Опыт клинического применения Берлитиона® при диабетической периферической полинейропатии

В.Н. Храмилин, Т.Е. Чазова

Кабинет «Диабетическая стопа» при ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). По данным эпидемиологических исследований в зависимости от используемых методов обследования частота ДН при СД варьирует от 5 до 100%. Различия в частоте встречаемости обусловлены использованием различных критериев диагностики ДН. Наиболее ранней и частой формой ДН является диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) [2]. У 7,5% больных с впервые выявленным СД 2 типа уже имеются клинико-лабораторные проявления ДПН. Клинические проявления ДПН, такие как боль, парестезии, судороги, онемение, снижение чувствительности и т.д., значительно снижают качество жизни больных СД [27]. Присоединение сухости, истончения кожи нижних конечностей и пр. к имеющимся проявлениям ДПН представляет серьезную угрозу для формирования синдрома диабетической стопы, который нередко является причиной ампутации конечности и вследствие этого тяжелой инвалидизации [23].

Несмотря на множество теорий развития ДН, основным установленным патогенетическим фактором является гипергликемия (рис. 1). Персистирующая гипергликемия активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы, что приводит к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы и активизации протеинкиназы С. Механизмы, посредством которых эти вещества могут повреждать нейроны и их отростки, до конца не ясны. Снижение содержания myo-инозитола и активности Na^+/K^+-АТФазы приводит к ретенции Na^+, задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, снижению количества глиальных клеток аксонов и, в конце концов, к дегенерации периферических нервов. Дефицит дигомо-γ-линоленовой кислоты (γ-ЛК), так же как и N-ацетил-L-карнитина, тоже играет определенную роль в процессах демиелинизации [20].

Развитие всего многообразия клинических проявлений ДН нельзя объяснить лишь описанными метаболическими нарушениями. Несомненно, свою лепту в развитие данного осложнения вносят аутоиммунные процессы и дефицит различных факторов роста [1]. Изменения vasa nervorum, активизация перекисного окисления липидов, вазоактивных факторов эндотелина 1-21, окиси азота (NO) и простациклина приводят к локальному ухудшению неврального кровотока и ишемии [14, 29, 30].

Таким образом, очевидно, что достижение и поддержание нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Обеспечение нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН приводит к задержке прогрессирования повреждения

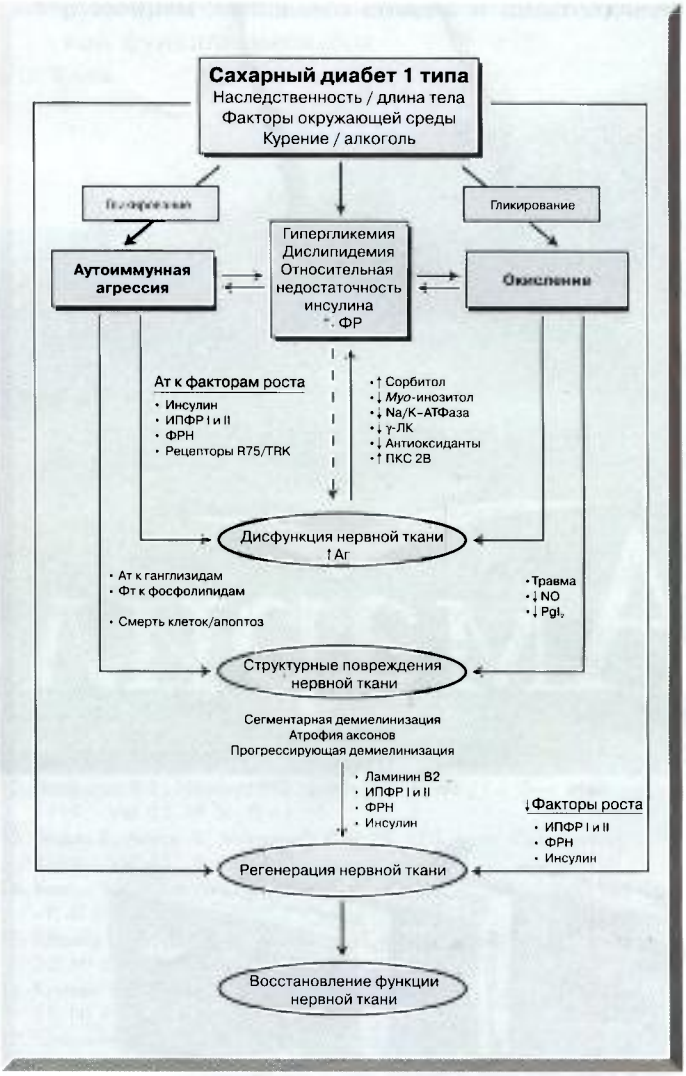

Рис. 1. Патогенез диабетической нейропатии.
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста, NO – окись азота, ФРН – фактор роста нервов, PGI_2 – простациклин, γ-ЛК - γ-линоленовая кислота, ПКС – протеинкиназа С.

периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации ее проявлений [6, 31]. В связи с этим для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное симптоматическое лечение, особенно при наличии болевого синдрома. С этой целью используются различные препараты, в частности антидепрессанты [10, 16, 18, 25]. Их длительное применение сопровождается такими нежелательными побочными эффектами, как сонливость, дезориентация, галлюцинации, экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, изменение формулы крови, гепатотоксичность. Кроме того, повышается риск смерти вследствие передозировки препарата и его кардиотоксического действия. Эффективность применения антиконвульсантов, мексилетина, местное использование капсаицина не доказана [3-5, 17, 21, 26]. Воздействуя на отдельные клинические проявления нейропатии, эти препараты не оказывают влияния на механизмы развития ДПН.

Патогенетическая терапия ДПН включает использование ингибиторов альдозо-редуктазы, myo-инозитола, аминогуанидина, факторов роста нервной ткани, вазодилататоров, γ-линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина. К сожалению, судить об эффективности этих лекарственных средств не представляется возможным, так как они в основном использовались лишь в экспериментальных работах [11, 19, 22, 24, 32].

В настоящее время α-липоевая кислота является наиболее эффективным средством в лечении периферической полинейропатии, что подтвердили такие широкомасштабные многоцентровые многолетние исследования как АЛАДИН [Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy] и ДЕКАН [Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie].

α-Липоевая кислота синтезируется в высоких концентрациях соматическими клетками и выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот. Точные механизмы влияния α-липоевой кислоты на регресс ДПН до конца не установлены, но некоторые из них неплохо изучены. Во-первых, α-липоевая кислота стимулирует рост нервных окончаний в культуре клеток нейробластомы. Данный эффект дозозависимый. Во-вторых, α-липоевая кислота, являясь физиологическим липофильным антиоксидантом, подавляет и связывает свободные радикалы и активные формы кислорода. За последнее десятилетие накоплено достаточно знаний о роли свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов в патогенезе ДПН. Биохимические механизмы действия α-липоевой кислоты совместно с антиоксидантными свойствами обеспечивают основу для ее применения в лечении ДПН [7, 9, 12, 13, 15, 28, 34].

Диагноз ДПН ставится на основании клинических проявлений ДПН дистального типа сенсорной формы в сочетании с изменениями, выявленными при рутинном неврологическом обследовании, при исключении других неврологических заболеваний, злоупотребления нейротропными препаратами и алкоголем. Основными жалобами больных являются боли, онемение, жжение, покалывание, судороги в ногах, усиливающиеся в ночное время и в покое и стихающие при физической активности и массаже. При обследовании выявляются сухость кожи, трофические нарушения ногтей на ногах, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, снижение вибрационной, температурной, тактильной, болевой чувствительности по типу «носок» и «чулок».

В большинстве случаев именно наличие ДПН, а не декомпенсация СД являлось главной причиной, побуждающей больных к посещению врача.

Объем и методы исследования

Для изучения влияния α-липоевой кислоты на клинические проявления ДПН 24 пациентам был назначен Берлитион® (производство компании Berlin-Chemie/Menarini Pharma GmbH) по следующей, наиболее успешно зарекомендовавшей себя схеме. Сначала в течение 3 недель препарат пациентам вводили внутривенно капельно медленно в дозе 600 мг вместе с 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В последующий месяц больные ежедневно принимали по 600 мг per os.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, получавших α-липоевую кислоту

Показатель	Значение [M±σ]
Число пациентов	22
Пол, м/ж	6/16
Возраст, лет	
1 тип	43,8 ± 15
2 тип	56,9 ± 8,3
Длительность сахарного диабета, лет	
1 тип	19,0 ± 16,5
2 тип	10,5 ± 6,6
Длительность нейропатии, лет	
1 тип	3,4 ± 3,1
2 тип	2,6 ± 1,6
HbA1c, %	7,7 ± 1,1
Ретинопатия (0/I/II/III)	4/12/5/1
Нефропатия (0/I/II/III)	3/0/10/9
NSS	6,64 ± 1,7
Общее количество баллов по Янгу	13,05 ± 2,79
Общее количество баллов по TSS	7,31 ± 1,9
Боль по TSS	1,54 ± 1,26
Жжение по TSS	1,45 ± 1,2
Парестезии по TSS	1,8 ± 0,9
Онемение по TSS	2,5 ± 0,85
Вибрационная чувствительность	
На уровне проксимального сустава V пальца стопы	
справа	4,04 ± 1,70
слева	4,09 ± 1,66
На уровне внутренней лодыжки	
справа	4,95 ± 1,70
слева	4,95 ± 1,70

NSS – Neuropathy Symptom Score (шкала симптомов нейропатии),
TSS – Total Symptom Score (общая шкала симптомов: боль, парестезии, онемение, жжение).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы статистической обработки данных STATISTICA (1999). Пациенты, выбывшие из исследования, были исключены из статистической обработки.

Среди больных было 15 женщин и 9 мужчин в возрасте от 28 до 72 лет, страдающих СД 1 или 2 типа и имеющих умеренные проявления ДПН. Включение именно этих больных в наблюдение было абсолютно случайным и базировалось лишь на финансовой способности пациентов к приобретению препарата. Пациентам (n=9) в связи с выраженностью болевого синдрома приходилось постоянно принимать анальгетики из группы нестероидных противовоспалительных препаратов. У 12 из 24 больных беспокоящие симптомы возникали только по ночам, у 12 – в любое время суток. У 9 больных выраженность симптомокомплекса являлась причиной бессонницы. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Для изучения эффективности воздействия α-липоевой кислоты на ДПН исследовали динамику ее клинических проявлений до и после лечения. Во избежание субъективности при оценке динамики состояния пациентов определялась вибрационная чувствительность при помощи градуированного камертона, характер изменения ощущений больных оценивался по "Шкале симптомов полинейропатии" (NSS) и по "Шкале общих симптомов" (TSS). "Шкала симптомов нейропатии" (NSS) позволяет дать оценку субъективным ощущениям пациента в баллах. Подсчитывались 2 показателя: NSS и общее количество баллов по Янгу. NSS – сумма баллов по "Шкале симптомов нейропатии" (жжение, онемение, парестезии [есть - 2 балла, нет – 0 баллов], слабость, судороги, боль [есть – 1 балл, нет – 0 баллов]). Максимальное количество баллов по NSS равно 9, что свидетельствует о выраженной ДПН. Показатель NSS, равный 5, является клинически незначимым.

При подсчете общего количества баллов по Янгу в дополнение к показателю NSS оцениваются локализация и изменение интенсивности жалоб в зависимости от времени суток и физической активности. До начала лечения у наблюдаемых нами больных показатель NSS составил 6,64±1,68 баллов, а общее количество баллов по Янгу – 13,04±2,78.

"Шкала общих симптомов" (TSS) используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симптомов) до 14,64 баллов (все симптомы сильной интенсивности и почти постоянно присутствуют) (табл. 2). Значение показателя TSS ниже 2 баллов является клинически незначимым.

Таблица 2

Оценка симптомов по шкале общих симптомов (TSS) в баллах (боль, жжение, парестезии, онемение)

Частота симптомов	Интенсивность			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Случайные	0	1,00	2,00	3,00
Частые	0	1,33	2,33	3,33
Почти постоянные	0	1,66	2,66	3,66

Лечение считалось эффективным при уменьшении проявления симптоматики ДПН по TSS на 30% и более или при увеличении значения TSS на 2 балла и более при исходном значении ниже 4 баллов. Перечисленные параметры оценивались трижды: до лечения, после курса парентерального введения и в конце курса перорального приема Берлитиона®.

Наблюдаемые пациенты по шкале TSS обычно предъявляли жалобы умеренной интенсивности, носившие частый или почти постоянный характер. Общее количество баллов по данной шкале у них составляло 7,31±1,9 (табл. 3).

Таблица 3

Исходные проявления ДПП по шкале общих симптомов (TSS) у наблюдаемых больных

Частота симптомов	Боль			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	7 (31,9%)	–	–	1(4,5%)
Случайные	–	3 (13,6%)	1(4,5%)	–
Частые	–	–	7 (31,9%)	1(4,5%)
Почти постоянные	–	–	1(4,5%)	1(4,5%)
Частота симптомов	**Жжение (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	8 (36,4)	–	–	–
Случайные	–	1(4,5%)	4 (18,2%)	–
Частые	–	1(4,5%)	2 (9,1%)	–
Почти постоянные	–	–	5 (22,8%)	1(4,5%)
Частота симптомов	**Парестезии (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	3 (13,6%)	–	–	–
Случайные	–	3 (13,6%)	5 (22,8%)	–
Частые	–	1(4,5%)	6 (27,4%)	1(4,5%)
Почти постоянные	–	–	3 (13,6%)	–
Частота симптомов	**Онемение (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	1(4,5%)	–	–	–
Случайные	–	1(4,5%)	1(4,5%)	3(13,6%)
Частые	–	1(4,5%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)
Почти постоянные	–	–	7 (31,9%)	2 (9,1%)

Вибрационная чувствительность измерялась при помощи градуированного U-образного камертона (ν-128) в области проксимального сустава V пальца и медиальной лодыжки ног справа и слева. Производилось три последовательных измерения через небольшие промежутки времени. В статистический анализ включались средние значения.

Результаты и их обсуждение

При внутривенном введении Берлитиона® большинство больных отмечали снижение интенсивности симптоматики после 12-15 инъекций препарата, что сразу же приводило к нормализации сна. Это позволило почти всем пациентам (6 из 9) отказаться от приема анальгетиков. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности более длительного периода внутривенного введения Берлитиона® (15-21 инъекция) вместо повсеместно распространенного 10-дневного курса с последующим переходом на пероральный прием. В табл. 4 показана оценка эффективности α-липоевой кислоты.

Таблица 4

Оценка эффективности α - липоевой кислоты по шкалам симптомов полинейропатии NSS и TSS

Оценка эффективности	Баллы (M±m)		
	исход	через 3 нед.	через 1 мес.
NSS	6,64±1,68	5,09±2,18	4,09±2,02
Общий балл (по Янгу)	13,04±2,78	10,82±2,63	9,04±2,93
TSS	7,31±1,91	4,74±2,05	2,68±1,5

К концу курса внутривенных инъекций Берлитиона® отмечалось достоверное снижение показателя NSS и общего количества баллов по Янгу (p=0,0005) по шкале симптомов нейропатии (жжение, онемение, парестезии, слабость, судороги, боль) (рис.2, 3).

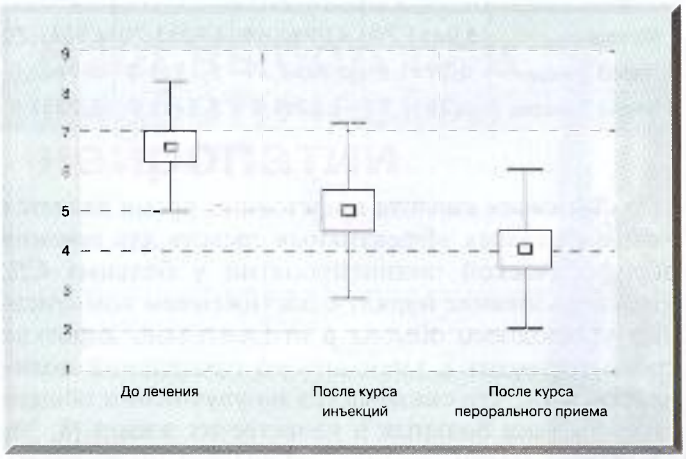

Рис. 2. Динамика показателей по «Шкале симптомов полинейропатии» (NSS).

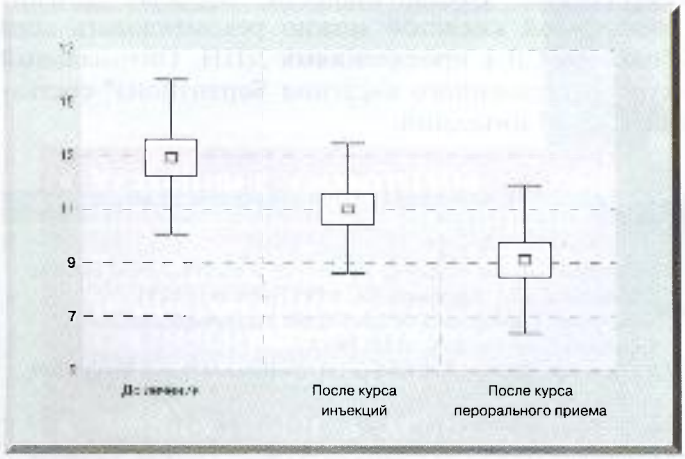

Рис. 3. Динамика показателей по «Шкале симптомов полинейропатии по Янгу» (NSS).

По шкале TSS достоверный клинически значимый эффект наступил у 15 из 22 пациентов. Субъективно больные отметили значительное уменьшение парестезий (улучшение на 0,63±0,4 балла), чувства жжения (на 0,64±0,38 балла), болей (на 1,1±0,6 балла) и онемения (на 0,75±0,6 балла) при внутривенных инъекциях α-липоевой кислоты (рис. 4). Именно перечисленные ощущения в значительной степени снижали качество жизни больных. Интересен тот факт, что даже за столь малый срок лечения α-липоевой кислотой (3 нед.) происходило незначительное, но достоверное улучшение вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей (p<0,05).

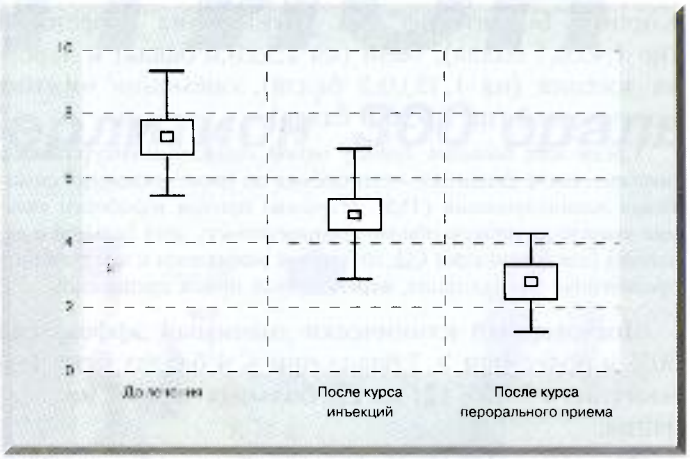

Рис. 4. Динамика показателей по «Шкале общих симптомов полинейропатии» (TSS).

После окончания внутривенного введения Берлитиона® пациенты в течение 1 мес. принимали препарат перорально в той же дозе. По окончании этого периода лечения отмечалась ощутимая положительная динамика в самочувствии пациентов. Показатель NSS по шкале симптомов нейропатии снизился в среднем на 2,64±1,04 балла (p≤0,05).

При оценке интенсивности и частоты встречаемости (табл. 5) основных симптомов ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение) по шкале TSS через 1 мес. лечения было выявлено положительное

Таблица 5

Проявления ДПП по шкале общих симптомов (TSS) у больных через 1 месяц наблюдения

Частота симптомов	Боль			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	10(45,5%)	–	–	–
Случайные	–	12(54,5%)	–	–
Частые	–	–	–	–
Почти постоянные	–	–	–	–
Частота симптомов	**Жжение (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	12(54,5%)	–	–	–
Случайные	–	6(27,4%)	1(4,5%)	–
Частые	–	3(13,6%)	–	–
Почти постоянные	–	–	–	–
Частота симптомов	**Парестезии (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	10(45,5%)	–	–	–
Случайные	–	10(45,5%)	1(4,5%)	–
Частые	–	1(4,5%)	–	–
Почти постоянные	–	–	–	–
Частота симптомов	**Онемение (интенсивность)**			
	отсутствует	слабая	умеренная	сильная
Отсутствуют	6(27,4%)	8(36,5%)	–	–
Случайные	–	5(22,7%)	–	–
Частые	–	1(4,5%)	1(4,5%)	–
Почти постоянные	–	–	1(4,5%)	–

влияние Берлитиона® на уменьшение парестезий (на 1,4±0,5 балла), боли (на 1,5±0,6 балла) и чувства жжения (на 1,35±0,8 балла), онемения нижних конечностей (на 1,6±0,6 балла).

Среди всех больных лишь у одной пациентки отсутствовала положительная динамика, оцениваемая по шкале основных симптомов полинейропатии (TSS). Изучение причин подобного явления указало на низкую общую комплаентность этой больной с лечением (декомпенсация СД, отсутствие мотивации к постоянному проведению самоконтроля, нерегулярный прием препарата).

Достоверный клинически значимый эффект (на 30% и более или ⩾ 2 балла при ⩽ 4 баллах исходно) наступил у 95,5% (21 из 22) больных через 1 мес. лечения.

Положительная динамика имела место не только при оценке субъективных ощущений больных, но и при оценке вибрационной чувствительности градуированным камертоном (табл. 6).

Из представленных данных следует, что вибрационная чувствительность за период наблюдения не восстановилась, но наметилась очевидная тенденция к улучшению данного параметра.

Побочные реакции при лечении Берлитионом® были отмечены у одной пациентки.

На 4-е сутки лечения у нее развилась аллергическая реакция в виде уртикарной сыпи, которая была купирована при помощи Тавегила. Учитывая индивидуальную непереносимость α-липоевой кислоты, от ее дальнейшего использования было решено воздержаться.

Таблица 6

Оценка вибрационной чувствительности до и после лечения α-липоевой кислотой

Период наблюдения	Средние из трех измерений (M±m)			
	проксимальный сустав V пальца стопы		внутренняя лодыжка	
	справа	слева	справа	слева
Исходно	4,04±1,70	4,09±1,66	4,95±1,70	4,95±1,70
Через 3 недели	4,39±1,8	4,34±1,79	5,19±1,8	5,19±1,8
Через 1 месяц	4,43±1,8	4,43±1,8	5,24±1,9	5,24±1,9

α-Липоевая кислота в настоящее время является одним из самых эффективных средств для лечения периферической полинейропатии у больных СД. Ее использование наряду с достижением компенсации углеводного обмена в относительно короткие сроки приводит к уменьшению проявлений полинейропатии, что сказывается на улучшении общего самочувствия больных и качестве их жизни [8, 33, 34]. Через месяц лечения отмечается положительная динамика со стороны объективных показателей, в частности, тенденция к восстановлению вибрационной чувствительности. Курсовое лечение α-липоевой кислотой можно рекомендовать всем больным СД с проявлениями ДПН. Оптимальный курс внутривенного введения Берлитиона® составляет 15-20 инъекций.

Литература

1. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. and the NGF Study Group. Neurology 51:695-702, 1998
2. Brownlee M. In: Rifkin H., and Porte D. (Eds.) Diabetes Mellitus: Theory and Practice. New York: Elsevieer Science. – 1990. – 279-291.
3. Capsaicin Study Group. Arch Intern Med 1991.
4. Capsaicin Study Group. Diabetes Care 15:159-165, 1992.
5. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Lancet 8575-8576, 1988.
6. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. // Ann Neurol. – 1995. – 38. – 869-880.
7. Dimpfel W., Spuler M., Pierau F-K., et al. // Dev Pharmacol Ther. – 1990. – 14. – 193 – 199.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854-65.
9. Fedele D, Giugliano D. Drugs 54:414-421, 1997
10. Henry S.H., Alexander C.A., Sener E.K. // BMJ. – 1995. – 310. – 221 – 224.
11. Hounsom L, Horrobin DF, Tritschler H, et al. Diabetologia 41:839-843, 1998.
12. Jakobsen J., Christiansen J.S., Kristoffersen I., et al. // Diabetes. – 1988. – 37. – 452-455.
13. Kemplay S., Martin P., Wilson S. Neuropathol Appl Neurobiol. – 1988. – 14. – 275 – 288.
14. Low P., Lagerlund T., McManis P. // Int Rev Neurobiol. – 1989. – 31. – 355 – 438.
15. Low P.A., Nickander K.K. // Diabetes. – 1991. – 40. – 873 – 877.
16. Max M.B., Lynch S.A., Muir J., et al. // N. Engl. J. Med. – 1992. – 326. – 1250 – 1256.
17. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Brit Med J 311:1047-1052, 1995.
18. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. Pain 68(2-3):217-227, 1996.
19. Nickander K.K., Schmelzer J.D., Rohwer D.A., et al. // J Neurol Sci. – 1994. – 126. – 6. – 14.
20. Obrosova IG, Van Huysen C, Stevens MJ, et al. 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999, [Abstract 0229].
21. Oskarsson P, Ljunggren J-G, Lins P-E, the Mexiletine Study Group. Diabetes Care 20:1594-1597, 1997.
22. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Diabetes 46(Suppl. 2):S82-S89, 1997.
23. Pirart J. // Diabetes Care. - 1978. - 1:168-188.
24. Quatraro A., Roca P., Donzella C., Acampora R., et al. // Diabetologia. – 1995. – 38. – 123.
25. Sindrup S.H. // Dan Med Bull. – 1994. – 41. – 66 – 78.
26. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, et al. Diabetes Care. 15:1550-1555, 1992.
27. Thomas P.K., Tomlinson D.R. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, and Poduslo JF. (Eds). Peripheral Neuropathy.W.B. Saunders Co. Philadelphia. – 1993. - 1219-1250.
28. Young M.J., Boulton A.J.M. McLeod A.F. et al. // Diabetlogia. – 1993. – 36. – 150 – 154.
29. Vinik A.I., Newlon P.G., Lauterio T.J., et al. Diabetes Rev. – 1995. – 3. – 139-157.
30. Vinik A.I., Pittenger G.L., Hopkins L.C. In:Eisenbarth G. (Eds) Molecular Mechanism of Endocrine and Organ Specific Autoimmunity. Austin, TX: R.G. Landes Company. – 1998. – 217-251.
31. Vinik A.I. American Diabetes Association's 59th Scientific Sessions. Day 3 - June 21, 1999. – oral presentation.
32. Vinik AI. 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999. [Abstract 0232].
33. Zielgler D., Dannehl K., Wiefels K., et al. // Diabet Med. – 1992. – 9. – 622 – 629.
34. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. // Diabetologia . – 1995. – 38. – 1425 – 1433.