

А.В.Щербак

Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (эспа-липона) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний: обзор литературы

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Метаболическая терапия веществами эндогенного происхождения, будучи естественной и поэтому наиболее физиологической для организма пациента, оказывает максимально возможный терапевтический эффект, нивелируя разнообразные проявления болезни при фактическом отсутствии негативных, нежелательных реакций. Терапия этими веществами обновляет нарушенные в результате заболевания метаболические процессы, помогает организму больного преодолеть патологический процесс, имеющий место при болезни, а не вызывает еще большие нарушения гомеостаза, не способствует развитию и возникновению негативных эффектов, которые возникают при введении в организм чужеродных веществ, даже таких, которые называются лекарствами.

Одним из классических примеров метаболической терапии является применение при разнообразных патологиях препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Будучи активным метаболитом живого организма, она имеет широкий спектр фармакологического действия, обусловленный участием ее как кофермента наряду с кокарбоксилазой в процессах окислительного дезаминирования пировиноградной и других альфа-кислот, а также в процессах жирового обмена [19, 31, 33, 56, 81].

1. Введение

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота была открыта в 1948 году O'Kane и Gunsalus. Уже в 1951 году она была впервые выделена из экстрактов говяжьей печени, а в 1952 году была определена ее структурная формула $C_8H_{14}O_2S_2$ [106].

За более чем пятьдесят лет она заняла в фармакотерапевтических справочниках видное место среди группы препаратов, предназначенных для лечения разнообразных поражений нервных волокон (нейро-

патий), отравлений, заболеваний печени, нарушений липидного обмена и другой патологии [29, 49, 55].

Альфа-липоевая кислота (АЛК) - это эндогенно образованное вещество [106]. В ее биосинтезе принимают участие микроорганизмы и растения. В организме человека содержание АЛК в норме составляет 1 - 50 мкг/мл, действует она как коэнзим в мультиэнзимных комплексах митохондрий, которые ускоряют окислительное декарбоксилирование альфа-кислот. Посредством ферментативного и химического восстановления из альфа-липоевой кислоты синтезируется дигидролипоевая кислота (6,8-дигидролипоевая кислота). Система альфа-липоевая/дигидролипоевая кислоты выполняет антиоксидантную функцию в организме, активируя такие системы, как глутатионовая, витаминов С/Е, цистеин/цистин.

2. Фармакодинамические эффекты

В основе фармакодинамических эффектов АЛК лежат биохимические представления о ее роле в обмене веществ (преобразование альфа-кетокислот, тиолдисульфидный характер соединения) и выраженное гепатотропное действие [19, 57, 61]. АЛК является катализатором энергетического метаболизма клетки [4, 51, 91]. Это действие базируется на том, что АЛК является коэнзимом относительно ключевых элементов цикла лимонной кислоты (пируватдегидрогеназы, кетоглутаратдегидрогеназы). АЛК активирует митохондриальные ферменты, повышает окисление глюкозы, тормозит глюконеогенез и кетогенез. Будучи антиоксидантом, АЛК предохраняет организм от повреждающего действия свободных радикалов, кроме того, она проявляет достаточно выраженное антилишечное действие. Исходя из вышеприведенного, можно предположить следующие

фармакодинамические эффекты АЛК [54, 57]:

2.1. Антиоксидантное действие

АЛК способна непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них [51, 56, 79]. Кроме того, она способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая в качестве донора SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, которые обеспечиваются глутатионпероксидазой [39]. При применении АЛК возможно значительное уменьшение оксидативного стресса, увеличение эндогенного антиоксидантного потенциала.

2.2. Энергетическое действие

АЛК является метаболически активным препаратом [51, 75], который способствует стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина, увеличению содержания макроэнергетических соединений в скелетных мышцах [65], а также коррекции нарушенного метаболизма железа и меди.

2.3. Нейротропное действие

Устраняя торможение пируватдегидрогеназы, обусловленное аккумуляцией ацетил-коэнзима А, АЛК способствует нормализации нарушенного обмена в нервных клетках, положительно влияет на аксональный транспорт и нормализует аномальное поступление глюкозы к нерву [63, 69]. Уменьшение перекисного окисления липидов в периферийных нервах, улучшение эндоневрального кровотока приводит к увеличению скорости проведения нервного импульса [76, 83].

2.4. Регенерирующее влияние на нервные волокна

АЛК стимулирует рост аксонов, а также их разветвлений, что способствует восстановлению нервной проводимости [56], нормализует уровень глутатиона в периферийных нервах, вследствие чего улучшаются их электрофизиологические характеристики. Применение АЛК также стимулирует регенерацию нервных окончаний при частичной денервации, способствует усилению процессов спонтанного разрастания и улучшению структурно-функционального состояния мембран нервных волокон.

2.5. Гипогликемическое действие

Под влиянием АЛК усиливается взаимо-

действии инсулина и рецепторов, повышается активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы [39, 51, 57, 71, 84, 93, 99]. Однократное введение АЛК в дозе 1000 мг повышало чувствительность к инсулину на 50%, а ее применение у больных, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом, на протяжении 10 дней в дозе 600 мг/сут – на 27%. В другом исследовании лабораторное определение в процессе лечения гликемии позволило констатировать понижение сахара в крови натощак на 1,05 ммоль/л. Помимо этого, АЛК замедляет процессы глюконеогенеза и кетогенеза, понижает концентрацию лактата [85], что способствует нормализации процессов обмена и компенсации заболевания [39].

2.6. Гиполипидемическое действие

АЛК подавляет процессы липолиза и при ее применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани понижается на 50% [39], а также уменьшается образование холестерина. При атеросклерозе и гипертонической болезни она понижает уровень холестерина и общих липидов в сыворотке [16, 18, 94].

2.7. Детоксицирующее действие

Наличие тиоловых групп в АЛК может быть весьма эффективно использовано для защиты оксигемоглобина от сильных окислителей, повреждающего действия четыреххлористого углерода на печень, токсикологического действия тяжелых металлов, алоксана или гистамина [19, 61]. Поэтому применение АЛК оказывает хороший эффект при отравлении солями тяжелых металлов и при других интоксикациях. В редуцированной форме АЛК связывает ионы тяжелых металлов своими свободными SH-группами и понижает, таким образом, их токсичное действие на редокс-системы [57].

2.8. Иммуотропный эффект

Применение терапевтических доз АЛК способствует нормализации клеточного иммунитета, увеличивая пониженное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов [37, 47, 95]. Также понижается увеличенное содержание интерлейкина-1-альфа и туморнекротического фактора.

3. Фармакокинетика

АЛК, принимаемая перорально в виде таблеток в оболочке, быстро всасывается. Биодоступность ее из таблеток разных

В результате применения эспа-липона значительно улучшилась клиническая картина заболевания. Эффективность препарата была оценена как «очень хорошая» или «хорошая» врачами в 83% случаев и пациентами в 80% случаев, переносимость оценена соответственно в 96% и 95% случаев.

Заинтересованность медиков и ученых в углубленных исследованиях и новых эффектах препаратов АЛК не уменьшается, а, наоборот, возрастает. Большое количество публикаций свидетельствует о перспективности этих препаратов.

6. Результаты дальнейших клинических исследований препаратов альфа-липоевой кислоты (эспа-липона) в Украине, России и Западной Европе

Основные показания для назначения препаратов АЛК [29, 49]: диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия, хронический гепатит, цирроз печени, отравление солями тяжелых металлов, хроническая интоксикация. Проведенные клинические апробации эспа-липона и других препаратов АЛК доказали их высокую эффективность при лечении, прежде всего, диабетических поражений нервной системы. Необходимо указать, что в СНГ подавляющее большинство этих клинических исследований было проведено в Украине и России. В Украине клинические исследования по изучению эффективности эспа-липона при наличии диабетической нейропатии начались в 1997 году. Первые публикации относительно результатов такого исследования появились уже в последующем году. Доказана высокая терапевтическая эффективность препаратов АЛК при: диабетической дистальной полинейропатии [22, 23, 40, 42, 43, 50, 52, 53, 58, 60, 94, 103], диабетической автономной нейропатии сердца [15, 20, 24, 26, 27, 78, 101], синдроме «диабетической стопы» [32, 36, 47, 95], дисметаболических энцефалопатиях, диабетической ангионейропатии [6, 28], при лечении отрицательных последствий аварии на ЧАЭС [17], коррекции дислипидемий [16] и т.п. При этом положительные результаты получены как у пациентов взрослого возраста, так и у детей и подростков [18].

Наиболее полно и тщательно изучена терапевтическая эффективность эспа-липона при СД, осложненном периферической дистальной полинейропатией. Последняя яв-

ляется тяжелым осложнением диабета и значительно ухудшает его протекание [1, 5, 13, 14, 74, 97], лежит в основе развития синдрома «диабетической стопы» [1, 11]. Хотя до настоящего времени окончательно не расшифрован патогенез диабетической нейропатии, исследователями выдвинут ряд гипотез [1, 31, 59, 62, 70, 89, 97, 100, 105], среди которых ведущей является гипотеза «оксидативного стресса» [31, 51, 59, 86, 87, 97]. Важным для эффективного лечения диабетической нейропатии является поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному [10, 12, 15, 22, 72, 73 и др.], поскольку длительная и стабильная компенсация диабета способствует достоверному улучшению клинического течения диабетической нейропатии.

Были получены данные, которые подтверждают высокую эффективность препарата эспа-липон при разных нарушениях чувствительности [7, 23, 38, 39, 45, 66-68, 74, 77, 80, 82, 89, 98]. Так, в исследовании [23] под наблюдением находились 75 больных СД обоих типов, которые в большей или меньшей степени имели нарушение чувствительности (болевой, вибрационной, температурной). Препарат эспа-липон назначали как монотерапию в комплексе с сахаропонижающими препаратами в 2 этапа: внутривенное капельное вливание в дозе 600 мг на 100-200 мл физиологического раствора натрия хлорида, количеством 20, сразу после этого – пероральный прием 1-2 таблеток (600-1200 мг) на протяжении 4-12 недель. В результате проведенного лечения большинство больных замечали значительное субъективное улучшение: уменьшение и исчезновение боли конечностей ночью, исчезновение парестезий, дизестезий, понижение частоты судорог мышц, уменьшение слабости нижних конечностей, увеличение выносливости при хождении, уменьшение сухости кожи (табл.1).

Субъективные улучшения состояния пациентов подтверждались объективными данными исследования чувствительности конечностей (табл. 2). Как видно из этой таблицы, после курса лечения значительно восстанавливались все виды чувствительности.

В другом исследовании [47] эспа-липон назначали при условии нейропатической формы диабетической стопы 20 больным СД с полинейропатией.

фармацевтических производителей у здоровых лиц и у больных сахарным диабетом (СД) составляет приблизительно 30% по сравнению с парентеральным введением в виде стандартных доз [57]. Она может взаимодействовать с пищей и биодоступность ее понижается на 25% при приеме непосредственно перед едой или во время еды [53]. Максимальный уровень в плазме достигается в среднем через 40-69 мин [57], а иногда наблюдаемые повторные пики могут быть обусловлены энтерогепатической рециркуляцией или периодическим опорожнением желудка. Период полураспада в сыворотке составляет от 10 до 20 мин, а средний уровень в сыворотке – 15,8 нг/мл [29]. Ее эндогенные уровни в плазме после перорального или внутривенного короткого приема (на протяжении 20 мин) дозы 600 мг повышаются в моменты максимального притока в 500-3000 раз [92]. Коэффициент тотального очищения плазмы определяется соответственно высоко – 12-16 мл/мин, а объем распределения – 450 мл/кг.

Выделяется АЛК через почки, преимущественно в форме метаболитов. Происходит окисление боковой цепи и конъюгация – в основном соединением с серой и β-оксидативным расщеплением [57]. После одноразового внутривенного или орального приема в первые два часа через мочу выделяется 93-97% АЛК или разных ее дериватов [29].

4. Взаимодействие с другими лекарствами

АЛК уменьшает действие платиносодержащих антинеопластиков, в частности, цисплатина [92], а также потенцирует действие инсулина и пероральных сахаропонижающих средств [29]. Из-за галеновой несовместимости не следует растворять ее в растворах сахаров (левулозы, глюкозы, фруктозы), растворе Рингера [57], а также в растворах, которые реагируют с SH-группами, образуя с ними труднорастворимые комплексные соединения [29]. Исходя из этого, наиболее пригодным растворителем является физиологический раствор натрия хлорида.

5. Терапевтическое применение. Базовые клинические испытания

Эффективность АЛК многократно доказана авторитетными многоцентровыми рандомизированными клиническими ис-

следованиями. Ведущими среди них, которые обнаружили высокую эффективность АЛК и определили следующую терапевтическую тактику применения данного лечебного препарата, были следующие.

Исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [102] – перспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование больных с сахарным диабетом, которое проводилось в 38 амбулаторных центрах Германии. Всего в исследовании было зарегистрировано 328 пациентов, среди которых оценено 260. Рассматривая в отдельности разные основные симптомы периферической нейропатии было определено, что в конце исследования после применения 600 мг АЛК относительно всех симптомов был достигнут значительный терапевтический эффект по сравнению с плацебо. При применении 1200 мг препарата эффект был еще более выразительным относительно всех симптомов, за исключением боли. При применении дозы 100 мг относительно всех симптомов не было обнаружено никакого значительного терапевтического эффекта. Исходя из тех соображений, что наиболее важным является соотношение между пользой от лечения и риском, исследование ALADIN определило, что оптимальной дозой для внутривенной терапии является 600 мг АЛК. При этой дозе достигается оптимальный уровень эффективности, а показатели побочных эффектов отвечают таким в плацебо.

Исследование DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [104] показало, что при продолжительном наблюдении за 73 пациентами, которые страдали СД, пероральная терапия АЛК (800 мг каждый день на протяжении 4 мес.) оказывает положительное влияние на клиническую симптоматику вегетативной диабетической полинейропатии.

Большое исследование, проведенное А.Могиг, R.G.Алкен в Германии в 1993-1994 гг., было посвящено изучению эффективности и переносимости АЛК при лечении диабетической и алкогольной нейропатии [56]. В исследовании приняли участие 1199 врачей, которые наблюдали за 6481 пациентом с полинейропатией диабетической (n=5490), алкогольной (n=984) и другого генезиса. Препарат вводили на начальном этапе дозами по 600 мг в сутки парентерально, а впоследствии — перорально.

Таблица 1

**Клинические проявления диабетической дистальной нейропатии под влиянием
лечения эспа-липона [23]**

Симптомы	Количество об- следованных	До лечения		После лечения	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Боль в конечностях ночью	75	73	97	12	16
Парестезии, дизестезии	75	75	100	15	20
Судороги	75	58	77	8	11
Тяжесть в конечностях	75	74	98	25	33

Таблица 2

Изменения порога чувствительности при применении эспа-липона

Виды чувствительности	До лечения	После лечения
Тактильная	40/60	5/95
Вибрационная	100/0	15/85
Температурная	50/50	10/90

Примечание: в числителе – процент больных со сниженной чувствительностью, в знаменателе – процент больных с нормальной чувствительностью.

После проведенного курса лечения значительно восстановились все виды чувствительности. Субъективное улучшение состояния пациентов подтверждалось объективными данными термографии. Реовазография, в свою очередь, обнаружила улучшения венозного оттока, при этом другие параметры (пульсовое кровенаполнение, сопротивление посткапилляров и артериол) не изменялись.

Вышеприведенные результаты были подтверждены данными других клинических исследований [8, 15], проведенных в Украине. Следует отметить, что методика назначения эспа-липона во всех этих исследованиях была одинаковой. Наблюдениями за 25 больными с диабетической полинейропатией было установлено благотворное влияние препарата на восстановление не только сенсорной, но и моторной и вегетативной функций у этих больных [8]. Наилучший терапевтический эффект был получен у пациентов с сенситивной полинейропатией и множественными поражениями периферийных нервов. Хорошие результаты наблюдались также при исследовании других 25 больных с резко выраженной стадией диабетической полинейропатии [25]. Иритативно-болевым синдромом полинейропатии прошел у 13 больных, а у остальных 12 уменьшилась боль в ногах и руках, исчезли судороги мышц, ощущение «ползания мурашек», уменьшилось ощущение онемения ног и сократилась в дистальном направлении площадь гипестезии, наблюдавшаяся ранее. Положительная динамика иритативно-болевого синдрома начинала проявляться уже на 6-

8-й день лечения эспа-липона и постепенно возрастала на протяжении всего курса лечения. По результатам электронейромиографического исследования после курса лечения возможных изменений в скорости проведения импульсов по большеберцовому и локтевому нервам не наблюдалось.

В клиниках России под руководством М.И.Балаболкина [2, 3] и И.Ю.Демидовой [12] было проведено два больших клинических исследования с применением эспа-липона в лечении диабетической полинейропатии. В первом из этих исследований наблюдалось 20 больных, у 5 из которых после окончания курса лечения боль проходила, а у 15 отмечалось существенное понижение иритативно-болевого синдрома. Во втором исследовании эспа-липон применяли 95 больных СД 1 и 2 типов. Положительная динамика наблюдалась у более чем 80% больных уже через 1-2 недели после начала лечения, что проявлялось в уменьшении боли, парестезий и судорог в нижних конечностях. Следует отметить, что во всех приведенных выше и многих других исследованиях [23, 34, 40, 43] наблюдалось значительное улучшение чувствительности, особенно вибрационной.

При диабетической автономной нейропатии сердца (ДАНС) был также получен достаточный терапевтический эффект при применении эспа-липона. Так, в исследовании [22] изучали влияние препарата на вегетативную нервную систему и показали, что динамика вегетативного тонуса у больных под влиянием эспа-липона существенно изменялась у 21 больного ДАНС, среди

которых 7 пациентов были с начальными проявлениями ДАНС и 14 – с клинически выраженными признаками. Изменения показателей функциональных тестов приведены в табл. 3.

Как в общей группе больных, так и среди больных ДАНС отмечалась стабилизация функциональных тестов, что указывает на нормализацию вегетативного тонуса. Одновременно стабилизируются симпатический и парасимпатический отделы нервной системы. Такое влияние на вегетативное обеспечение геодинамики было подтверждено также показателями вариационной пульсометрии.

Активность минусового узла по моде существенно не изменялась. Симпатическая активность на всех этапах лечения уменьшалась, а парасимпатическая активность возрастала. Эти изменения имели и клиническую характеристику в оценке лечения больных. Улучшение после лечения ощутили 85% больных. Такие проявления полинейропатии, как ночная боль в ногах, парестезии, тяжесть в ногах, имевшие место у всех больных до лечения, под влиянием эспа-липона уменьшились на 30-50%. Судороги в икровых мышцах уменьшились на 64%.

Все исследования подтвердили еще одно важное влияние препарата эспа-липон – все больные отмечали повышение жизненного тонуса, уменьшение усталости, повышение трудоспособности, уменьшение раздражительности, стабилизацию сна, улучшилась эмоциональная сфера.

Качественные изменения в состоянии больных подтверждали показатель – индекс напряжения, рассчитанный при быстром подъеме больного в вертикальное положение. Чем выше этот показатель, тем мень-

ше сердце реагирует на изменения в организме и не может адекватно к потребностям изменять свой ритм. Эспа-липон посредством влияния на вегетативную регуляцию достоверно снижает этот показатель. При этом возрастала роль автономной вегетативной нервной системы. Она становилась физиологически более гибкой, вследствие чего повышалась толерантность к физическим нагрузкам.

Важные результаты были получены в дальнейших исследованиях [21] при длительном (12 мес.) применении эспа-липона. После первого этапа 21 больной ДАНС на протяжении 10 мес. перорально принимал по 600 мг эспа-липона один раз в день. Установлен выраженный терапевтический эффект в лечении дистальной и висцеральной нейропатии. Переносимость препарата больными на протяжении всего курса лечения была хорошей. Препарат оказывал ваготропное действие в дозе 600 мг/сут и максимальная терапевтическая эффективность проявлялась через 4-5 мес. лечения. Пролонгированный прием эспа-липона оказывал стабильное тормозящее влияние на надсегментарную цепь ДАНС.

При обследовании 25 больных СД с выраженной диабетической полинейропатией и кардиоваскулярной автономной нейропатией, которые принимали эспа-липон, выявлена положительная динамика [15]. Так, у 12 больных прошли, а у 13 уменьшились ощущения «потемнения» или «мерцания темных и светлых пятен» в глазах и головокружения во время изменения горизонтального положения на вертикальное или сразу после вставания, повысилась толерантность к обычным физическим нагрузкам,

Таблица 3

Динамика показателей тестов ДАНС при лечении эспа-липоном

Этапы лечения	Тест на глубокое дыхание	Тест Вальсальвы	Индекс 30:15	Ортотест	Тест с ручным динамометром
Общая группа больных (n=38)					
До лечения	24,3±2,5	1,39±0,05	1,15±0,04	16,5±1,4	17,4±1,5
Через 3 нед.	26,4±1,7*	1,37±0,04	1,18±0,06	12,4±1,1*	21,8±1,7*
Через 7 нед.	29,2±2,9*	1,38±0,04	1,18±0,03	10,4±0,9*	22,0±1,2
Больные ДАНС (n=14)					
До лечения	12,7±0,9	1,19±0,03	1,03±0,01	22,2±1,6	14,1±1,9
Через 3 нед.	17,5±1,6*	1,19±0,02	1,06±0,03*	14,1±1,9*	19,6±1,7*
Через 7 нед.	25,6±4,5*	1,28±0,08*	1,04±0,01	9,9±1,2*	22,0±1,6*

Примечание: * – $P < 0,05$.

а также уменьшилась общая слабость и утомляемость. После курса лечения эспа-липоном отмечалось повышение общей спектральной мощности вариабельности ритма сердца и всех ее составных компонентов – очень низкой и низкой частоты. Наблюдалась тенденция к возрастанию спектральной компоненты высокой частоты. Анализ результатов определения содержания фруктозаминов в крови больных показал, что после такого курса лечения их концентрация достоверно понизилась.

Частыми и тяжелыми осложнениями СД являются ангиопатии, прежде всего нефро- и ретинопатия. Важным достижением в их лечении является торможение развития. В проведенных на Украине исследованиях [6, 28] эспа-липон использовали в комплексном лечении начальной диабетической ретинопатии. Схема назначения препарата не отличалась от таковой в предыдущих исследованиях (600 мг внутривенно капельно, а потом перорально). Эффективность лечения оценивали по результатам офтальмологических обследований и по данным определения мочевой активности лизосомных энзимов. Установлено [28], что у 38% больных (в контроле – у 15%) отмечалось уменьшение количества геморагий и отека сетчатки, в центральном поле зрения – уменьшение площади и степени выраженности относительных скотом и уменьшение площади слепого пятна у 77% (в контроле – у 35%). Повышение критической частоты слияния мерцаний наблюдалось у 37% больных в среднем на 30% (в контроле – у 10% больных в среднем на 16%). Препарат не ухудшал функционального состояния почек. Таким образом, использование эспа-липона в лечении начальной ретинопатии способствует

положительным изменениям в офтальмологическом статусе больных СД и является перспективным и целесообразным для повышения эффективности комплексной консервативной коррекции диабетических повреждений сетчатки.

Известно, что препараты липоевой кислоты обладают гиполипидемическим действием. Под влиянием эспа-липона обнаружены [22] некоторые тенденции в нормализации липидного обмена (табл.4). У больных с изначально повышенными показателями липидного обмена препарат являл гиполипидемический эффект, понижая, соответственно, уровень липидов на 22,5% и 28,%, холестерина – на 25,8% и 12,9%, триглицеридов – на 28,1% и 26,0%.

Важными оказались результаты, полученные при изучении влияния эспа-липона на иммунологические показатели у больных СД [35, 37, 48, 95]: цитофлуориметрические исследования субпопуляционного состава лимфоидных клеток крови больных [47]. До лечения эспа-липоном у больных СД наблюдалось характерное для этого заболевания понижение общего количества Т-лимфоцитов при сохраненном соотношении количества хелперных и цитотоксических клеток. После курса лечения содержание В-лимфоцитов практически не изменялось, однако существенно увеличилось содержание Т-лимфоцитов. Одновременно существенно снижалось относительное количество естественных киллеров в крови (табл. 5).

У больных с наличием трофических язв имело место значительное увеличение содержания цитокинов, которые продуцируются макрофагами: интерлейкина-1а и туморнекротического фактора [47]. После

Таблица 4

Динамика показателей липидного обмена под влиянием эспа-липона

Показатели	До лечения	Через 3 недели	Через 7 недель
Пациенты с удовлетворительным уровнем липидов (n=31)			
Общие липиды, г/л	5,42±1,21	5,56±1,34	5,71±1,05
Холестерин, ммоль/л	4,81±1,0	5,01±0,93	4,82±0,91
Триглицериды, ммоль/л	1,37±0,46	1,41±0,44	1,37±0,76
Пациенты с повышенным уровнем липидов (n=9)			
Общие липиды, г/л	9,32±1,8	7,22±1,21*	6,7±1,61*
Холестерин, ммоль/л	8,52±1,41	6,31±2,13*	7,42±1,7*
Триглицериды, ммоль/л	4,62±1,61	3,32±2,0*	3,42±1,39*

Примечание: * – $P < 0,05$ (подсчитан по методу различий).

лечения отмечено достоверное снижение этих факторов до уровня, который наблюдается у больных СД без осложнений. Одновременно было зарегистрировано существенное улучшение протекания язвенного процесса вплоть до заживления трофических язв (табл. 6).

Установленное иммуотропное действие эспа-липона может опосредованно свидетельствовать о способности препарата усиливать процессы регенерации нервов. Об этом свидетельствует также выявленная [34] тенденция к снижению количества анти-GAD антител (антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты) под влиянием эспа-липона при одновременном восстановлении функции периферийных нервов.

Полученные результаты клинических исследований, многосторонний анализ мировой литературы позволил выделить такие приоритетные последствия влияния на патологические процессы, которые происходят при СД. Эспа-липон оказывает многоуровневое действие. На каждом уровне ему присущи разные фармакотерапевтические эффекты, а главным из них, который либо лежит в основе, либо обеспечивает их появления, является антиоксидантный эффект.

факт.

Вышеупомянутые эффекты значительно расширяют возможные показания для применения эспа-липона, что подтверждается проведенными в последнее время клиническими исследованиями. Ведущими направлениями среди них являются неврологический и кардиологический. Была доказана высокая эффективность применения эспа-липона при лечении травматических невропатий [44] и рассеянного склероза [41]. Отмечалось значительное восстановление нарушенных и утраченных функций, положительные клинические и электрофизиологические показатели.

Проведенные исследования также свидетельствуют о положительном влиянии при применении эспа-липона у больных с атеросклерозом [16] и хронической недостаточностью кровообращения [30, 46].

7. Методика назначения

Основу правильного применения эспа-липона составляют все вышеприведенные исследования, в которых отработывалась доза, кратность приема, продолжительность курса. В исследовании [90] было установлено преимущество однократного применения эспа-липона в дозе 600 мг/сут

Таблица 5

Субпопуляционный состав лимфоидных клеток крови

Показатели	До лечения (n=13)	После лечения (n=11)
В-лимфоциты	8,6±0,95	7,8±0,96
Т-лимфоциты	47,0±2,3	63,3±5,4*
Т-хелперы	31,3±2,5	27,0±3,9*
Т-цит	15,7±2,05	13,0±6,0
ЕК	19,8±4,3	9,5±2,1*
Тх/Тс	2,0±0,15	2,25±0,35

Примечания: * – $P < 0,05$; данные приведены в %.

Таблица 6

Содержание цитокинов в периферийной крови больных диабетической стопой до и после применения эспа-липона

Группы больных	Кол-во обследованных	Цитокины периферической крови		
		Интерлейкин-1а, пг/мл	Интерлейкин-4, пг/мл	Туморнекротический фактор, пг/мл
Доноры (норма)	5	0,05±0,001	0,03±0,001	0,05±0,01
Больные СД без невропатии	5	0,5±0,05*	0,09±0,003*	11,9±1,5
Больные с диабетической стопой	5	3,1±0,2*	0,09±0,003	38,5±4,2*
Больные с диабетической стопой после лечения	14	1,2±0,1*	0,10±0,02	15,1 ±4,2

Примечание: * – $P < 0,05$.

как парентерально, так и перорально.

8. Выводы

Пятилетний опыт применения препаратов АЛК, в первую очередь, эспа-липона, в ведущих клиниках Украины позволил сделать вывод о его высокой эффективности для ряда широко распространенных заболеваний. Преимущества эспа-липона очевидны и несомненны. Это обусловлено рядом выявленных обстоятельств и свойств препарата. Наличие целой гаммы растворов с разной концентрацией, а также пероральных таблетированных средств позволяет придерживаться всех требований проведения рациональной фармакотерапии – дозированной, индивидуальной и, самое главное, максимально удобной для пациента. Несомненным преимуществом является также открытие иммуномоделирующих свойств препарата, учитывая тот

факт, что неспецифические иммунодефициты встречаются в последнее время все чаще. Проверенные во многих клинических исследованиях фармакотерапевтические эффекты эспа-липона позволяют считать этот препарат конкурентоспособным, значительно расширяют терапевтический арсенал практического врача и позволяют не только успешно лечить осложнения СД, но и значительно повысить качество жизни пациентов.

Ряд открытых новых фармацевтических свойств, в частности, противовоспалительный эффект [106], свидетельствует о широких возможностях данного препарата, позволяют надеяться на новые возможности лечения других распространенных заболеваний, могут быть положены в основу новых исследований его фармакодинамических эффектов

1. Балаболкин М.И. Диабетология.– М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. и др.//Клин. фармакол. и терапия.– 1998. – Т.7, №2. – С. 78-82.
3. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. и др.//I Рос. диабетол. конгр. (1-3 июля 1998 г., Москва): Тез. докл.– М., 1998. – С. 40.
4. Баранцевич Е.Р., Александрова Л.А., Григоренко Г.А. и др.//Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии и неврологии: Матер. междунар. симп. (4 февраля 1998 г., Санкт-Петербург).– СПб, 1998. – С. 34-38.
5. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей/Под ред. И.И.Дедова.–М.: Медицина, 2000. – 568 с.
6. Веселовская Э.Ф., Мигаль Т.В.//VI Рос. нац. Конгр. «Человек и лекарство» (19-23 апреля 1999 г., Москва): Тез. докл.– М., 1999.– С. 139.
7. Вилковыцкий Ф.А., Верткин А.Л., Стовбур О.В.//ТОП-Медицина. – 1996. – №4.– С. 28-32.
8. Винничук С.М.//Журн. практ. лікаря.– 1999.– №3.– С. 50-52.
9. Галстян Г.Р.//Клин. эндокринолог.– 2000.– №6.– С. 1-3.
10. Галстян Г.Р., Удовиченко О.А., Анциферов М.Б.//Врач.– 2000.– №1.– С. 33-35.
11. Дацун І.Г., Дацун А.І., Генік С.М.//Лік. справа.– 1995.– №1-2.– С. 25-29.
12. Демидова И.Ю., Калиниченко М.Л., Роик О.В.//I Рос. диабетол. конгр. (1-3 июля 1998 г., Москва): Тез. докл.– М., 1998.– С. 109.
13. Древаль А.В.//Рос. мед. журн.– 2000.– №3.– С. 31-34.
14. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.- К.: Здоров'я, 1998.– 320 С. 15 Ефимов А.С., Ткач С.М., Ефимов Д.А.//Эндокринолог.– 2000.– Т.5, №1.– С. 47-53.
16. Звягіна Л.А.//Фармакол. вісн.– 2000.– №6.– С. 22-24.
17. Зуєва Г., Герасименко Т., Метелиця Л. та ін.//Ліки України.– 2000.– №3.– С. 27-30.
18. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. и др.//Пробл. эндокринолог.– 2000.– Т.46, №1.– С. 3-7.
19. Клиническая фармакология/Под ред. В.В.Закусова.– М.: Медицина, 1978.– 608 с.
20. Кириєнко Д.В.//Диабетик.– 1998.– №6.– С. 21-22.
21. Кириєнко Д.В.//Фармацевт. журн.– 1999.– №6.– С. 51-55.
22. Кириєнко Д. В., Боднар П.М., Щербак О.В.//Ліки.– 1998.– №52.– С. 19-24.
23. Кириєнко Д.В., Скибун В.М., Щербак О.В. //Матер. II Укр. наук. конф. з міжнар. участю «Актуальні пробл. клін. фармакол.» (6-8 жовтня 1998 р., Вінниця). – Вінниця, 1998.–С. 240-241.
24. Кириєнко Д.В., Боднар П.Н., Щербак А. В. //VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (19-23 апреля 1999 г., Москва): Тез. докл.– М., 1999.– С. 172.
25. Кириєнко Д.В., Щербак А.В.//VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (10-14 апреля 2000 г., Москва): Тез. докл.– М., 2000.– С. 195.
26. Кириєнко Д.В., Щербак А.В., Диденко П.И.//IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (21-25 апреля 1998 г., Москва): Тез. докл.– М., 1998.– С. 493.

27. Кириченко Д.В., Щербак А.В., Диденко П.И.//Науч.-практ. конф. «Дни диабета в Украине» (12-13 мая 1998 г., Днепропетровск): Тез. докл.– Днепропетровск, 1998.– С. 127-129.
28. Кіндій Т.В.//Ліки.– 2000.– №5.– С. 17-18.
29. Компендиум 2000/2001 – лекарственные препараты//Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.– К.: МОРИОН, 2000.– 1456 с.
30. Корзун А.И., Рытман Н.Н., Кириллова М.В., Фролов А.А.// Науч. конф. "КАРДИОСТИМ-2000» (10-12 февраля 2000 г., Санкт-Петербург): Тез. докл.– СПб, 2000.– С. 150.
31. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.– М.: Медицина, 2000.–232 с.
32. Кривихин В.Т., Осокин В.В., Павеленко В.В. и др.//VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (10-14 апреля 2000 г., Москва): Тез. докл.– М., 2000.– С. 196.
33. Логинов А.С., Милова Т.В., Бендиков Э.А., Петраков А.В.//Фармакол. и токсикол.– 1989. – Т.52, №4, – С. 78-82.
34. Малижев В.О., Анастасій Л.В., Скибун В.М.//Ліки.– 1999.– №2.– С. 101-104.
35. Малышев В.А., Скибун В.Н.//VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (19-23 апреля 1999 г., Москва): Тез. докл.– М., 1999.– С. 199.
36. Малышев В.А., Скибун В.Н., Ларин А.С., Третьяк Е.Э.//Науч.-практ. конф. «Дни диабета в Украине» (12-13 мая 1998 г., Днепропетровск): Тез. докл.– Днепропетровск, 1998.– С. 170-171,
37. Малышев В.А., Скибун В.Н., Третьяк Е.Э., Щербак А.В.// Нац. конгр. України з імунол., алергол. та імунореабілітації (13-15 травня 1998 р., Алушта): Тез. допов.– К., 1998.– С. 20-21.
38. Маньковський Б.Н.//Лікування та діагностика.– 1999.– №1.– С. 37-42.
39. Науменко В.Г.//Укр. мед. часопис.– 1999.– №6.– С. 98-102.
40. Огурцова А.П.//Науч.-практ. конф. «Международные Дни диабета в Украине» (1-4 декабря 1999 г., Днепропетровск): Тез. докл.– Днепропетровск, 1999.– С. 134-135.
41. Одинак М.М., Бисаев Г.Н., Григоренко Г.А.//Науч. конф. «Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний» (14-16 июня 2000 г., Санкт-Петербург): Тез. докл.– СПб, 2000.– С. 387-388.
42. Применение эспа-липона (альфа-липоевая кислота) в лечении диабетической полинейропатии//Фармация.– 1998.– №2.– С. 61-62.
43. Прудіус П.Г.//Диабетик.– 1999.– №5.– С. 17-18.
44. Рашидов Н.А.//Науч. конф. «Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний» (14-16 июня 2000 г., Санкт-Петербург): Тез. докл.– СПб, 2000.– С. 445-446.
45. Ромейко Д.И., Холодова Е.А.//Здравоохр.– 1999.– №2.– С. 45-47.
46. Рытман Н.Н., Корзун А.И., Григоренко Г.А. и др.//Всерос. науч.-практ. конф. посв. 100-летию акад. А.Л. Мясникова (18-19 ноября 1999 г., Санкт-Петербург): Тез. докл.– СПб, 1999.– С. 131.
47. Скибун В.М.//Ліки.– 1998.– №2.– С. 89-92.
48. Скибун В.Н., Малышев В.А., Третьяк В.Д., Ларин А.С.//IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (21-25 апреля 1998 г., Москва): Тез. докл.– М., 1998.– С. 526.
49. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.– М.: АстраФармСервис, 2000.– 1408 с.
50. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В.//Журн. неврол. и психиатрии.– 1999.– Т.99, №6.– С. 18-22.
51. Тронько Н.Д., Науменко В.Г. Современное лечение диабетической нейропатии/Метод. рекоменд.– К., 2000.– 16 с.
52. Чернышова Т.Е., Филатова М.М.// IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (8-12 апреля 1997 г., Москва): Тез. докл.– М., 1997.– С. 140.
53. Щербак А.В.//Диабетик.– 2000.– №3. – С. 33-36.
54. Щербак А.В.//Науч.-практ. конф. «Диабет – проблема общечеловеческая» (10-14 октября 2000 г., Днепропетровск): Тез. докл.– Днепропетровск, 2000. – Вып.5.– С. 249-252.
55. Щербак О.В.//Фармацевт. журн. – 2000. – №4. – С. 29-32.
56. Эспа-липон (альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии): Экспресс-бюллетень//ГОП-Медицина. – 1998.– №8. – С. 1-4.
57. Эспа-липон. Базальная информация о препарате. – Магдебург: Эспарма, 1997. – 55 с.
58. Яворская В.А., Пустовит Л.Н.//Междунар. мед. журн. – 2000. – Т.6, №2. – С. 72-77.
59. Яворская В.А., Пустовит Л.Н., Егоркина С.В. Полинейропатия. – Харьков, 2000.– 63 с.
60. Яворская Т.//Диабетик. – 1999.– №4.– С. 50-51.
61. Altenkirch H., Stoltenburg-Dibinger G., Wagner H.M. et al.//Neurotoxicol. Teratol.– 1990.–№12.– Р. 619-622.
62. Apfel S.C., Kessler J.A., Adornato B.T. et al.//Neurol.– 1998. – V.51. – P. 695-702.