

АЛЬФА-ЛИПОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: SYMPTOMATIC DIABETIC NEUROPATHY (SYDNEY) TRIAL

А.С.,Аметов², И.А.,Строков¹, А.Н.,Баринов¹, М.В.,Новосадова²,
Н.А.,Козлова², И.Н.,Лаврова², Н.М.,Макарова², О.И.,Дрепа²,
P.P.,Самигуллин (Германия)³, D.,Ziegler (Германия)⁴, H.J.,Tritschler (Герма-
ния)³, R.,Hermann (Германия)³, D.,Nehrdich (Германия)³, K.,Schuette (Герма-
ния)³, K.,Wessel (Германия)³, M.,Reljjanovic (Хорватия)⁵, P.A.,Low (США)⁶,
P.C.,O'Brien (США)⁶, W.J.,Litchoy (США)⁷, P.J.,Dyck (США)⁶, Н.Н.,Яхно¹

¹ Кафедра нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова
² Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО
³ Viatris GmbH, Frankfurt
⁴ German Diabetes Research Institute, University of Dusseldorf
⁵ Ergomed, Zagreb
⁶ Mayo Clinic, Rochester
⁷ Health Partners Medical Group, Minneapolis

Уольных сахарным диабетом (СД) характерным осложнением являются различные варианты диабетической невропатии, риск развития которых возрастает по мере увеличения длительности СД. Это позднее осложнение СД формируется в результате метаболических нарушений, приводящих к патологии самих нервных волокон и их сосудистого обеспечения. Наиболее часто встречающейся формой диабетической невропатии является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия — диабетическая полиневропатия (ДПН). Поражение толстых и тонких волокон при ДПН приводит к снижению вибрационной, температурной и болевой чувствительности в дистальных отделах ног, появлению слабости мышц стопы и голени с изменением архитектоники стопы, что является причиной развития язвы стопы и последующей ампутации конечности [8].

По современным представлениям, гипергликемия приводит к увеличе-

нию в плазме, мембранах и клетках уровня свободных радикалов и истощению ферментов защитной антиоксидантной системы — оксидантному стрессу [6, 9]. Слабость собственной антиоксидантной системы, судя по исследованию полиморфизма генов антиоксидантных ферментов, имеет генетическую основу [11]. Гипергликемия определяет включение нескольких базисных механизмов, ответственных за развитие ДПН:

- активацию полиолового пути, которая может вызывать снижение активности синтеза некоторых антиоксидантных ферментов и приводить к псевдогипоксии;
- образование большого количества молекул супероксида, что приводит к нарушению гликолиза по гексозаминовому пути и развитию основных нарушений метаболизма;
- снижение активности транскетолазы с накоплением промежуточных продуктов гликолиза [7].

Отправным механизмом, запускающим эту сложную многозвеньевую систему и вызывающим патологические изменения в структурах периферических нервов и микроциркуляторном русле, можно считать оксидативный стресс.

Интенсивная гипогликемическая терапия может снизить вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к ее серьезному регрессу [8]. В этой связи понятен интерес фармакологов, патофизиологов,

неврологов и эндокринологов к лечению ДПН препаратами, имеющими высокую антиоксидантную активность [1, 3, 12]. Основной массив данных по эффективности антиоксидантов при ДПН получен при применении α -липоевой кислоты (АЛК) [4, 13].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности и переносимости внутривенного введения α -липоевой кислоты (Тиоктацид) при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных с СД 1 и 2 типов.

Пациенты и методы исследования

В рамках моноцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования проведено обследование до и после лечения 120 больных СД 1 и 2 типов с симптомной полиневропатией (2 стадия по Dyck P.J. [1999]), которые были разделены на 2 группы (см. табл.). Больные 1 группы получали АЛК (препарат Тиоктацид) в дозе 600 мг в 225 мл физиологического раствора при времени внутривенного капельного введения 30–40 минут), больные 2 группы — плацебо (0,04 мг рибофлавина, дающего окраску раствора, аналогичную Тиоктациду, в том же объеме физиологического раствора, вводимого в течение того же времени). Растворы АЛК и плацебо были приготовлены спонсирующей компанией (ASTA Medica AG, Германия) и отправлены в неразведенном состоянии в ис-

Таблица Группы пациентов

Параметры	Тиоктацид	Плацебо
N	60	60
Возраст	56,8±9,65	55,4±8,66
Пол (муж/жен)	14/46	24/36
Тип диабета (1/2)	15/45	15/45
Продолжительность диабета, лет	15,1±8,8	14,0±8,2
Продолжительность невропатии, лет	3,7±6,0	3,4±3,9
Рост, см	163,9±8,01	167,3±9,74
Индекс массы тела, кг/см	29,4±4,93	29,3±5,23

следовательский центр под кодовыми номерами. Пять инфузий (понедельник-пятница) проводили больному в 1, 2 и 3 недели, на 4 неделе инфузии проводили в понедельник-четверг. В пятницу 4 недели больному осуществляли повторное детальное обследование. В субботу и воскресенье больные инфузий не получали. Группы не имели значимых отличий между собой, кроме более высокого соотношения мужчин и женщин в группе пациентов, получавших плацебо.

Основным критерием включения больного в исследование было наличие типичных позитивных невропатических симптомов — стреляющих болей, жжения, парестезий (покалывания) и онемения, выраженность которых по шкале Total Symptom Score (TSS) [5] должна была быть не менее 7,5 баллов. Уровень гликогемоглобина ($HbA1^c$) у пациентов не должен был превышать 12% (реально был не более 10%), что позволило не менять сахароснижающую терапию в процессе лечения. Из первично осмотренных 790 пациентов скринингу подверглись 206 пациентов, а в дальнейшем стационарном исследовании приняли участие 120 больных. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для госпитализации у больных дополнительно должны были быть изменения по шкале NIS_{LL} (Neuropathy Impairment Score) [5] — не менее двух изменений ЭМГ показателей (скорость проведения возбуждения (CPB), амплитуды М-ответа и латенция при стимуляции *n.pegoneus* и амплитуда ПД и CPB при антидромной стимуляции *n.suralis*) или изменений вариабельности сердечного ритма в пробе с глубоким дыханием при количественном автономном тестировании на аппарате CASE IV (США). Все данные обследований больных отсылались в клинику Мейо и Риверсайд (США), которые давали заключение о возможности включения больного в исследование и его госпитализацию. В исследование не включали больных, получавших в течение предыдущих 3 месяцев ангиопротекторы или антиоксиданты; с периферическими сосудистыми заболеваниями, проявляющимися клаудикацией; лиц, злоупотребляющих алкоголем, с тяжелыми нарушениями функции сердца, легких, печени и почек. Всем больным выполняли ЭКГ, рентгенологическое и лабораторное обследование. Перед началом исследования все больные подписывали информированное согласие, текст которого был одобрен этическим комитетом общественной организации «Международная программа «Диабет». Страхование пациентов и

мониторинг проводила CRO (Contract Research Organization) «Квинтайлс».

В течение 1 недели пациенты обеих групп получали плацебо (*run-in* период). За этот период счет баллов по шкале TSS не должен был снижаться более чем на 3 балла или достигать величины меньше 5 баллов. Если это происходило, то пациенты исключались из исследования, а если не происходило, то больных рандомизировали.

В связи с тем, что основным показателем в исследовании являлись позитивные невропатические симптомы, один врач-невролог ежедневно в течение всего периода исследования (месяц), используя стандартные фразы, в определенное время дня оценивал их выраженность по шкале TSS. Дополнительные показатели — шкала NIS_{LL}, ЭМГ-показатели, пороги вибрационной, болевой и температурной чувствительности, вариабельность сердечного ритма при глубоком дыхании с использованием аппарата CASE IV — оценивали другой врач-невролог и специалисты-электрофизиологи в начале и по окончании исследования. Общее обследование, включавшее ЭКГ и лабораторные исследования, также проводили в начале и по окончании лечения.

Результаты исследования

После первой недели лечения, когда все больные получали плацебо (*run-in* фаза), ни один больной не был выключен из исследования как плацебо-респондент. Исследование показало хорошую переносимость препарата больными. За все время исследования не зарегистрировано ни одного побочного эффекта, связанного с его приемом. Из исследования были исключены 2 пациента (группа плацебо) после частичного проведения курса лечения. Один из них был исключен из-за повышения температуры на фоне гриппа, другой — из-за появления сердечной аритмии.

Эффективность лечения оценивали, сравнивая значения по различным шкалам перед началом инфузионного лечения (до рандомизации) и после лечения. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на $5,72 \pm 1,53$ балла в группе АЛК и на $1,82 \pm 1,92$ баллов в группе плацебо ($p < 0,001$, рис. 2). Достоверное различие между группами по среднему количеству баллов шкалы TSS появилось только на 4 неделе лечения. Анализ динамики баллов каждого отдельного симптома (боль, жжение, онемение, парестезии) в процессе лечения показал достоверное уменьшение выраженности всех симптомов на четвертой неделе в

группе, получавшей АЛК, по сравнению с плацебо-группой ($p < 0,001$). Динамика средних баллов для стреляющей боли, жжения и парестезий была очень похожа, отмечено уменьшение этих симптомов как в группе получавшей АЛК, так и плацебо (рис. 3). Счет баллов для онемения практически не менялся в группе плацебо и снижался на четвертой неделе только в группе, получавшей АЛК (рис. 4).

Счет баллов по шкале NIS_{LL} уменьшился на $2,70 \pm 3,37$ баллов в группе, получавшей АЛК, и на $1,20 \pm 4,14$ в группе плацебо ($p < 0,05$, рис. 5).

Из ЭМГ-показателей отмечено достоверное улучшение (уменьшение) только дистальной латенции при стимуляции *n.suralis* ($p < 0,05$). Не выявлено статистически достоверных изменений порогов вибрационной, болевой и температурной чувствительности, а также вариабельности сердечного ритма.

Обсуждение

Известно, что α -липоевая кислота является мощным естественным липофильным антиоксидантом. Ее способность действовать в качестве ловушки свободных радикалов подтверждена в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических исследованиях [10]. Исследование ALADIN 1 [13] показало, что действие АЛК на позитивные невропатические симптомы в дозах 600 и 1200 мг практически не отличается. Вместе с тем применение высоких доз АЛК способно вызывать в эксперименте выраженные побочные эффекты: гиперсаливацию, рвоту, диарею, нарушение всасывания пищи, атаку и судороги. При клиническом 3-недельном внутривенном введении АЛК побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще развивались при дозировке 1200 мг (32,6%), чем при дозировке 600 мг (19,8%) и при введении плацебо (20,7%) [13]. Применявшаяся в настоящем исследовании доза АЛК 600 мг и с точки зрения клинической эффективности, и с учетом возможности развития побочных эффектов является оптимальной.

Все рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования эффективности и безопасности внутривенного введения или приема таблетированных форм АЛК (Тиоктацид) проводились в Германии, и только в одном исследовании принимали участие специалисты из Хорватии [12]. В этой связи было необходимо провести исследование эффективности и безопасности лечения АЛК диабетической полиневропатии в другой стране.

Настоящее исследование имело ряд

особенностей, отличающих его от других известных клинических испытаний АЛК. Был использован период run-in для исключения возможных плацебо-респондентов. Исходная величина баллов по шкале TSS для каждого больного составляла 7,5 баллов и выше, тогда как в других исследованиях эта величина была 5 баллов и выше. Больные целый месяц находились в стационаре, что позволило нормировать питание, режим дня, физические нагрузки и сахароснижающую терапию.

Позитивные невропатические симптомы были выбраны в качестве основного критерия клинической эффективности Тиоктацида в связи с тем, что именно они в первую очередь нарушают качество жизни больных. С другой стороны, известно, что ощущения больных являются плацебо-зависимыми, особенно стреляющая боль и жжение. Уменьшение этих симптомов при применении плацебо регистрируется более чем у 30% больных. Плацебо-эффект в настоящем исследовании минимизировался периодом run-in и наличием группы сравнения, получавшей плацебо. Однако анализ динамики баллов по шкале TSS для отдельных симптомов свидетельствует, что в отношении стреляющих болей, жжения и парестезий плацебо-эффект несомненно присутствовал несмотря на период run-in. Единственным симптомом,

реально нечувствительным к плацебо, оказалось ощущение онемения. В этой связи крайне важно, что улучшение было зарегистрировано при использовании шкалы NIS_L, которая не показывает значимой динамики при использовании плацебо. Уменьшение баллов по шкале NIS_L после лечения происходило в основном за счет оживления или появления рефлексов и в меньшей степени за счет улучшения состояния чувствительности различных модальностей. Большое значение также имеет улучшение одного из показателей ЭМГ — дистальной латенции. Полученные данные свидетельствуют о том, что основные неприятные ощущения, беспокоящие больных и снижающие качество жизни (боль, жжение, онемение, парестезии) уменьшались при лечении АЛК (Тиоктацид) за счет улучшения функции периферических нервов.

Представляет интерес несоответствие клинического улучшения функции периферических нервов по данным шкал TSS и NIS_L с результатами ЭМГ-тестирования и количественного сенсорного и автономного тестирования. Вопрос заключается в том, почему при столь явном клиническом улучшении только один электрофизиологический показатель улучшился достоверно. Известно, что как при ухудшении функции нерва (например, при синдроме Гийена-Барре), так и при улучшении его

функции может иметь место временной разрыв между изменением клинического состояния, т.е. уменьшением или увеличением мышечной слабости, изменением рефлексов и выраженности сенсорных нарушений, и появлением изменений СРВ и амплитуд двигательного и сенсорного ответов [2]. Длительность этого периода несоответствия клинических изменений и динамики электрофизиологических показателей может быть достаточно большой, достигая месяцев. При столь коротком времени повторного объективного ЭМГ-тестирования функции периферических нервов после лечения, как в настоящем исследовании (3 недели), выявление такого несоответствия не является неожиданным.

Таким образом, исследование SYDNEY показало, что внутривенное введение α-липоевой кислоты (Тиоктацид) в течение 3 недель вызывает достоверное ослабление мучительных для пациентов невропатических симптомов и неврологической объективной симптоматики. Для подтверждения влияния АЛК не только на симптоматику, но и на электрофизиологические показатели функции нервов необходимо провести более длительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее / Российские медицинские вести. 2001. Т. 6. № 1. С. 35-40.
2. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Л., 1990.
3. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Лечение диабетической полиневропатии / РМЖ. 2001. Т. 9. № 7-8. С. 314-317.
4. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения триметамоловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии / Журнал неврологии и психиатрии. 1999. № 6. Т. 99. № 6. С. 18-22.
5. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии / Неврологический журнал. 2000. № 5. С. 14-19.
6. Baynes JW, Thorpe SR. Oxidative stress in diabetes. *Antioxidants in diabetes management*. Ed.: L Packer, NY M Dekker Inc 2000; 77-92.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / *Nature* 2001; 414:813-20.
8. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann.Intern.Med.* 1995;122:561-68.
9. Sies H (ed). *Antioxidants in disease mechanisms and therapy*. San Diego Academic Press, 1997.
10. Packer L, Witt EH, Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1995;19:227-50.
11. Strokov IA, Bursa TR, Drepa OI, et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta diabetologica* 2003; 40 (Suppl. 2):375-79.
12. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, et al. α-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999;107:421.
13. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38:1425-33.

РЕФЕРАТ

Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) Trial

В рамках моноцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования были обследованы 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов, из которых 60 человек получали плацебо, 60 — α-липоевую кислоту (Тиоктацид). Проведено изучение

влияния Тиоктацида на клинические проявления диабетической полиневропатии, электромиографию, показатели количественного сенсорного и автономного тестирования у 60 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показана высокая эффективность Тиоктацида в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов. Делается вывод о том, что Тиоктацид может быть с успехом использован для лечения симптомной диабетической полиневропатии.