

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И МЕКСИДОЛА НА АФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И. А. Волчегорский¹, Л. М. Рассохина¹, М. И. Колядич¹, М. Н. Алексеев²

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния α -липоевой кислоты и мексидола на динамику нарушений аффективного статуса, когнитивных функций и качества жизни в сопоставлении с изменениями показателей углеводного обмена и липидемии у больных сахарным диабетом. Установлено, что двухнедельное введение α -липоевой кислоты (в разовой дозе 600 мг, внутривенно) и мексидола (в разовой дозе 300 мг, внутривенно) способствует уменьшению гликемии на 13.00 с одновременным снижением депрессивного “чувства вины”. В случае использования мексидола данные эффекты сопровождаются позитивной динамикой “жизнеспособности”, установленной с помощью опросника SF-36 и отражающей улучшение качества жизни пациентов. Курсовое применение α -липоевой кислоты дополнительно способствует улучшению внимания, изученного с помощью таблицы Шульте. Благоприятные психотропные эффекты α -липоевой кислоты и мексидола не связаны с изменениями липидемии и показателей системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита”.

Ключевые слова: сахарный диабет, аффективные и когнитивные нарушения, качество жизни, мексидол, α -липоевая кислота

ВВЕДЕНИЕ

Длительное течение сахарного диабета (СД) приводит к прогрессирующему ухудшению аффективного статуса больных с постепенным формированием когнитивного дефицита и снижением качества жизни (КЖ). Это обусловлено развитием ангио- и нейропатических осложнений СД, сочетанная эскалация которых на церебральном уровне составляет патогенетическую основу диабетической энцефалопатии (ДЭ) [5]. Диабетические поражения периферических сосудов и нервов считаются не менее значимой причиной СД-ассоциированных расстройств аффективной сферы и сопутствующего понижения КЖ [11]. Основной причиной диабетических ангио- и нейропатий является хроническая гипергликемия, обусловленная абсолютным дефицитом инсулина в случае СД 1 типа или относительным недостатком данного гормона в связи с инсулинорезистентностью при СД 2 типа. Гипергликемия, развивающаяся на фоне абсолютной недостаточности инсулина, сопровождается формированием вторичной инсулинорезистентности. Важным последствием инсулинорезистентности является развитие атерогенных дислипидемических расстройств, прогрессирование которых связано с усугублением аффективных и когнитивных нарушений у больных СД [5].

Наряду с известным влиянием на углеводный и липидный обмен, инсулин играет важную роль в регуляции познавательных процессов, эмоций и поведения [13]. Заместительная инсулинотерапия считается эффективным подходом к предотвращению СД-ассоциированного нарушения высших церебральных функций [13]. Вместе с тем инсулин подавляет биодegradацию β -амилоида, являющегося рецепторным антагонистом инсулина и иг-

рающего значимую роль в развитии нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера [12]. Кроме того, введение препаратов инсулина на фоне инсулинорезистентности оказывает негативное влияние на эмоциональную сферу и когнитивные функции пациентов [14]. Это свидетельствует о перспективе применения лекарственных средств (ЛС), увеличивающих чувствительность к инсулину, с целью одновременной коррекции аффективных, когнитивных и метаболических нарушений при СД. Помимо производных сульфонилмочевины и тиозалидиндиона к числу таких ЛС относятся α -липоевая кислота (α -ЛК) и мексидол, продемонстрировавшие высокую эффективность в лечении нейропатических осложнений СД [6]. Статья посвящена сравнительному анализу влияния α -липоевой кислоты и мексидола на аффективный статус, когнитивные функции и КЖ больных СД в сопоставлении с действием изученных ЛС на динамику показателей углеводного и липидного обмена в крови пациентов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния α -ЛК и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) на динамику нарушений аффективного статуса, когнитивных функций, КЖ, показателей углеводного обмена и липидемии у больных СД. Исследование выполнялось на базе Клиники Челябинской государственной медицинской академии, а также челябинских городских клинических больниц № 1 и 9. Было отобрано 90 больных СД, поступивших в профильные отделения указанных учреждений для планового профилактического лечения. Организация исследования осуществлялась в соответствии с положениями Хельсинской декларации. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включали больных с множественными осложнениями СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2; соответ-

¹ Кафедры фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) и пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. И. И. Шапошник) Челябинской государственной медицинской академии, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

² Челябинская городская клиническая больница № 1.

ственно E10.0 и E11.0 по МКБ-10). Критериями исключения являлась длительность СД менее 6 месяцев, беременность, острые осложнения СД, ишемическая форма синдрома диабетической стопы (СДС), онкологические заболевания, алкоголизм, острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения, хроническая почечная недостаточность (ХПН) III – IV стадий, а также лечение препаратами ацетилцистеина, аллилтиаминов и токоферола.

У всех больных, включенных в исследование, была выявлена дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия с признаками нейропатической и нейроишемической форм СДС 0 – I стадии по Wagner (1990). Большинство пациентов страдало артериальной гипертензией и энцефалопатией смешанного (дисциркуляторно-метаболического) типа, у 7 больных имелись указания на острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 1). У многих пациентов было диагностировано ожирение (39 больных), катаракта (33 человека), ишемическая болезнь сердца (29 пациентов). Несколько реже отмечалась диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия с ХПН 0-II стадий, хронический пиелонефрит, патология гепатобилиарной системы и остеохондроз. В отдельных случаях наблюдались язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический панкреатит, остеоартроз, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, узловой зоб, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и паркинсонизм. Наряду с препаратами инсулина и (в случае СД2) пероральными сахароснижающими средствами всем больным проводили базисную терапию поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний. С этой целью применяли статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, нитроглицерин, антиагреганты и антикоагулянты, антидепрессанты и транквилизаторы, антиконвульсанты, ноотропы, нестероидные противовоспалительные средства и препараты, регулирующие метаболические процессы (милдронат, актовегин, церебролизин, кортексин). При наличии показаний больным назначали антибиототики. В единичных случаях применяли бетасерк, антихолинэстеразные средства, гепатопротекторы, панкреатические ферменты, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, ингибиторы протонной помпы, дофаминергические препараты и избирательные блокаторы α_1 -адренорецепторов. С помощью процедуры динамической рандомизации [8] больные, включенные в исследование, были распределены на 3 равнозначные группы, сопоставимые по клинико-anamnestическим характеристикам, возрасту и половому составу (табл. 1). Сформированные группы не различались по частоте применения средств базисной терапии ($p = 0,07 - 1,0$; по критерию Краскелла-Уоллиса).

Больным I группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл поляризующей смеси (10 мл 4 % раствора KCl, 10 мл панангина и 4 ед. инсулина в 200 мл 5 % раствора глюкозы). Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [6]. Больные II группы ежедневно полу-

чали внутривенные капельные инфузии 600 мг α -ЛК (берлитион, Berlin-Chemi AG/Menarini Group, Германия), разведенной в 200 мл 0,9 % NaCl. Больным III группы тем же путем ежедневно вводили 300 мг мексидола (ООО “ПК Фармасофт”) в 200 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. За день до начала лечения и по истечении двух недель у больных проводили квантифицированную оценку выраженности расстройств аффективного статуса и когнитивных функций с параллельным учетом КЖ и лабораторным исследованием состояния углеводного обмена и липидемии.

Изучение аффективных расстройств проводили с помощью шкалы самооценки тревоги Цунга (ШТЦ) и шкалы депрессии Бека (ШДБ) [2]. Анализ депрессивной симптоматики основывался на отдельной регистрации каждой из 21 категории симптомов и жалоб, предусмотренных ШДБ, с последующим расчетом суммарного показателя тяжести проявлений депрессии.

Когнитивную сферу пациентов оценивали по показателям внимания и интеллекта. Для изучения внимания применяли таблицы Шульце с исчислением интегральных показателей “вработываемости” и “психической устойчивости” [10]. Об интеллектуальных возможностях больных судили с помощью “прогрессивных матриц” Равена, результаты выражали в единицах стандартного IQ [9].

Об изменениях КЖ судили по результатам заполнения русскоязычной версии опросника SF-36. Использовался вариант опросника, предусматривающий оценку составляющих КЖ на протяжении последних двух недель. Максимальная оценка по шкалам SF-36 составляла 100, что соответствует наилучшему уровню КЖ. Минимальное (наихудшее) значение шкал КЖ соответствовало нулевой оценке.

Выраженность нарушений углеводного обмена оценивали по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA1C), уровню циркулирующего фруктозамина, отражающего неферментное гликозилирование белков плазмы крови, и показателям суточного профиля гликемии. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по показателям липопротеидного распределения ХС. Дополнительно изучали состояние системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита” (ПОЛ — АОЗ). Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [3]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов; ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов; КД и СТ). О состоянии АОЗ судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) и церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови [4].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-13.0. Качественные (номинальные) показатели, характеризующие сформированные группы пациентов на начальном этапе исследования, выражали абсолютным числом больных, обладающих изучаемыми признаками. Количественные (интер-

вальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Исходную сопоставимость групп оценивали с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. О динамике интервальных и ординальных показателей в процессе лечения судили по средним величинам сдвига изучаемых параметров от исходного уровня с расчетом $M \pm m$. Эффективность базисной терапии оценивали по величине сдвигов изучаемых параметров от исходных величин в группе “активная плацебо-терапия” с определением статистической значимости при помощи парного критерия Вилкоксона. Влияние мексидола и α -ЛК на динамику изучаемых показателей в процессе лечения считали значимым только при достоверной неоднородности групп, установленной с помощью критерия множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Характер соответствующих межгрупповых различий уточняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ состояния больных, включенных в исследование, продемонстрировал исходную сопоставимость сформированных групп по основным клинико-анамнестическим и лабораторным параметрам. Средний возраст больных, величины индекса массы тела и длительность течения СД были практически одинаковыми во всех группах, которые статистически не различались по этим показателям (табл. 1; $p = 0,130 - 0,481$). То же самое касалось полового состава групп, соотношения СД1/СД2, показателей углеводного обмена, липидемии и параметров системы “ПОЛ-АОЗ” (табл. 1, 2; $p = 0,067 - 0,982$). Перед началом лечения не было выявлено значимых межгрупповых различий по показателям аффективного статуса, когнитивных функций и параметров КЖ (табл. 3; $p = 0,087 - 0,957$).

Результаты лабораторного обследования больных перед началом лечения продемонстрировали неудовлетворительное состояние углеводного обмена (табл. 2). Средние показатели гликемии у пациентов, включенных в исследование, занимали пограничное положение между диапазонами субкомпенсации и декомпенсации во всех точках суточного профиля. Содержание HbA1C свидетельствовало об исходной декомпенсации СД [1]. Концентрации циркулирующих ТГ и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (табл. 2) соответствовали норме. Средние показатели содержания ОХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (табл. 2) превышали целевые уровни и свидетельствовали о риске сердечно-сосудистых осложнений СД [1]. Уровень α -ТК и концентрация ЦП в сыворотке крови перед началом лечения не выходили за границы нормального диапазона [4]. Исходное содержание большинства циркулирующих продуктов ПОЛ превышало средние значения нормы [4]. Это касалось обеих категорий изопропанолрастворимых липопероксидов, а также

гептанрастворимых КД и СТ (табл. 2). Полученные данные соответствуют представлениям об интенсификации ПОЛ при СД [4].

Большинство пациентов, включенных в исследование, характеризовалось наличием клинически значимой депрессивной симптоматики (табл. 3). У 63 больных суммарный балл ШДБ оказался больше порогового значения (11 баллов), превышение которого является диагностическим критерием развития депрессии [15]. Более чем в половине случаев (47 больных) исходная тяжесть депрессивной симптоматики по данным ШДБ соответствовала уровню от 17 баллов и выше, что укладывается в диапазон от умеренно выраженной (среднетяжелой) до тяжелой депрессии [15]. Общая тяжесть депрессивной симптоматики прямо зависела от содержания HbA1C ($r_s = 0,234$; $p = 0,042$) и ОХС ($r_s = 0,253$; $p = 0,023$) в крови пациентов, а также от величин индекса атерогенности ($r_s = 0,296$; $p = 0,008$). Это согласуется с ранее опубликованными данными о вкладе атерогенных дислипидемических расстройств в формирование аффективных нарушений при ДЭ [5]. Содержание гептанрастворимых ДК в сыворотке крови отрицательно коррелировало с суммарным баллом ШДБ ($r_s = -0,243$; $p = 0,03$), что соответствует представлениям об уменьшении интенсивности ПОЛ по мере снижения двигательной активности и падения кислородного запроса в связи с депрессией [5]. Уровень циркулирующего α -ТК прямо зависел от общей тяжести депрессивной симптоматики ($r_s = 0,255$; $p = 0,023$). Эта закономерность согласуется с прямой зависимостью депрессивной симптоматики от холестеринемии, т.к. циркулирующий α -ТК транспортируется в составе атерогенных липопротеинов.

Корреляционный анализ, выполненный на интегральной совокупности больных перед началом лечения, позволил установить нарастание проявлений тревоги и снижение КЖ по мере увеличения тяжести депрессивной симптоматики. Это проявилось прямой связью общей тяжести симптомов депрессии с показателем ШТЦ ($r_s = 0,551$; $p < 0,001$) и отрицательной корреляцией суммарного балла ШДБ со шкалой “жизнеспособности” опросника SF-36 ($r_s = -0,453$; $p < 0,001$).

Через 14 дней от начала лечения у больных группы “активная плацебо-терапия” было отмечено значимое снижение содержания циркулирующего фруктозамина (табл. 2), являющегося интегративным показателем гипергликемии на протяжении предшествующих трех недель. Установленный факт отражает эффективность базисного лечения СД. Справедливость этого положения иллюстрируется достоверным снижением гипотимии, “утраты аппетита” и суммарного показателя ШДБ по сравнению с исходными величинами (табл. 3). Аналогичные сдвиги были установлены для всех изученных проявлений тревоги и времени заполнения пятой таблицы Шульге, длительность работы с которой сократилась с $55,21 \pm 3,27$ до $49,75 \pm 2,55$ секунд ($p = 0,015$). Вместе с тем средние значения гликемии в изученных точках суточного профиля, показатели липидемии, системы ПОЛ-АОЗ, интегральные параметры внимания, величины IQ и составляющие КЖ не претерпели значимой ди-

намики. Не исключено, что снижение депрессивной “утраты аппетита” в динамике базисного лечения ограничивает его эффективность за счет известной роли гиперфагии в эскалации метаболических расстройств при СД2, которым страдала большая часть (68,9 %) пациентов, включенных в исследование (табл. 1). Возможно, положительная динамика аффективного статуса и показателей внимания у больных группы “активная плацебо-терапия” связана с наличием препаратов с психотропной активностью в составе комплексного базисного лечения. Это касается винпоцетина, пирацетама, холина альфасцера, пентоксифиллина, амитриптилина, карбамазепина, милдроната, актовегина, церебролизина, афобазола, кортексина, производных бензодиазепина и антигистаминных средств. Важно подчеркнуть сопоставимость частоты назначения соответствующих препаратов в группах “активная плацебо-терапия”, “ α -ЛК” и “мексидол” ($p = 0,132 - 0,890$). Сопоставимость сформированных групп по частоте применения психотропных средств базисной терапии является важнейшим условием корректной оценки влияния изучаемых ЛС (α -ЛК и мексидол) на динамику эмоциональных нарушений и расстройств внимания у больных СД.

Включение α -ЛК и мексидола в схему комплексной терапии СД привело к определенной коррекции расстройств углеводного обмена. Это проявилось снижением гликемии на 13.00 у больных, получавших α -ЛК и мексидол, в сравнении с соответствующим сдвигом в группе “активная плацебо-терапия” (табл. 2). Установленный факт согласуется с данными об инсулинпотенцирующем действии изученных ЛС [7]. Следует подчеркнуть, что 50 % пациентов, включенных в исследование (45 больных), получали препараты инсулина средней продолжительности действия. Введение этих препаратов утром натощак (в 7.00 – 8.00) связано с развитием максимального сахароснижающего эффекта через 6 ч (т.е. в 13.00 – 14.00). Ни одно из исследованных ЛС не повлияло на динамику липидологических параметров и показателей системы ПОЛ-АОЗ в сравнении с “активной плацебо-терапией” (табл. 2).

Усиление сахароснижающего эффекта базисного лечения под действием α -ЛК и мексидола сопровождалось избирательным улучшением динамики депрессивного “чувства вины” в сравнении с группой “активная плацебо-терапия” (табл. 3). При этом ни одно из изученных ЛС не повлияло на выраженность снижения суммарного показателя ШДБ. Невзирая на равноэффективную коррек-

Таблица 1. Анализ сопоставимости групп больных СД, включенных в исследование

Показатель	Активная плацебо-терапия ($n = 28$)	α -Липоевая кислота ($n = 30$)	Мексидол ($n = 32$)	p
Возраст, годы	60,15 ± 1,42	55,40 ± 2,45	54,00 ± 2,39	0,179
Мужчины/женщины	15/13	10/20	8/24	0,067
Индекс массы тела, кг/м ²	28,08 ± 0,81	30,10 ± 1,11	29,13 ± 1,19	0,481
СД-1/СД-2	11/17	10/20	7/25	0,334
Продолжительность СД, годы	12,71 ± 1,93	15,96 ± 1,59	12,53 ± 1,19	0,130
Энцефалопатия смешанного генеза	22	26	26	0,416
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2	3	2	0,680
Диабетическая нефропатия	3	8	6	0,307
Диабетическая ретинопатия	5	6	10	0,369
Катаракта	12	7	14	0,161
Глаукома	1	0	0	0,331
Артериальная гипертензия	24	26	28	0,850
Ишемическая болезнь сердца	12	11	6	0,136
Узловой зоб	0	2	4	0,399
Гипотиреоз	0	3	2	0,623
Ожирение	10	15	14	0,276
Пиелонефрит	7	6	9	0,718
Гепатобилиарная патология	6	3	5	0,492
Паркинсонизм	2	0	0	0,110
Бронхиальная астма, ХОБЛ	3	0	2	0,206
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	0	0	0,110
Хронический панкреатит	2	0	2	0,346
Остеохондроз	3	5	5	0,781
Остеоартроз	0	3	2	0,251
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1	1	0	0,977

Примечание. Показатели возраста, продолжительности СД и индекса массы тела представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса.

цию “чувства вины”, α -ЛК и мексидол существенно различались по влиянию на составляющие КЖ. Курсовое лечение мексидолом привело к достоверно большему нарастанию показателя шкалы “жизнеспособности” опросника SF-36 в сравнении с группой “активная плацебо-терапия” (табл. 3) и больными, получавшими α -ЛК ($p = 0,003$). Применение α -ЛК способствовало более выраженной коррекции связанных с болью ограничений КЖ по сравнению с мексидолом ($p = 0,011$). Различия между изученными ЛС по действию на составляющие КЖ было связано с разнонаправленным влиянием α -ЛК и мексидола на динамику индекса атерогенности

($p = 0,002$), однако ни одно из этих ЛС не вызвало значимых сдвигов индекса атерогенности в сравнении с “активной плацебо-терапией” (табл. 2).

Двухнедельное применение α -ЛК привело к существенному улучшению показателей внимания (табл. 3). Это проявилось достоверным улучшением показателя “вработываемости”, низкие величины которого отражают хорошую способность к быстрому и эффективному началу требующей внимания работы [10]. Необходимо добавить, что динамика показателей “вработываемости” и “психической устойчивости” у больных, получавших α -ЛК, оказалась достоверно лучше соответствующих сдвигов в

Таблица 2. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на показатели углеводного обмена, липидемии и состояния системы ПОЛ-АОЗ у больных СД ($M \pm m$)

Показатель	Активная плацебо-терапия ($n = 26$)		α -Липоевая кислота ($n = 30$)		Мексидол ($n = 31$)	
	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня
<i>Показатели углеводного обмена</i>						
Нь А1С, %	8,32 \pm 0,40	- 0,43 \pm 0,27	8,61 \pm 0,30	- 0,74 \pm 0,18	8,50 \pm 0,37	- 0,78 \pm 0,28
ФА, мкмоль/г альбумина	42,89 \pm 2,90	- 5,55 \pm 3,05*	45,06 \pm 2,81	- 3,61 \pm 2,81	43,92 \pm 2,45	- 2,45 \pm 3,00
Гликемия, ммоль/л						
на 8.00 ч	7,19 \pm 0,38	+ 0,52 \pm 0,64	7,58 \pm 0,59	- 0,91 \pm 0,48	7,91 \pm 0,44	- 0,64 \pm 0,49
на 11.00 ч	8,80 \pm 0,48	+ 0,48 \pm 0,61	9,37 \pm 0,77	- 1,51 \pm 0,79	9,89 \pm 0,71	- 1,00 \pm 0,77
на 13.00 ч	6,84 \pm 0,44	+ 0,83 \pm 0,50	8,49 \pm 0,55	- 1,76 \pm 0,92**	8,26 \pm 0,51	- 1,06 \pm 0,55**
на 15.00 ч	8,71 \pm 0,72	+ 0,31 \pm 0,73	9,38 \pm 0,73	- 1,13 \pm 0,93	10,00 \pm 0,71	- 1,38 \pm 0,83
на 18.00 ч	6,81 \pm 0,55	- 0,24 \pm 0,93	7,69 \pm 0,69	- 1,54 \pm 0,83	8,17 \pm 0,73	- 1,09 \pm 1,00
на 20.00 ч	7,46 \pm 0,39	- 0,19 \pm 0,53	8,13 \pm 0,66	- 0,92 \pm 0,73	7,96 \pm 0,66	- 0,50 \pm 0,67
на 22.00 ч	7,20 \pm 0,74	- 0,26 \pm 0,70	7,78 \pm 0,84	- 0,80 \pm 0,87	7,21 \pm 0,51	- 0,09 \pm 0,61
на 7.00 ч	5,78 \pm 0,45	- 0,30 \pm 0,54	6,03 \pm 0,68	- 0,46 \pm 0,73	5,97 \pm 0,46	- 0,17 \pm 0,63
<i>Липидемия</i>						
ОХС, ммоль/л	4,98 \pm 0,22	- 0,15 \pm 0,18	4,91 \pm 0,21	+ 0,13 \pm 0,25	4,91 \pm 0,22	- 0,32 \pm 0,17
ТГ, ммоль/л	1,55 \pm 0,20	+ 0,05 \pm 0,15	1,51 \pm 0,22	- 0,04 \pm 0,17	1,46 \pm 0,17	+ 0,02 \pm 0,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 \pm 0,05	+ 0,04 \pm 0,07	1,17 \pm 0,04	- 0,06 \pm 0,06	1,15 \pm 0,06	+ 0,11 \pm 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,01 \pm 0,19	- 0,12 \pm 0,17	2,99 \pm 0,19	+ 0,20 \pm 0,23	3,07 \pm 0,20	- 0,37 \pm 0,18
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,81 \pm 0,14	- 0,01 \pm 0,15	0,65 \pm 0,07	+ 0,04 \pm 0,07	0,68 \pm 0,08	+ 0,03 \pm 0,06
Индекс атерогенности, отн. ед.	3,57 \pm 0,28	- 0,32 \pm 0,28	3,24 \pm 0,24	+ 0,47 \pm 0,28	3,47 \pm 0,24	- 0,69 \pm 0,20***
<i>Система “ПОЛ-АОЗ”</i>						
ДК[г], е.и.о.	0,70 \pm 0,04	+ 0,05 \pm 0,03	0,77 \pm 0,03	- 0,03 \pm 0,02	0,72 \pm 0,03	+ 0,06 \pm 0,0,3
КД и СТ[г], е.и.о.	0,09 \pm 0,01	- 0,00 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	- 0,01 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01	0,00 \pm 0,01
ДК[и], е.и.о.	0,57 \pm 0,02	+ 0,01 \pm 0,02	0,55 \pm 0,02	+ 0,01 \pm 0,02	0,59 \pm 0,02	+ 0,03 \pm 0,02
КД и СТ[и], е.и.о.	0,34 \pm 0,03	- 0,02 \pm 0,02	0,35 \pm 0,02	- 0,00 \pm 0,02	0,33 \pm 0,03	- 0,01 \pm 0,02
α -ТК, мкмоль/л	20,14 \pm 1,51	- 0,67 \pm 1,49	16,78 \pm 0,82	+ 0,52 \pm 0,67	17,47 \pm 1,01	+ 0,30 \pm 1,00
ЦП, мг/дл	26,79 \pm 1,60	- 2,11 \pm 1,81	25,58 \pm 1,57	+ 1,24 \pm 1,99	26,31 \pm 1,26	- 2,41 \pm 1,24

Примечания:

- 1) ДК — диеновые конъюгаты (первичные продукты ПОЛ), КД и СТ — кетодиены и сопряженные триены (вторичные продукты ПОЛ); буквенные подиндексы [г] и [и] обозначают продукты ПОЛ, извлекаемые соответственно гептановой и изопропанольной фазами липидного экстракта;
- 2) группы не отличались по исходным величинам изученных показателей — $p = 0,053 - 0,966$; критерий Краскелла-Уоллиса;
- 3) длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней, достигнутый эффект оценивали по величине изменения показателей от исходных значений; знаком “+” обозначено нарастание показателя, знаком “-” — снижение соответствующих величин;
- 4) * — изменения относительно исходных значений в группе “активная плацебо-терапия” достоверны ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона);
- 5) ** — достоверные различия с выраженностью изменений в группе “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; U — критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности показателей динамики в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса);
- 6) *** — достоверные различия выраженности изменений между группами “мексидол” и “ α - липоевая кислота” ($p < 0,05$; U — критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности показателей динамики в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса).

Таблица 3. Влияние α -липовой кислоты и мексидола на аффективный статус, когнитивные функции и качество жизни у больных СД ($M \pm m$)

Показатель	Активная плацебо-терапия ($n = 28$)		α -Липовая кислота ($n = 30$)		Мексидол ($n = 32$)	
	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня	исходные значения показателей	выраженность изменений от исходного уровня
<i>Шкала депрессии Бека</i>						
Настроение	0,85 \pm 0,16	-0,30 \pm 0,10	0,90 \pm 0,14	-0,23 \pm 0,15	0,97 \pm 0,14	-0,25 \pm 0,14
Пессимизм	0,81 \pm 0,19	-0,07 \pm 0,11	0,80 \pm 0,19	-0,10 \pm 0,13	0,72 \pm 0,14	-0,19 \pm 0,11
Чувство несостоятельности	0,81 \pm 0,18	-0,07 \pm 0,18	0,97 \pm 0,17	-0,27 \pm 0,17	0,72 \pm 0,16	-0,00 \pm 0,16
Неудовлетворенность	1,04 \pm 0,17	-0,33 \pm 0,17	0,77 \pm 0,10	+0,13 \pm 0,12	0,84 \pm 0,11	-0,19 \pm 0,11
Чувство вины	0,41 \pm 0,13	+0,19 \pm 0,15	0,87 \pm 0,18	-0,30 \pm 0,12	0,88 \pm 0,19**	-0,44 \pm 0,19**
Ощущение, что буду наказан	0,48 \pm 0,13	-0,11 \pm 0,14	0,67 \pm 0,17	-0,13 \pm 0,12	0,47 \pm 0,13	-0,09 \pm 0,14
Отвращение к самому себе	0,44 \pm 0,13	-0,11 \pm 0,13	0,63 \pm 0,13	-0,17 \pm 0,10	0,44 \pm 0,11	-0,06 \pm 0,10
Идеи самообвинения	0,74 \pm 0,17	-0,15 \pm 0,12	0,80 \pm 0,14	-0,13 \pm 0,13	0,91 \pm 0,14	-0,31 \pm 0,10
Суицидальные мысли	0,33 \pm 0,12	-0,15 \pm 0,09	0,40 \pm 0,15	-0,10 \pm 0,09	0,25 \pm 0,10	-0,13 \pm 0,06
Слезливость	0,78 \pm 0,22	+0,15 \pm 0,20	0,97 \pm 0,19	-0,13 \pm 0,22	0,72 \pm 0,18	-0,19 \pm 0,16
Раздражительность	0,67 \pm 0,20	-0,13 \pm 0,22	0,75 \pm 0,20	-0,11 \pm 0,27	0,97 \pm 0,20	-0,22 \pm 0,22
Нарушение социальных связей	0,33 \pm 0,16	-0,04 \pm 0,15	0,43 \pm 0,11	-0,14 \pm 0,12	0,34 \pm 0,11	-0,09 \pm 0,07
Нерешительность	0,96 \pm 0,15	-0,04 \pm 0,13	0,86 \pm 0,16	-0,43 \pm 0,19	0,88 \pm 0,15	-0,13 \pm 0,17
Образ тела	0,75 \pm 0,18	-0,13 \pm 0,17	0,61 \pm 0,14	+0,21 \pm 0,20	0,94 \pm 0,18	-0,34 \pm 0,22
Утрата работоспособности	1,04 \pm 0,18	-0,17 \pm 0,16	1,18 \pm 0,15	-0,25 \pm 0,15	1,19 \pm 0,14	-0,28 \pm 0,12
Нарушение сна	1,21 \pm 0,23	-0,29 \pm 0,18	0,96 \pm 0,17	+0,07 \pm 0,22	1,44 \pm 0,21	-0,44 \pm 0,16
Утомляемость	1,25 \pm 0,11	-0,21 \pm 0,13	1,14 \pm 0,13	-0,21 \pm 0,18	1,41 \pm 0,13	-0,44 \pm 0,16
Утрата аппетита	0,79 \pm 0,18	-0,33 \pm 0,13	0,61 \pm 0,17	-0,11 \pm 0,12	0,50 \pm 0,13	-0,09 \pm 0,10
Потеря веса	1,00 \pm 0,24	-0,25 \pm 0,18	0,50 \pm 0,17	-0,07 \pm 0,18	0,81 \pm 0,20	-0,03 \pm 0,21
Охваченность телесными ощущениями	0,63 \pm 0,15	+0,13 \pm 0,16	0,82 \pm 0,16	-0,29 \pm 0,13	1,03 \pm 0,13	-0,31 \pm 0,15
Утрата либидо	1,79 \pm 0,19	-0,13 \pm 0,15	1,68 \pm 0,22	-0,18 \pm 0,09	1,66 \pm 0,22	-0,28 \pm 0,14
Интегральный балл	16,71 \pm 1,88	-2,54 \pm 1,13	16,50 \pm 1,72	-3,00 \pm 1,37	18,00 \pm 1,60	-4,19 \pm 1,16
<i>Шкала тревоги Цунга</i>						
Интегральный балл	42,88 \pm 2,01	-5,38 \pm 1,43*	46,53 \pm 1,79	-5,20 \pm 1,28	46,34 \pm 1,40	-6,59 \pm 1,35
<i>Интегральные показатели внимания по данным таблиц Шульте</i>						
Психическая устойчивость	1,04 \pm 0,02	+0,01 \pm 0,04	1,06 \pm 0,03	-0,07 \pm 0,03	1,03 \pm 0,03	+0,04 \pm 0,03***
Врабатываемость	0,97 \pm 0,03	+0,06 \pm 0,03	1,01 \pm 0,03	-0,07 \pm 0,03**	0,95 \pm 0,02	+0,07 \pm 0,03***
<i>Составляющие качества жизни по опроснику SF-36</i>						
Физическая активность (PF)	37,76 \pm 1,95	+0,78 \pm 0,95	34,12 \pm 2,44	+0,86 \pm 1,00	40,38 \pm 1,82	+0,84 \pm 1,11
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP)	36,60 \pm 2,42	+0,41 \pm 2,03	35,56 \pm 2,31	+2,09 \pm 1,40	39,29 \pm 2,04	+2,02 \pm 1,95
Боль (BP)	37,76 \pm 2,04	+0,40 \pm 2,18	35,76 \pm 2,24	+5,16 \pm 1,32	38,10 \pm 1,56	+1,01 \pm 2,17***
Общее восприятие здоровья (GH)	34,22 \pm 1,74	+1,35 \pm 1,45	34,87 \pm 1,86	+2,06 \pm 1,29	35,39 \pm 1,82	+0,29 \pm 1,79
Жизнеспособность (VT)	47,46 \pm 2,46	0,00 \pm 2,16	44,23 \pm 2,70	+0,91 \pm 1,90	41,08 \pm 2,15	+8,89 \pm 1,99**, ***
Социальная активность (SF)	42,00 \pm 1,79	-0,23 \pm 2,24	37,65 \pm 2,28	+2,22 \pm 2,02	42,99 \pm 1,78	-2,87 \pm 1,79
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE)	32,40 \pm 3,06	+3,73 \pm 2,53	31,12 \pm 2,74	+5,47 \pm 2,18	37,88 \pm 2,11	+3,95 \pm 2,31
Психическое здоровье (MH)	41,12 \pm 2,54	+2,09 \pm 1,81	38,64 \pm 2,88	+3,86 \pm 2,01	35,55 \pm 2,45	+5,65 \pm 2,40

Примечания:

- 1) группы не отличались по исходным величинам изученных показателей — $p = 0,060 - 0,983$; критерий Краскелла-Уоллиса;
- 2) длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней, достигнутый эффект оценивали по величине изменения показателей от исходных значений; знаком “+” обозначено нарастание показателя, знаком “-” — снижение соответствующих величин;
- 3) * — изменения относительно исходных значений в группе “активная плацебо-терапия” достоверны ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона);
- 4) ** — достоверные различия с выраженностью изменений в группе “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; U — критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности показателей динамики в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса);
- 5) *** — достоверные различия выраженности изменений между группами “мексидол” и “ α -липовая кислота” ($p < 0,05$; U -критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности показателей динамики в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса).

группе “мексидол”. При этом ни одно из изученных ЛС не повлияло на динамику IQ, исходные величины которого соответствовали уровню “хорошей нормы” [9].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения α -ЛК и мексидола в схемы комплексного лечения больных СД. Двухнедельное применение этих ЛС равновыраженно потенцирует действие сахароснижающей терапии с одновременным уменьшением депрессивного “чувства вины”. В случае использования мексидола данные эффекты сопровождаются позитивной динамикой “жизнеспособности”, отражающей улучшение КЖ пациентов. Курсовое применение α -ЛК дополнительно способствует улучшению внимания больных. Полученные данные свидетельствуют, что благоприятные психотропные эффекты изученных ЛС не связаны с изменениями липидемии и показателей системы ПОЛ-АОЗ.

ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное введение α -липоевой кислоты (в разовой дозе 600 мг, внутривенно) и мексидола (в разовой дозе 300 мг, внутривенно) больным сахарным диабетом способствует уменьшению гликемии на 13.00 с одновременным снижением депрессивного “чувства вины”.

2. Коррекция гликемии и снижение “чувства вины” в результате курсового применения мексидола сопровождаются положительной динамикой “жизнеспособности”, отражающей улучшение качества жизни пациентов.

3. Уменьшение гликемии и “чувства вины” после курсового лечения α -липоевой кислотой связано с улучшением внимания больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, И. И. Дедов, М. А. Шестакова (ред), Москва (2009).
2. А. Н. Белова, О. Н. Шепетова, *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*, Антидор, Москва (2002).
3. И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц, *Вопр. мед. химии*, **35**(1), 127 – 131 (1989).
4. И. А. Волчегорский, Н. В. Харченко, *Клин. лаб. диагн.*, **4**, 13 – 15 (2003).
5. И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **106**(9), 12 – 16 (2006).
6. И. А. Волчегорский, М. Н. Алексеев, М. И. Волчегорская, Л. М. Рассохина, *Клин. мед.*, **86**(10), 52 – 59 (2008).
7. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, К. М. Местер, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова, *Бюл. экпер. биол.*, **9**, 295 – 301 (2010).
8. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Москва (1985).
9. М. Кошелева, *Новые тесты IQ*, Феникс, Ростов на Дону (2002).
10. *Психологическая диагностика в практике врача*, И. Ф. Дьяконов, Б. В. Овчинников (ред), СпецЛит, Санкт-Петербург (2008).
11. И. А. Строков, Ф. А. Моргоева, *Русск. мед. журн.*, **11**(6), 342 – 345 (2003).
12. L. Gasparini, G. K. Gouras, R. Wang, R. S. Gross, M. F. Beal, et al., *J. Neurosci.*, **21**(8), 2561 – 2570 (2001).
13. С. Т. Kodl, E. R. Seaquist, *Endocrine Reviews*, **29**(4), 494 – 511(2008).
14. J. H. Noh, J. K. Park, H. J. Lee, et al., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **69**(3), 243 – 248 (2005).
15. R. R. Rubin, W. C. Knowler, Y. Ma, *Diabet Care*, **28**(4), 830 – 837 (2005).

Поступила 28.02.11

COMPARATIVE STUDY OF ALPHA-LIPOIC ACID AND MEXIDOL EFFECTS ON AFFECTIVE STATUS, COGNITIVE FUNCTIONS AND QUALITY OF LIFE IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

I. A. Volchegorskii¹, L. M. Rassokhina¹, M. I. Kolyadich², and M. N. Alekseev³

¹ Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Chelyabinsk Municipal Medical Hospital, ul. Vorovskogo 16, Chelyabinsk, 454092, Russia

Short-term, prospective placebo-controlled simple blind randomized study of the effects of alpha-lipoic acid and mexidol on the dynamics of affective status disorders, cognitive functions, and quality of life in parallel with changes in carbohydrate metabolism and lipidemia has been conducted in diabetic patients. It is established that two-week administration of alpha-lipoic acid (600 mg once a day, i.v.) and mexidol (300 mg once a day, i.v.) reduced hyperglycemia by 13.00 with simultaneous decrease of depressive “feelings of guilt”. In case of mexidol, these effects were accompanied by positive “vitality” dynamics established with SF-36 questionnaire and reflecting improvement in patients’ quality of life. Additionally, course administration of alpha-lipoic acid increased attention as studied with Schulte tables. Favorable psychotropic effects of alpha-lipoic acid and mexidol were unrelated to changes in lipidemia and “lipid peroxidation – antioxidant protection” system indicators.

Key words: Diabetes mellitus, affective status, cognitive functions, quality of life, mexidol, alpha-lipoic acid