с теми параметрами, которые оцениваются больными субъективно, было предпринято простое "слепое" исследование. В качестве плацебо использовался физиологический раствор в количестве 50 мл, вводимый внутривенно капельно медленно. Подобранный группа из 10 человек по всем сравнимым параметрам была аналогична группе пациентов, получавших Эспа-липона. Средний медицинский персонал, непосредственно производящий манипуляцию, не знал истинного содержимого капельницы. Из всей группы контролируемых больных лишь один внушаемый пациент с сомнением констатировал незначительную динамику. Все остальные больные однозначно отрицали какие-либо положительные изменения со стороны неврологической симптоматики. Проведенное простое "слепое" исследование подтвердило положительное влияние внутривенного введения Эспа-липона на уменьшение болей и дизестезий.

После внутривенного введения все больные были переведены на пероральный прием препарата в той же дозе. При диспансерном наблюдении было отмечено, что в течение первого месяца по окончании внутривенного введения Эспа-липона достигнутый терапевтический эффект сохранялся. Однако, к середине второго месяца перорального приема препарата боли

и дизестезии возобновились почти у половины больных. Остальные параметры оставались без изменений, а судорожные подергивания в икроножных мышцах продолжали снижаться по сравнению с моментом завершения инфузий. Учитывая отсутствие каких-либо побочных явлений, а кроме того субъективное улучшение самочувствия больных, всем пациентам был рекомендован дальнейший прием препарата согласно протоколу. При повторном осмотре было выяснено, что с середины третьего месяца перорального приема препарата вновь наметилась положительная динамика со стороны выше перечисленных параметров. Так боли, парестезии и судороги достоверно уменьшились. У 30% больных улучшилась вибрационная чувствительность.

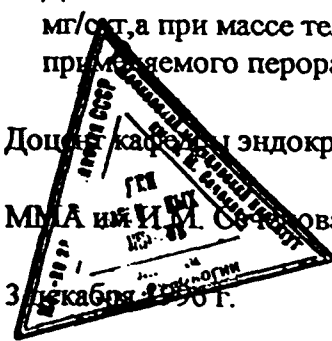
ВЫВОДЫ

- Эспа-липон (альфа-липоевая кислота) может применяться в лечении больных, страдающих диабетической полинейропатией.
- Внутривенное капельное введение Эспа-липона в течение месяца приводит к значительной положительной динамике со стороны таких проявлений, как боли, дизестезии и судороги.
- Достигнутый положительный результат закрепляется и улучшается лишь минимум при шестимесячном приеме препарата.
- Через месяц после прекращения внутривенного введения Эспа-липона возможен рецидив неврологической симптоматики, несмотря на продолжение перорального приема препарата.
- Доза Эспа-липона составляет для лиц с массой тела менее 80 кг - 600-900 мг/сут, а при массе тела более 80 кг - 900-1200 мг/сут. Доза препарата, принимаемого перорально должна быть не меньше внутривенной.

Доцент кафедры эндокринологии

ММА им. И. М. Сеченова

3 декабря 2006 г.



И.Ю.Демидова