

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. академика И.П.ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Главный редактор Н.
А.ЯИЦКИЙ

том VI • №2 • 1999

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Сакт-Петербург
1999

Е.Р.Баранцевич,
Е.В.Мельникова, А.А.Скоромец

АЛЬФА-ЛИПОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика

И П.Павлова

Сложность патогенеза неврологических расстройств при СД объясняет многообразие препаратов, применяемых для лечения данных осложнений. В связи с этим для коррекции диабетических поражений нервной системы целесообразен подбор препаратов с поливалентным метаболическим действием. Особый интерес для эффективной помощи больным представляют препараты альфа-липоевой или тиоктановой кислоты, являющейся коэнзимом окислительного декарбоксилирования. При сахарном диабете наблюдается дефицит тиоктановой кислоты, что отрицательно влияет на энергетический метаболизм нервных клеток. Применение данного коэнзима может активировать митохондриальный синтез, усилить транспорт и поглощение глюкозы, вызвать гипогликемический эффект, препятствовать проявлениям оксидативного стресса.

Основные возможные точки приложения препарата следующие:

1. Ускорение окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот и, соответственно, уменьшение образования кетоновых 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.
5. Антиоксидантное действие (уменьшение проявлений оксидативного стресса).

Цель исследования — получить данные об эффективности и особенностях применения липоевой кислоты при неврологических осложнениях сахарного диабета.

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

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 (электронейромиография), 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 $35,4 \pm 2,8$ лет, мужчин $43,7 \pm 3,9$ лет. Давность заболевания для больных I типом СД была $15,8 \pm 1,2$ года, для больных II типом СД - $7,6 \pm 1,3$ года.

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.

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).

Лабораторно-биохимические исследования выявили следующее: содержание общего белка крови составило $68,0 \pm 1,6$ г/л, причем у 2 пациентов содержание белка было ниже 60 г/л, уровень креатинина $87,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, фибриногена $2,85 \pm 0,45$ г/л, протромбин $125,1 \pm 12,4$ /о, содержание холестерина $5,98 \pm 0,38$ ммоль/л (у 4 пациентов уровень был

повышен), триглицеридов $1,41 \pm 0,25$ моль/л (высокий уровень у 4 пациентов), бета-липопротеидов $41,7 \pm 3,2$ ед.

Уровень малонового диальдегида (МДА) — вторичного продукта перекисного окисления липидов — в тромбоцитах больных составил $1,8 \pm 0,2$ нмоль/ 10^{10} клеток, что достоверно выше контрольных цифр ($p < 0,001$), в плазме уровень МДА составил $9,34 \pm 0,58$ мкмоль/мг липидов (контрольный уровень $1,46 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

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 пер os больные отмечали некоторое ослабление эффекта и постепенное возвращение прежних жалоб. Только двое пациентов не отметили никакого улучшения после применения препарата.

Объективные изменения

Неврологический осмотр выявил уменьшение проявлений полинейропатии: восстановление глубоких рефлексов в 10 случаях, уменьшение полиневритических расстройств болевой чувствительности в 28 случаях, улучшение вибрационной чувствительности в 27 случаях ($p < 0,01$).

Электронейромиографические 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) (табл. 1).

6 пациентов в процессе применения эспа-липона смогли снизить суточную дозу инсулина.

Скорость проведения по различным нервам

	До лечения	Через 21 день	В конце курса
Чувствительные нервы			
п. peroneus superficialis	14.8±0.95	17.0±0.99	22.3±0.86***
п. metianus/ulnaris	35.0±1.2	39.7±1.03"	42. ±.5**
Двигательные нервы			
п. medianus	53. ±.4	50. ±.05	54.1±0.81
дистальный участок			
п. medianus	64.6±2.1	62.8±2.06	65.1±2.8
проксимальный участок			
п. peroneus	51.4±13.0	72,9± 23.1	65.9±25.3
дистальный участок			
п. peroneus	65.7±3.2	58.8-3.2	56.4±3.7
проксимальный участок			

$p < 0,001$
 $p < 0,01$

у 8 человек стала отмечаться склонность к гипогликемиям, не характерная ранее. Достоверных колебаний основных лабораторно-биохимических показателей не выявлено. Уровень МДА в тромбоцитах и плазме крови существенно и достоверно снижился (табл. 2).

Побочные эффекты

Внутривенное введение препарата и последующий прием пер os больные переносили хорошо, только в одном случае пришлось прервать внутривенное введение из-за аллергической реакции в виде крапивницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование препарата эспа-липона (Esparna, GmbH), подтвердило эффективность альфа-липовой кислоты для терапии неврологических осложнений сахарного диабета.

Клиническое улучшение состояния отмечено практически у всех пациентов (33 человека) уже

Таблица 2

Содержание малонового диальдегида

	До лечения	Через 21 день	После всего курса
В тромбоцитах.	1.8±0.2	0,9±0.08*	0,5±0.04**
мкмоль / 10^{10} клеток			
В плазме	9.34±0.58	5.7±0.3*	3,7±0.2**
мкмоль/мг липидов			

* $P < 0,05$
** $P < 0,01$

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.

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). 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.

При оценке состояния процессов перекисного окисления липидов (как проявления оксидативно-го 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.

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 эффективным 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. 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.
5. Выявлено отчетливое антиоксидантное действие эспа-липона в отношении тромбоцитов и плазмы крови.
6. При пероральном применении эспа-липона не обнаружено дозозависимого эффекта.