

## Положительное влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром, регенерацию нервов и вибрационное чувство у пациентов с хронической диабетической нейропатией. Анализ результатов двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований\*

Anders A.F. Sima<sup>1</sup>, Menotti Calvani<sup>2</sup>, Munish Mehra<sup>3</sup>, Antonino Amato<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pathology and Neurology, Wayne State University, Detroit, MI;

<sup>2</sup>Sigma-Tau spA, Pomezia, Rome, Italy;

<sup>3</sup>Medifacts International, Rockville, MD;

<sup>4</sup>Sigma-Tau Research, Gaithersburg, MD.

Перевод: С.С. Никитин

**Постановка вопроса.** Рассмотрены результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований по оценке эффективности применения ацетил-L-карнитина (АЦ-L-К) при диабетической полинейропатии (ДПН) в дозе 500 и 1000 мг/сут, 3 раза в день, продолжительностью 52 нед.

**Дизайн исследований и методы.** В исследованиях приняли участие 1257 пациентов, или 93 % всех осмотренных больных. Эффективность терапии в конечных точках оценивалась по данным морфометрии биоптата икроножного нерва, определению скорости распространения возбуждения (СРВ) по нерву, порогу вибрационного чувства, шкалам клинических симптомов и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при оценке наиболее беспокоящих симптомов, включая боль. Результаты оценивались как для каждого исследования отдельно, так и для всех пациентов, участвующих в обоих исследованиях.

**Результаты.** Полученные данные показали значительное увеличение числа нервных волокон и регенерирующих волокон в кластерах биоптата икроножного нерва. СРВ и амплитуда потенциала нерва не изменялись, в то время как улучшение показателей порога вибрационного чувства отмечено в обоих исследованиях. Уменьшение выраженности боли, как наиболее беспокоящего симптома при ДПН, было отмечено при приеме АЦ-L-К в дозе 1000 мг.

**Заключение.** Оба исследования показали, что прием АЦ-L-К приводит к уменьшению выраженности симптомов у пациентов с установленной ДПН, особенно болевого синдрома, повышает регенерационную способность нервных волокон и вибрационную чувствительность.

**Ключевые слова:** ацетил-L-карнитин, карнитин, биопсия нерва, морфометрия икроножного нерва, C-волокна, вибрационное чувство, электромиография, гипергликемия, нейропатическая боль, сахарный диабет, диабетическая нейропатия

### Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy

Anders A.F. Sima<sup>1</sup>, Menotti Calvani<sup>2</sup>, Munish Mehra<sup>3</sup>, Antonino Amato<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pathology and Neurology, Wayne State University, Detroit, MI;

<sup>2</sup>Sigma-Tau spA, Pomezia, Rome, Italy;

<sup>3</sup>Medifacts International, Rockville, MD;

<sup>4</sup>Sigma-Tau Research, Gaithersburg, MD.

**Objective** — we evaluated frozen databases from two 52-week randomized placebocontrolled clinical diabetic neuropathy trials testing two doses of acetyl-L-carnitine (alc): 500 and 1,000 mg/day t. i. d.

**Research design and methods** — intention-to-treat patients amounted to 1,257 or 93 % of enrolled patients. Efficacy end points were sural nerve morphometry, nerve conduction velocities, vibration perception thresholds, clinical symptom scores, and a visual analogue scale for most bothersome symptom, most notably pain. The two studies were evaluated separately and combined.

**Results** — data showed significant improvements in sural nerve fiber numbers and regenerating nerve fiber clusters. Nerve conduction velocities and amplitudes did not improve, whereas vibration perception improved in both studies. Pain as the most bothersome symptom showed significant improvement in one study and in the combined cohort taking 1,000 mg alc.

**Conclusions** — these studies demonstrate that alc treatment is efficacious in alleviating symptoms, particularly pain, and improves nerve fiber regeneration and vibration perception in patients with established diabetic neuropathy.

**Key words:** acetyl-L-carnitine, carnitin, nerve biopsy, morphometry of the sural nerve, C-fibers, vibration sense, electromyography, hyperglycemia, neuropathic pain, diabetes mellitus, diabetic neuropathy

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее распространенным поздним осложнениям диабета [1] и обычно ассоциируется с развитием синдрома нейропатической боли. На ранних стадиях развития, при условии обратимости метаболических нарушений, ДПН отличается динамичностью проявлений, которые в последующем прогрессируют, что приводит к формированию устойчивых структурных изменений и функциональному дефициту [2]. В последнее время проведено несколько клинических исследований по изучению ДПН [3, 4]. Важным результатом многочисленных исследований оказались разочаровывающие данные по использованию ингибиторов альдозоредуктазы (ИАР) [5–8]. Вследствие побочных эффектов многие препараты ИАР были исключены из использования [4, 9]. Мультицентровые исследования эффективности  $\alpha$ -липоевой кислоты показали незначительное положительное влияние на СРВ при отсутствии эффекта на показатели шкалы оценки диабета [4, 10].

При диабете наблюдается дефицит ацетил-L-карнитина (АЦ-L-К) [11, 12]. По данным доклинических исследований, введение АЦ-L-К уменьшает нарушение невральную  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АФАазы, миоинозитола, оксида азота (NO), простагландинов и перекисного окисления липидов, которые на самых ранних стадиях играют важную патогенетическую роль в развитии ДПН [13–16]. Длительные превентивные и интервенционные исследования на моделях диабета у крыс показали, что АЦ-L-К оказывает профилактический и терапевтический эффект на структурные изменения и функциональное состояние периферических нервов [12, 13, 16], а также на состояние эндоневрального кровотока [15]. Результаты клинических исследований подтвердили, что АЦ-L-К эффективен в лечении болевой нейропатии [17–19]. На основании этих данных были проведены два мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследования, каждое продолжительностью 52 нед. Исследования имели одинаковый дизайн и различались в использованной дозе АЦ-L-К – по 500 или 1000 мг 3 раза в день в течение 1 года. В конечных точках эффективность терапии оценивалась по результатам морфометрии биоптата икроножного нерва и параметрам скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным и моторным нервным волокнам, а также порогу вибрационной чувствительности, шкале клинических симптомов и оценке наиболее беспокоящих симптомов (включая нейропатическую боль) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного уровня. Результаты анализировались отдельно для каждого исследования, а также суммарно.

#### Дизайн исследований и методы

В исследования были включены данные пациентов с ДПН при диабете 1-го и 2-го типов, диагностирован-

ной в соответствии с критериями Сан-Антонио (San Antonio criteria) [20]. Продолжительность двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных проспективных клинических исследований составила 52 нед. В исследование включали пациентов в возрасте 18–70 лет, мужчин и небеременных женщин, страдающих диабетом более 1 года и с уровнем  $\text{HbA}_{1c} > 5,9\%$ . Из исследований исключались пациенты с периферической нейропатией иного генеза, имеющие серьезные неврологические, сердечно-сосудистые заболевания или патологию со стороны печени, страдающие ВИЧ, лекарственной зависимостью или злокачественными заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем. Женщины детородного возраста, не использующие адекватной контрацепции, также исключались из исследования.

В двух исследованиях участвовали 28 центров в США и Канаде (США-Канадское исследование, U.S.-Canadian Study, UCS) и 34 центра в США, Канаде и Европе (США-Канадско-Европейское исследование, U.S.-Canadian-European Study, UCES) (см. Приложение), с общим числом участвующих пациентов 1346. После получения информированного согласия отобранные пациенты проходили общий и неврологический осмотр.

Перед рандомизацией СРВ по икроножному нерву и порог вибрационной чувствительности определяли трижды в течение 4-недельного периода [21]. В соответствии с критериями отбора амплитуда потенциала икроножного нерва была  $\geq 1$  мкВ.

**Результаты морфометрического анализа икроножного нерва в конечной точке.** По соображениям логистики биопсия нерва в обоих исследованиях проводилась только пациентам, проживающим в США или Канаде. Повторную биопсию проводили в 87 % случаев, что в конечном итоге составило 245 пар биоптатов. При морфометрии определяли: общее число миелинизированных волокон, средний размер волокон, плотность распределения волокон на единицу площади, общую площадь пучка, отношение аксон – миелин [22]. Результаты морфометрии объединялись с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену [23]. Отдельно для 209 пар биоптатов нервов при ультраструктурном анализе оценивали плотность регенерирующих кластеров нервов.

**Электрофизиологические параметры.** В начале и в конце исследований измерения проводили по 3 раза с интервалом не менее 1 дня. Для оценки брали среднее значение 3 измерений для каждого показателя [21]. Нейрофизиологическая оценка включала определение СРВ, амплитуды потенциала нерва с обеих сторон для икроножного нерва, СРВ и амплитуду для чувствительных волокон малоберцового нерва на доминирующей стороне, а также СРВ и амплитудные характеристики для моторной и сенсорной порции срединного нерва недоминантной стороны. Полученные результаты суммировали с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену.

**Вибрационная чувствительность.** Порог вибрационной чувствительности определялся трижды для указательного и большого пальцев кисти [21] в начале и в конце исследования с помощью Вибратрона (фирма Physitemp Instruments, Clifton, NJ) [24]. Полученные результаты суммировали с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену.

**Шкала клинических симптомов и ВАШ.** До начала лечения симптомы, о которых сообщили пациенты, оценивались в баллах исследователем по шкале от 0 (нет изменений) до 3 (непереносимые ощущения) по следующим категориям: боль, онемение, парестезии, слабость мышц, постуральное головокружение, потливость, проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, сексуальные нарушения. Кроме того, на 26-й и 52-й неделях пациенты субъективно оценивали выраженность наиболее беспокоящих симптомов по ВАШ (длина шкалы 10 см). При качественной оценке боли учитывалась пульсирующая, стреляющая и тупая боль. Ощущение жжения (жгучие боли) не рассматривалось.

**Рассматриваемые популяции.** В анализ включались все пациенты, которые принимали разные дозы препарата в процессе всего исследования и которым проводили электромиографическое (ЭМГ) тестирование после рандомизации. Анализ проводили следующим способом: при отсутствии ЭМГ-данных использовали процедуру «1-го перцентиля» [25]. Для всех остальных результатов использовалось последнее исследование. Общее число больных, выразивших желание получить лечение, составило 1257, или 93 % всех осмотренных.

Общее число наблюдаемых пациентов составило 1335, или 99,2 % отобранных для исследования. Появляющиеся побочные реакции рассматривались по органам и системам. Оценка эффекта АЦ-L-K на нейропатическую боль была проведена у 342 (26,7 %) больных, которые перед началом лечения выбрали данный симптом как наиболее беспокоящий. В последующем анализе учитывали следующие категории признаков: возраст ( $\leq 55$  лет,  $> 55$  лет), индекс массы тела – ИМТ ( $\leq 30$ ,  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>), длительность наличия диабета (от 0 до 5 лет, от 5 до 10 лет,  $> 10$  лет), тип диабета (1-й или 2-й), уровень HbA1c ( $< 8,5$  %,  $> 8,5$  %) и адекватное назначение терапии ( $< 80$  % и  $\geq 80$  %).

**Мониторинг исследования.** Для оценки СРВ использовали стандартные ЭМГ-методы регистрации при постоянной температуре окружающей среды 32 °С. Все центры, принимавшие участие в исследованиях, применяли стандартные протоколы электрофизиологического тестирования и определения порога вибрационного чувства. В качестве основного центра анализа всех нейрофизиологических данных был выбран Университет Торонто (Канада).

**Статистический анализ.** В связи с тем, что практически все полученные показатели не имели нормального распределения, для всех конечных точек использовалась модель дисперсионного анализа для

повторных измерений ANOVA для ранг-трансформированных данных. Выбранная модель ANOVA учитывала факторы, оцениваемые при лечении, тип болезни и анализируемую популяцию. Аналогичную модель ANOVA использовали для область-стратифицированного анализа. Для анализа суммарных данных применяли метод определения ранга среднего балла по О'Брайену. Все использованные статистические тесты были двусторонними с уровнем достоверности  $< 0,05$ . Указывались средние значения и  $\pm$  SD.

Для определения по ВАШ гетерогенности ответа болевого синдрома на лечение дальнейший анализ проводили с использованием смеси линейных моделей [26] для случаев неоднородных данных.

### Результаты

**Демографические и клинические данные.** Несмотря на то, что рассматриваемые исследования имели одинаковый дизайн, были различия в демографических параметрах. Вес пациентов и ИМТ были значительно выше в исследовании UCS ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0004$  соответственно) по сравнению с исследованием UCES. При этом продолжительность диабета была достоверно больше ( $p < 0,0004$ ) у небольшого числа пациентов с диабетом 2-го типа ( $p = 0,02$ ) и в основном у белокожих пациентов ( $p < 0,001$ ) в исследовании UCES. Эти различия были более очевидны при разделении пациентов по регионам (США, Канада и Европа). Следует отметить, что больные из Европы имели достоверно меньший вес ( $p < 0,0001$ ) и меньшее значение ИМТ ( $p < 0,0004$ ), большую продолжительность диабета ( $p < 0,0004$ ) и составляли большую часть в подгруппе с диабетом 1-го типа ( $p < 0,001$ ), в то время как пациенты из США были представлены значительным числом лиц с небелой кожей ( $p < 0,001$ ). Различия между США и Канадой были незначительными; таким образом, различия между UCS и UCES определялись в основном наличием в UCES когорты пациентов из Европы.

**Эффективность лечения в конечных точках: данные биопсии нерва.** Морфометрия биоптатов икроножного нерва выявила достоверное увеличение ранга среднего балла по О'Брайену для всех выбранных параметров оценки биопсии нерва у пациентов, получавших по 500 мг АЦ-L-K 3 раза в день ( $144,1 \pm 28,9$  и  $132,6 \pm 37,8$ ;  $p = 0,027$ ), с достоверным увеличением числа нервных волокон ( $-14 \pm 197$  и  $-98 \pm 352$ ;  $p = 0,049$ ) и достоверным увеличением кластеров регенерации ( $-3,3 \pm 8,0$  и  $-27,9 \pm 9,1$ ;  $p = 0,033$ ). Достоверность при определении ранга среднего балла по О'Брайену определялась в основном увеличением числа нервных волокон. Пациенты, получавшие по 1000 мг АЦ-L-K 3 раза в день, имели более высокие численные показатели по сравнению с группой плацебо, но выявленное различие не достигало статической достоверности.

**Электрофизиологические данные.** Индивидуальные показатели параметров электрофизиологического ис-

Результаты оценки боли по ВАШ (пациенты UCS, UCES и суммарная когорта UCS+UCES)

	Плацебо	АЦ-Л-К 3 раза в день	Плацебо против 500 мг АЦ-Л-К	Плацебо против 1000 мг АЦ-Л-К	Значение <i>p</i> ANOVA
<b>UCS</b>					
<i>n</i>	48	61	70		
исходно	50,40 ± 21,88	57,80 ± 25,92	59,94 ± 24,12	NS	NS
изменение на 26-й неделе	- 10,25 ± 29,45	- 17,59 ± 32,53	- 23,26 ± 26,33	NS	0,021
изменение на 52-й неделе	- 9,72 ± 31,12	- 13,16 ± 32,64	- 25,53 ± 28,75	NS	0,024*
<b>UCES</b>					
<i>n</i>	61	43	58		
исходно	53,21 ± 25,96	48,28 ± 23,30	56,89 ± 26,94	NS	NS
изменение на 26-й неделе	- 18,93 ± 26,20	- 14,21 ± 26,82	- 21,92 ± 31,28	NS	NS
изменение на 52-й неделе	- 14,51 ± 27,49	- 11,84 ± 30,80	- 21,75 ± 34,58	NS	NS
<b>Суммарная когорта</b>					
<i>n</i>	109	104	128		
исходно	51,98 ± 24,18	53,86 ± 25,20	58,56 ± 25,38	NS	NS
изменение на 26-й неделе	- 15,11 ± 27,89	- 16,19 ± 30,21	- 22,89 ± 28,57	NS	0,031
изменение на 52-й неделе	- 12,40 ± 29,11	- 12,61 ± 31,74	- 23,82 ± 31,45	NS	0,025†

Средние ± SD, изменения относительно исходных у пациентов, участвующих в исследовании.

\* Повторные измерения ANOVA, превышающие  $p = 0,031$ .

† Повторные измерения ANOVA, превышающие  $p = 0,017$ .

NS – статистически недостоверно.

следования достоверно не различались между пациентами в UCS и UCES, хотя исходное значение ранга среднего балла по О'Брайену для всех электрофизиологических параметров было значительно ниже в UCES по сравнению с UCS ( $112,6 \pm 3,45$  и  $124,6 \pm 2,53$ ;  $p = 0,008$ ). Ни в одном случае СРВ или амплитуда потенциала нерва достоверно не отличалась для пациентов, принимающих по 500 или по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, как при анализе суммарной когорты, так и в каждой отдельно исследованной группе.

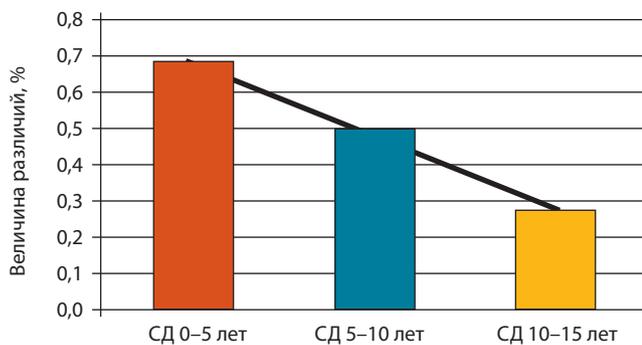
**Порог вибрационной чувствительности.** В когорте пациентов UCS при определении ранга среднего балла по О'Брайену для параметров вибрационной чувствительности показано достоверное улучшение у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, по сравнению с принимавшими плацебо ( $1300 \pm 571$  и  $1452 \pm 571$ ;  $p = 0,007$ ). Восстановление вибрационной чувствительности в пальцах рук отмечено у принимавших как 500, так и 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день ( $p = 0,040$  и  $p = 0,010$ ) и в пальцах ног у принимавших 1000 мг 3 раза в день ( $p = 0,047$ ). В группе UCES у пациентов, принимавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, отмечено статистически достоверное улучшение ( $p = 0,041$ ) вибрационной чувствительности только в пальцах рук. При область-стратифицированном анализе восстановление вибрационной чувствительности в пальцах рук у пациентов из Европы было значительно меньшим ( $p = 0,041$ ) по сравнению с пациентами из США и Канады. Достоверно большее снижение порога вибрационной чувствительности ( $p < 0,05$ ) отмечено у пациентов в UCS в следующих популяциях: возраст  $\leq 55$  лет, ИМТ  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup>, диабет 2-го типа и HbA1c  $< 8,5$  %. В UCES ни в одной субпопуляции не выявлено достоверного снижения порога вибрационной чувствительности.

**Шкала клинических симптомов.** Оценка клинических симптомов в комбинированных когортах паци-

ентов из UCS и UCES показала большее среднее значение улучшения состояния для обеих групп принимавших АЦ-Л-К по сравнению с получавшими плацебо на 52-й неделе лечения, хотя различий между группами, получавшими лечение и плацебо, не выявлено при определении ранга среднего балла по О'Брайену.

**Оценка боли по ВАШ.** В качестве наиболее беспокоящего симптома 27 % пациентов в начале исследования назвали боль (см. таблицу). Демографические и исходные характеристики этих пациентов не различались от аналогичных характеристик в общей популяции (данные не приведены). В объединенных когортах у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, достоверное улучшение отмечено как на 26-й ( $p = 0,031$ ), так и 52-й ( $p = 0,025$ ) неделе. В когорте UCS пациенты, получавшие по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, отметили достоверное улучшение как на 26-й, так и на 52-й неделе ( $p = 0,021$  и  $p = 0,024$  соответственно), в то время как в когорте UCES в те же временные периоды отмечено отсутствие улучшения. Величина различия стандартного отклонения (SD) между результатами приема АЦ-Л-К по 1000 мг 3 раза в день на 26-й и 52-й неделях в комбинированной когорте для объединенной группы составила 0,28 и 0,38 соответственно.

В когортах UCS и UCES наибольшее снижение боли при приеме по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день на 52-й неделе лечения выявлено у больных с диабетом 2-го типа ( $p = 0,055$  и  $p = 0,11$  соответственно), следовавших протоколу приема препарата ( $p = 0,01$  и  $0,37$  соответственно), имеющих уровень HbA1c  $> 8,5$  % ( $p = 0,009$  и  $p = 0,017$  соответственно). Использование анализа смеси линейных моделей показало сходные достоверные результаты. При анализе объединенных групп пациентов реакция боли на прием АЦ-Л-К по ве-



Величина различий между пациентами, получавшими терапию АЦ-Л-К, по уровню боли в зависимости от продолжительности сахарного диабета (СД). Представлены результаты анализа всех пациентов, участвующих в исследовании

личине различия между пациентами была инверсивно связана с продолжительностью диабета (см. рисунок).

Уменьшение болевых симптомов совпадало со значительным улучшением показателей ранга среднего балла по О'Брайену для параметров биопсии у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К, по сравнению с группой плацебо ( $101,2 \pm 31,13$  и  $88,2 \pm 31,43$  соответственно;  $p = 0,017$ ). Обращало на себя внимание то, что у этих пациентов увеличивается регенерация миелинизированных волокон ( $p = 0,0043$ ), плотность их распределения ( $p = 0,05$ ) и размер волокон ( $p = 0,06$ ). Различий между пациентами, получавшими АЦ-Л-К и плацебо, при анализе СРВ и амплитуды не выявлено. В конечном итоге у пациентов, исходно выделивших боль как самый беспокоящий симптом, отмечено улучшение при определении ранга среднего балла по О'Брайену для всех симптомов ( $p = 0,03$ ), в отношении постурального головокружения ( $p = 0,03$ ) и парестезии ( $p = 0,09$ ).

**Побочные явления.** Самыми распространенными побочными явлениями были боль, парестезия и гиперестезия. Среди прочих побочных явлений отмечены симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Не было ни одного случая прекращения лечения из-за побочных явлений. Девять пациентов умерли в результате причин, не связанных с получаемым лечением. Все случаи исключения из исследования и прекращения лечения были связаны с нарушением протокола. Во всей популяции боль, парестезия и гиперестезия отмечались реже пациентами, принимающими 1000 мг АЦ-Л-К, по сравнению с получавшими плацебо ( $p = 0,026$ ,  $p = 0,023$  и  $p = 0,025$  соответственно). Сходная тенденция отмечена и у пациентов, принимавших по 500 мг АЦ-Л-К, но различия не достигали статистической достоверности. Встречаемость остальных побочных явлений была одинаковой в группах плацебо и лечения препаратом.

### Заключение

Показано, что прием АЦ-Л-К по 1000 мг 3 раза в день в течение 52 нед положительно влияет на боль

в подгруппах пациентов, исходно выделивших нейропатическую боль как самый беспокоящий симптом (27%). Симптоматическое улучшение отмечено на 26-й неделе и было большим при диабете 2-го типа с субоптимальным контролем уровня гипергликемии и адекватным соблюдением протокола лечения. Улучшение ассоциировалось с уменьшением показателей клинических шкал симптомов и морфометрических параметров биоптата нерва (особенно это касалось увеличения числа волокон, кластеров регенерации и общей площади пучка). Однако АЦ-Л-К не влиял на СРВ ни в одной рассматриваемой когорте. Нейропатическая боль является распространенным и одним из самых тяжелых симптомов при ДПН.

Механизм развития хронической боли при диабете отличается сложностью и остается до конца не изученным. Один из важных моментов заключается в чрезмерном возбуждении ноцицептивных волокон в результате повреждения [27]. Дуск и соавт. [28] обнаружили корреляцию между активной дегенерацией нервных волокон и дизестезическими болями. В настоящем исследовании терапия АЦ-Л-К, возможно, подавляет активную дегенерацию нервных волокон, что можно предположить по данным морфометрического анализа, что, в свою очередь, приводит к уменьшению дизестезических болей.

Метаболическое повреждение чувствительных С- и Ад-волокон способствует развитию боли [29–31]. Повреждение мембраны аксонов С-волокон приводит к увеличению  $\text{Na}^+$ -каналов и увеличению спонтанного возбуждения С-волокон [27, 32]. Эти изменения ассоциируются с дисфункцией митохондрий и эксайтотоксическим эффектом ишемии. В результате дегенерации С-волокон денервированные ноцицептивные нейроны 2-го порядка получают коллатеральную иннервацию от Аβ-волокон, которые выделяют возбуждающие транмиттеры. Перераспределение обработки болевой информации играет важную роль в центральной сенситизации. Приведенные результаты дают основание предполагать, что АЦ-Л-К оказывает положительное действие на тонкие ноцицептивные волокна. Регенерация и восстановление С- и Ад-волокон минимизируют возбудимость волокон [32] и оптимизируют их взаимодействие со вставочными нейронами спинного мозга.

Указанная концепция подтверждается экспериментальными данными о том, что АЦ-Л-К восстанавливает функцию митохондрий, имеет положительное влияние на ишемию и функцию  $\text{mGlu}^2$ - метаболитных рецепторов глутамата [14, 15, 33]. Более того, АЦ-Л-К регулирует фактор роста нерва [34] с положительным влиянием на ноцицептивную экспрессию субстанции Р [35].

Улучшение вибрационной чувствительности, показанное в данном исследовании, предполагает восстановление толстых миелиновых волокон. Все это указы-

вает на участие Аβ-волокон в центральной сенситизации боли [29, 36, 37]. Отсутствие или незначительное влияние АЦ-L-K на СРВ не является неожиданным и сходно с результатами предыдущего клинического исследования АRI. Данное наблюдение может быть обусловлено следующими обстоятельствами: 1) нейропатия у рассматриваемых пациентов полностью структурно соответствовала ДПН с утратой толстых миелиновых волокон по данным исходной биопсии и 2) временной период исследования был слишком коротким, что не позволяет кластерам регенерации развиваться в зрелые миелиновые волокна. Если это и происходит, то мало влияет на изменение СРВ, так как промежутки между перехватами Ранье в регенерирующих волокнах более короткие и волокна, обладая способностью проводить импульс, проводят его с меньшей скоростью. Описанные структурные ограничения предполагают, что СРВ не является «золотым стандартом» для подобных клинических исследований.

Представленные результаты, так же как и данные предыдущего исследования АRI [4, 6, 9], подтверждают, что при ДПН любая терапия должна начинаться как можно раньше, при этом с учетом рассмотрения естественного течения болезни. Пациенты, которые отметили наибольшее снижение болевых симптомов, имели меньшую продолжительность диабета. У этих же пациентов также выявлено восстановление структуры нервных волокон и вибрационной чувствительности. В когорте UCS по сравнению с UCES эти пациенты имели самую короткую продолжительность диабета и в основном страдали диабетом 2-го типа. Известно, что при диабете 2-го типа ДПН менее тяжелая и прогрессирует медленнее по сравнению с нейропатией при диабете 1-го типа [38].

В заключение необходимо сказать, что проведенный анализ выявил значительное снижение боли и улучшение вибрационной чувствительности параллельно с нормализацией показателей при морфометрии икроножного нерва у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-L-K 3 раза в день в течение 1 года. Эти данные не ассоциировались с улучшением СРВ.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что АЦ-L-K дает положительный эффект в лечении нейропатической боли у пациентов с ДПН. Для полного понимания механизма действия АЦ-L-K при ДПН необходимы длительные клинические исследования с отбором больных с самыми ранними стадиями ДПН.

#### Приложение

#### Список участников Исследовательской группы по изучению ацетил-L-карнитина

##### UCS

T. Benstead, Victoria General Hospital, Halifax, NS, Canada; V. Bril, Toronto Hospital, Toronto, ONT, Canada; D. Brunet, Hopital de L'Enfant-Jesus, Quebec City, QUE,

Canada; A. Goodridge, Memorial University, St. John's, NFLD, Canada; D. Lau, Ottawa Civic Hospital, Ottawa, ONT, Canada; A. Shuaib, University Hospital, Saskatoon, SASK, Canada; D. Studney, Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canada; R. Bergenstal, International Diabetes Center, Minneapolis, MN; W. Carter, VA Medical Center, Little Rock, AR; D. Clarke, Diabetes Health Center, Salt Lake City, UT; S. Decherney, Medical Research Institute of Delaware, Newark, DE; R. Freeman, Deaconess Neurology, Boston, MA; R. Goldberg, University of Miami, Miami, FL; D. Greene, University of Michigan, Ann Arbor, MI; E. Ipp, Torrance, CA; F. Kennedy, The Mayo Clinic, Rochester, MN; G. King, Joslin Diabetes Center, Boston, MA; S. Levin, Wadsworth Medical Center, Los Angeles, CA; J. Malone, University of Southern Florida, Tampa, FL; L. Olansky, University of Oklahoma, Oklahoma City, OK; M. Pfeiffer, Southern Illinois University, Springfield, IL; D. Porte, Seattle Institute of Biomedical Research, Seattle, WA; G. Poticha, Littleton, CO; P. Raskin, University of Texas, Dallas, TX; J. Rosenstock, Dallas, TX; C. Sandik, University of Miami, Miami, FL; M. Swenson, University of San Diego, San Diego, CA.

##### UCES

A. Scheen, CHU Sart Tilman Service de Diabetologie, Liège, Belgium; Belanger, Laval, QUE, Canada; V. Cwik, University of Alberta, Edmonton, AL, Canada; C. Godin, Centre Hôpitalier Hôtel-Dieu, Sherbrooke, QUE, Canada; I. Hramiak, University Hospital, London, ONT, Canada; N. Pillay, Health Science Centre, Winnipeg, MB, Canada; D. Zochodne, Foothills General Hospital, Calgary, AL, Canada; K. Hermansen, Aarhus Universitets Hospital, Aarhus, Denmark; J. Hilsted, Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark; V. Koivisto, Helsinki University General Hospital, Helsinki, Finland; M. Uusitupa, Kuopio University, Kuopio, Finland; J. Schoelmerick, Klinikum der Universität Freiburg, Freiburg, Germany; D. Ziegler, Diabetes Forschungs Institut, Düsseldorf, Germany; F. Bertelsmann, Academic Hospital, Free University, Amsterdam, the Netherlands; J. Jervell, Rikshospitalet, Oslo, Norway; A. Boulton, Manchester Royal Infirmary, Manchester, U.K.; C. Fox, Northampton General Hospital, Northampton, U.K.; P. Jennings, York District Hospital, York, U.K.; A. Maccuish, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, U.K.; G. Rayman, The Ipswich Hospital, Ipswich, U.K.; J. Scarpello, North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent, U.K.; J. Wales, Leeds General Infirmary, Leeds, U.K.; R. Rayman, The Ipswich Hospital, Ipswich, U.K.; J. Scarpello, North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent, U.K.; J. Wales, Leeds General Infirmary, Leeds, U.K.; R. Bernstein, Greenbrae, CA; M. Charles, University of California Irvine, Irvine, CA; S. Dippe, Scottsdale, AZ; N. Friedman, Lovelace Scientific Resources, Albuquerque, NM; G. Grunberger, Detroit Medical Center, Detroit, MI; Y. Harati, Houston, TX; B. Kilo, St. Louis, MO; J. Shuhan, Westlake, OH; A. Vinik, The Diabetes Institute, Norfolk, VA; K. Ward, Portland Diabetes Endocrinology Center, Portland, OR.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Sugimoto K., Murakawa Y., Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:408–33.
2. Sima A.A.F. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:2445–64.
3. Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 239–406.
4. Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: pathogenetic background, current and future therapies. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001;1:225–38.
5. Fagius J., Brattberg A., Jameson S., Berne C. Limited benefits of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-wk controlled trial. *Diabetologia* 1985;28:323–9.
6. Sima A.A.F., Bril V., Nathaniel V. et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsies from patients with diabetic neuropathy treated with an aldose reductase inhibitor. *N Engl J Med* 1988;319:548–55.
7. Boulton A.J.M., Levin S., Comstock J.A. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990;33:431–7.
8. Macleod A.F., Boulton A.J.M., Owens D.R. et al. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab* 1992;8:14–20.
9. Pfeifer M.A., Schumer M.P., Gelber D.A. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial design. *Diabetes* 1997;46:582–9.
10. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.-J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant  $\alpha$ -lipoic acid. *Diabetes Care* 1999;22:1296–301.
11. Scarpini E., Doneda P., Pizzul S. et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst* 1996;1:157–63.
12. Ido Y., McHowat J., Chang K.C. et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994;43:1469–77.
13. Sima A.A., Ristic H., Merry A. et al. The primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996;97:1900–7.
14. Williamson J.R., Arrigoni-Martelli E. The role of glucose-induced metabolic hypoxia and imbalances in carnitine metabolism in mediating diabetes-induced vascular dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992;12:247–52.
15. Stevens M.J., Lattimer S.A., Feldman E.L. et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity and motor conduction velocity in the streptocin diabetic rat. *Metabolism* 1996;45:865–72.
16. Lowitt S., Malone J.I., Salem A.F. et al. Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism* 1995;44:677–80.
17. Scarpini E., Sacilotto G., Baron P. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV-patients. *J Peripher Nerv Syst* 1997;2:250–2.
18. Onofrij M., Fulgente T., Melchionda D. et al. L-acetyl-carnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 15:9–15.
19. Quattraro A., Roca P., Donzella C. et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1995;38:123.
20. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;37:1000–4.
21. Laudadio C., Sima A.A.F. Design of controlled clinical trials for diabetic polyneuropathy. *Semin Neurol* 1996;16:187–91.
22. Sima A.A.F., Blaivas M. Peripheral neuropathies. In *Neuropathology: The Diagnostic Approach*. Garcia J., McKeevar P., Sima A.A.F., Eds. Philadelphia: Mosby, 1997, p. 765–809.
23. O'Brien P.C. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* 1984;40:1079–87.
24. Arezzo J.C., Schaumburg H.H., Laudadio C. The Vibratron: a simple device for quantitative evaluation of tactile/vibratory sense (Abstract). *Neurology* 1985;35 (Suppl. 1):169.
25. Greene D.A., Arezzo J.C., Brown M.D., the Zenarestat Study Group: Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 1999;53:580–91.
26. Bohning D. *Computer-Assisted Analysis of Mixtures and Applications*. New York: Chapman and Hall/CRC, 1999.
27. Burchiel K.J., Russel L.C., Lee R.P., Sima A.A.F. Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB-Wistar rats: a possible mechanism of chronic pain. *Diabetes* 1985;34:1210–3.
28. Dyck P.K., Lambert E.H., O'Brien P.C. Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 1976;26:466–71.
29. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:9–15.
30. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.
31. Murakawa Y., Zhang W., Pierson C.R. et al. Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK-rat causes peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:473–83.
32. Kamiya H., Zhang W., Sima A.A.F. C-peptide prevents nociceptive sensory neuropathy in type 1 diabetes. *Ann Neurol*. In press.
33. Chiechio S., Caricasole A., Barletta E. et al. L-acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Molecul Pharm* 2002;61:1–8.
34. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Diemal L.T. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factor. *Diabetes* 1997;46 (Suppl 2):543–9.
35. DiGiulio A.M., Gorio A., Bertelli A. et al. Acetyl-L-carnitine prevents substance P loss in the sciatic nerve and lumbar spinal cord of diabetic animals. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992;12:243–6.
36. Woolf C.J., Mannison R.J. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959–64.
37. Woolf C.J., Shortland P., Coggeshall R.E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75–8.
38. Sima A.A.F., Kamiya H. Insulin, C-peptide, and diabetic neuropathy. *Sci Med* 2004;10:308–19.

\* *Diabetes Care* 28:96–101, 2005.