

Исследование биодоступности α -липоевой кислоты у диабетиков I и II типов, страдающих диабетической нейропатией

С. Розак¹, П. Хеффкен¹, В. Бальтес², Х.Дринда², Х.Ульрих³, Х.Й. Тричлер³, М.Эльце⁴ и Х.Блюме⁴.

Клиника "Заксенхаузен", отделение обмена веществ (главрач прив.-доц., доктор мед. наук С. Розак), 60594 Франкфурт на Майне, ул. Шульштрассе, 31

Берлинский Технический университет, 10623 Берлин, ул. Штрассе дес 17. Юни,

Фирма "Asta-Medica AG", 60314 Франкфурт на Майне, ул. Вайсмюллерштрассе, 45

Центральная лаборатория Союза немецких аптекарей, 65760 Эшборн, ул. Гиннхаймер Штрассе, 20

Резюме: В рамках контролируемого рандомизированного перекрестного исследования с участием двух параллельных групп 24 больных диабетом I и II типов с полинейропатией, вызванной диабетом, принимали α -липоевую кислоту в двух различных дозах и формах применения.

Результаты исследования подтверждают правильность рекомендуемой схемы лечения: прием 600 мг α -липоевой кислоты парентерально один раз в сутки с переходом на пероральный прием 600 мг один раз в сутки в качестве поддерживающей терапии.

Диабетическая нейропатия является осложнением диабета I и II типа. Ее появление у пациентов прямо зависит от продолжительности болезни и качества обмена веществ (Пирарт, 1978). Больные сахарным диабетом II типа из-за их большей численности по сравнению с больными диабетом I типа особенно часто страдают от таких осложнений. Причинами наблюдаемых осложнений считаются различные патогенетические механизмы (Томас, 1992): 1) связь с изменениями сосудов в рамках имеющейся макро- и/или микроангиопатии (васкулярная гипотеза), 2) изменения в структуре нервов и в обмене веществ внутри нервной клетки, вызванные нарушением метаболизма глюкозы (метаболическая гипотеза). Здесь следует назвать высокую степень гликозирирования протеинов, нарушение обмена энергии и полиола, усиленное образование свободных радикалов кислорода.

Альфа-липоевая кислота является кофактором пируват-дегидрогеназы (Тзунода et al., 1967). Путем проведения химических опытов, а также опытов с использованием животных, было доказано, что α -липоевая кислота содействует усвоению глюкозы и процессу оксидации. (Гаугард et al., 1970; Вах et al., 1989). Наряду с такой метаболической функцией α -липоевая кислота обладает также антиоксидативными свойствами (Сузуки et al., 1991; Скотт et al., 1994). На модели диабетической нейропатии у животных было доказано, что благодаря своим антиоксидативным свойствам α -липоевая кислота противодействует патогенезу диабетической полинейропатии. Таким образом, α -липоевая кислота нейтрализует свободные радикалы, которые повреждают диабетический нерв и, основываясь на таком механизме действия, защищает функциональность периферийного диабетического нерва (Лоу et al., 1995). Нейрозащитные и нейрогенерирующие свойства описывались также при исследовании других моделей полинейропатии (Грен et al., 1992; Димпфель et al., 1990).

Системное применение α -липоевой кислоты у пациентов с болезненной периферийной полинейропатией показало различную оценку субстанции (Йорг et al., 1988; Заксе и Вильмс, 1980; Рэшке et al., 1989; Штраке и Федерлин, 1993; Циглер et al., 1993). Однако следует заметить, что исследования с применением большей дозировкой α -липоевой кислоты приводили к консистентному терапевтическому эффекту (Рэшке et al., 1989; Циглер et al., 1993). Однако единых рекомендаций касательно внутривенного или перорального приема, размера дозы и продолжительности применения α -липоевой кислоты не существует. Цель этого исследования заключается в фармакокинетическом обосновании схемы лечения. В данном исследовании изучалась биодоступность двух различных дозировок α -липоевой кислоты (600 мг и 200 мг) у пациентов с периферийной диабетической полинейропатией. Одновременно следовало выяснить, возможно ли с помощью более высокой дозы улучшить биодоступность α -липоевой кислоты, в сравнении с низкой дозой.

Пациенты и методы исследования

Дизайн исследования и пациенты

В исследовании принимали участие 24 больных диабетом I и II типа. Диагноз полинейропатия был поставлен на основании таких типичных клинических симптомов, как зуд, парестезии, чувство онемелости, жжение и др., и/или на основании камертонального теста патологий (<5/8). Противодиабетическая терапия проводилась с помощью диеты, инсулина и/или противодиабетических средств, принимаемых во внутрь.

Исследование проводилось как контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование с участием 2-х параллельных групп и соответствовало требованиям к клинической практике, а также директивам, утвержденным Хельсинской декларацией и было одобрено комиссией врачебной палаты федеральной земли Гессен, ФРГ по вопросам этики.

24 пациента были распределены в две группы по 12 человек. Группа А (возраст $60,5 \pm 10,4$ лет, история диабета $14,7 \pm 10,0$ лет, HbA_{1c} $10,5 \pm 1,3\%$) в соответствии с планом рандомизации получала 600 мг α -липоевой кислоты (Тиоктацид 600 Т) парентерально в растворе NaCl (20-мин. вливание),

или перорально 600 мг α -липоевой кислоты (Тиоктацид 600) со 150 мл воды после 7-дневного периода элюции.

Группа Б (возраст $54,7 \pm 12,5$ лет, история диабета $14,5 \pm 9,1$ лет, HbA_{1c} $9,9 \pm 0,9\%$) по такой же схеме рандомизированно получала 200 мг α -липоевой кислоты (Тиоктацид 200) парентерально или 200 мг перорально со 150 мл воды после 7-дневного периода элюции.

Таблица 1.

Сравнение парентерального и перорального приемов α -липоевой кислоты 600 мг и 200 мг.

Описательная статистика вычисленных значений биодоступности и $C_{\text{макс}}$

| | 200 мг ("скорректированная" доза = 3 x 200 мг) | | 600 мг | |
|--|--|--------|---------|--------|
| | парент. | перор. | парент. | перор. |
| Биодоступность $0-t$ (последн.) | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Геометр. средства [$\mu\text{г}/\text{мл} \cdot \text{час}$] | 6,64* | 1,14** | 13,09* | 2,05** |
| CV [%] | 47,9 | 91,5 | 34,9 | 67,4 |
| $C_{\text{макс}}$ | | | | |
| n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Геометр. средства [$\mu\text{г}/\text{мл} \cdot \text{час}$] | 21,98* | 2,41** | 31,74* | 2,42** |
| CV [%] | 59,9 | 55,3 | 29,4 | 98,0 |

* значительная разница между 600 мг парент. и "скорректированной" дозой 200 мг (3 x 200) парент., (t-тест, параллельные группы, $\alpha = 0,05$)

** значительная разница между 600 мг перор. и "скорректированной" дозой 200 мг (3 x 200) перор., (t-тест, параллельные группы, $\alpha = 0,05$)

Взятие проб крови для определения концентрации α -липоевой кислоты производилось через отдельную полую иглу. После парентерального введения взятие крови проводилось через -10 мин, 0 мин, 2 мин, 4 мин, 6 мин, 8 мин, 10 мин, 15 мин, 50 мин, 25 мин, 30 мин, 40 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 9 ч, 12 ч и 24 ч. После перорального введения препарата пробы крови брали через -10 мин, 0 мин, 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 9 ч, 12 ч и 24 ч.

Пробы крови непосредственно после взятия центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 2000 об/мин., затем плазму замораживали при температуре -20°C для определения показателей.

Глубокозамороженные пробы плазмы размораживали без доступа света. 1 мл плазмы сильно окислялся путем добавления 0,1 мл 25%-ной серной кислоты и переводили α -липоевую кислоту в недиссоциированную форму. В результате добавления 1 мл диэтилэфира α -липоевая кислота экстрагировалась из жидкой плазмы. После вымораживания воды из фазы эфира брали 0,5 мл и дериватизировали с помощью 0,05 мл MTBSTFH (н-tert-бутилдиметил-N-метилтрифлуорацетамида) при температуре 60°C на протяжении 75 минут. Из полученного таким образом раствора 1,4 μl применяли для проведения газового хроматографического анализа. Детектирование проводилось посредством масс-спектрометра ("ионной ловушки") в режиме метана с хлором. Для оценки полученных результатов применялась калиброванная прямая. Диапазон погрешностей данного метода составлял $\pm 10,2\%$. Определение показателей липоевой кислоты было возможным в линейном диапазоне калиброванной прямой. Эта прямая проходила от 50 $\mu\text{g}/\text{ul}$ до 20 ng/ul (Маттулат и Бальтес, 1992).

Все 24 пациента, принимавшие участие в исследовании, прошли его до конца. Побочные явления или непереносимость не наблюдались ни при парентеральном, ни при пероральном приеме.

Результаты исследования

На рис. 1 показано среднестатистическую концентрацию плазмы после парентерального и перорального приема 200 мг α -липоевой кислоты. Как и ожидалось, после парентерального введения α -липоевой кислоты происходит резкое повышение концентрации α -липоевой кислоты в соответствии с

20 минутной длительностью инфузии, а после завершения инфузии – такое же быстрое снижение уровня концентрации в плазме. Среднестатистическая максимальная концентрация в плазме ($C_{\text{макс}}$) через 19 мин. (среднее $t_{\text{макс}}$) составляет 7,3 $\mu\text{g}/\text{мл}$. После перорального приема 200 мг α -липоевой

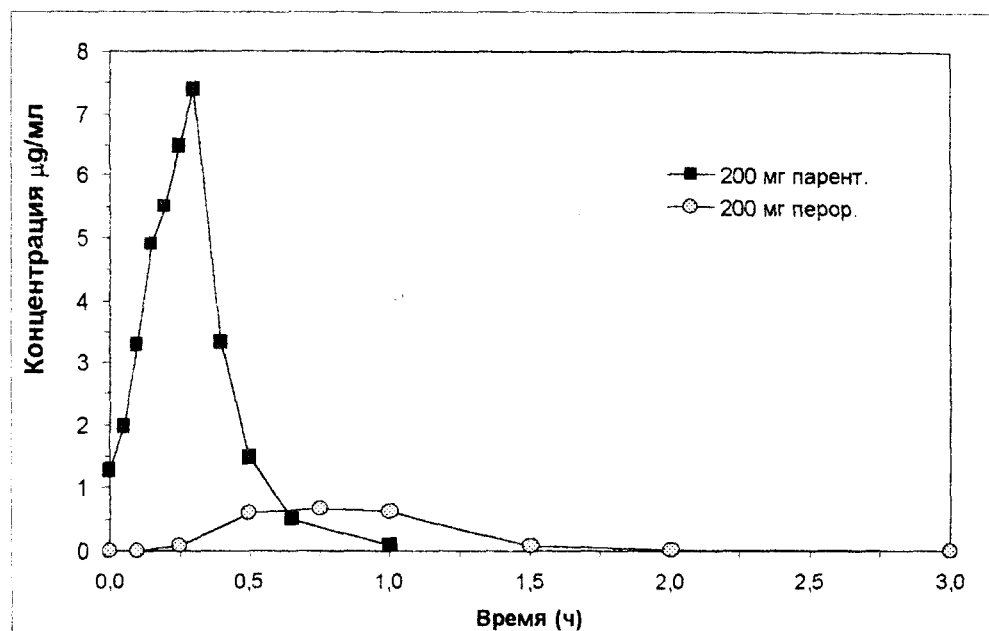


Рис. 1: Средняя концентрации α -липоевой кислоты в плазме после парентерального и перорального приема 200 мг

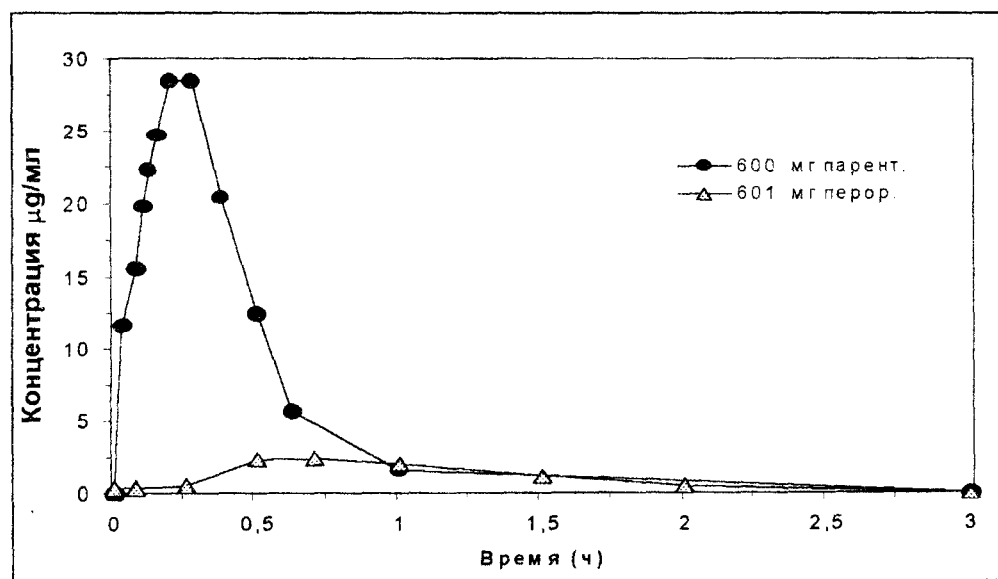


Рис. 2: Средняя концентрации α -липоевой кислоты в плазме после парентерального и перорального приема 600 мг

среднестатистическая максимальная концентрация α -липоевой кислоты 2,4 $\mu\text{g}/\text{мл}$ достигается в среднем через 54 минуты. Вычисленные значения биодоступности 600 мг и 200 мг, введенных внутривенно и перорально, приведены в таблице 1. Абсолютная биодоступность обеих доз была составляла 16-17 %. Сравнение степени биодоступности 600 мг α -липоевой кислоты со значениями "скорректированной" дозы 200 мг (3×200) α -липоевой кислоты показало значительную разницу, как при парентеральном, так и при пероральном применении.

Обсуждение

О лечении пациентов, страдающих полинейропатией, обусловленной сахарным диабетом, с помощью перорального введения α -липоевой кислоты, впервые сообщали Бок и Шнеевайс в 1959 году, с помощью парентерального - Шрайбер et al. в 1961 году, а также Кляйн и Швик в 1975 году. При-

концентрация ее в плазме происходит значительно медленнее и до менее высокого уровня. Так $C_{\text{макс}}$ 0,8 $\mu\text{g}/\text{мл}$ достигается в среднем через 55 мин. (среднее $t_{\text{макс}}$).

Концентрация плазмы в разрезе времени (рис. 2) после парентерального и перорального приема 600 мг α -липоевой кислоты аналогична профилю, наблюдаемому после приема дозы 200 мг. Как и следовало ожидать, после приема 600 мг достигалась более высокая концентрация α -липоевой кислоты в плазме по сравнению с 200 мг. Через 16 минут (среднее $t_{\text{макс}}$) после инфузии достигалась максимальная среднестатистическая концентрация α -липоевой кислоты в плазме ($C_{\text{макс}}$) 31,7 $\mu\text{g}/\text{мл}$, после чего наблюдалось ее резкое снижение.

После перорального приема 600 мг α -липоевой кислоты аналогично приему 200 мг

меняемые тогда суточные дозы составляли от 30 до 200 мг. Даже при таких низких дозах α -липоевой кислоты в отдельных случаях наблюдалось улучшение состояния больных, страдающих диабетической полинейропатией. И только при дозировке от 400 до 600 мг стали наблюдаться консистентные терапевтические эффекты (Рэшке et al., 1989, Циглер et al., 1993). В обоих исследованиях пациенты, как минимум, на протяжении 3-х недель принимали парентерально α -липоевую кислоту, после чего переходили на пероральный прием. Даже несмотря на такие позитивные клинические результаты, до сих пор не существует единых рекомендаций касательно парентерального или перорального приема, размера дозы и длительности применения α -липоевой кислоты. Цель данного фармакологического исследования заключается в составлении кинетически обоснованной схемы лечения α -липоевой кислотой.

Исходя из вышеуказанного, в настоящем исследовании определялась фармакокинетика двух доз α -липоевой кислоты (600 мг и 200 мг). Представленные результаты однозначно доказывают, что парентеральный прием по достигаемым результатам значительно превосходит пероральный. Абсолютная биодоступность обеих доз составляет 16-17%. Это исследование подтверждает необходимость начальной парентеральной терапии для быстрого и эффективного создания терапевтически релевантного уровня α -липоевой кислоты в периферийной нервной системе. Эксперименты на животных, проведенные Петером et al. в 1995 году, с применением радиоактивно маркированной α -липоевой кислоты, доказывают фармакокинетическую обоснованность схемы лечения с парентеральной инициальной терапией. После парентерального введения α -липоевой кислоты в периферийной нервной системе создается более высокая концентрация, чем после перорального применения. Такой вывод подтверждается также результатами клинических исследований. Согласно этому, симптомы диабетической полинейропатии уменьшаются после 3-недельной начальной парентеральной терапии α -липоевой кислотой (Циглер et al., 1993). Подобный эффект с помощью пероральной терапии за такой же период времени не достигается (С. Розак). Альфа-липоевая кислота в значительной степени поддается "эффекту первого прохождения" в печени (Ритмюллер-Винцен, 1991). Лохер et al. (1995), в своем исследовании продемонстрировали, что 1,4-бисметил-меркаптогексановая кислота является главным метаболитом в моче человека, т.е., α -липоевая кислота поддается бета-оксидации и метилированию. Этот факт обуславливает низкую биодоступность перорального применения кислоты по сравнению с парентеральным. Биодоступность дозы 600 мг, принимаемой за один раз, статистически значительно выше биодоступности "скорректированной" дозы 200 мг (3 x 200).

Эти результаты говорят о том, что после одного приема 600 мг α -липоевой кислоты по сравнению с одним приемом 200 мг, при сравнительном анализе, достигается более высокая биодоступность α -липоевой кислоты. Эти результаты подтверждают то, что субстанцию следует не распределять на более мелкие дозы, принимаемые на протяжении дня, а вводить всю терапевтическую дозу за один раз.

Такие интересные заключения следует, однако еще проверить в отдельном рандомизированном перекрестном исследовании, поскольку не исключается, что обе группы пациентов, принимавших участие в этом исследовании, отличались относительно биодоступности.

Трехнедельное парентеральное применение 600 мг α -липоевой кислоты приводит по сравнению с плацебо к значительному улучшению симптомов, также как и функции нервов (Циглер et al., 1995).

Вместе с дозой 600 мг для улучшения симптомов, вызванных нейропатией, рекомендуется последовательное парентеральное/пероральное применение α -липоевой кислоты, т.е., при лечении пациентов в начале терапии на протяжении 2-3 недель вводят парентерально высокие дозы, а затем продолжают лечение с пероральным введением α -липоевой кислоты (Рэшке et al., 1989; Циглер et al., 1993). Представленные свидетельства о более высокой биодоступности α -липоевой кислоты после парентерального применения, по сравнению с пероральным.

С фармакодинамической точки зрения представленное исследование подтверждает следующую схему лечения α -липоевой кислотой:

**терапевтическую дозу 600 мг следует принимать за один раз,
а не разделять на несколько более мелких доз,
принимаемых на протяжении дня.**