

УДК 616.379-008.64-085-06:611.986

В.М.Скибун

Лікувальний ефект еспа-ліпону в терапії діабетичної стопи

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м.Київ

Діабетична стопа є одним із тяжких ускладнень цукрового діабету як першого, так і другого типів, яке розвивається на тлі діабетичної ангіопатії, нейропатії та інфекції, що приєднується [2, 4]. Оскільки ця патологія належить до тяжких, що призводять у багатьох випадках до ампутації нижніх кінцівок, зрозуміло, що зусилля практичної медицини повинні спрямовуватись у першу чергу на розробку ефективних методів профілактики та лікування діабетичної стопи. Частково ця проблема вирішується введенням системи самоконтролю та інтенсивною інсулінотерапією, залученням до догляду за хворими фахівців-подологів [3, 4]. Враховуючи, що в патогенезі захворювання важливу роль відіграє діабетична нейропатія [5, 10, 12, 13], для її лікування застосовують: інгібітори альдозоредуктази [21], замісники міоїнозиту [6], γ -лінолеву кислоту [7], субстанцію ацетил-L-карнітину [22], корекцію зниженого рівня фактора росту нервової тканини його замісником [16, 20]. До симптоматичної терапії включають антидепресанти, такі як амітриптилін [17], антисудомні препарати та місцеве застосування капсаїцину [11].

Останнім часом певна увага приділяється й використанню імуномодуючих препаратів, оскільки вважають, що у патогенезі нейропатії важливу роль відіграють аутоімунні реакції. Щодо діабетичної стопи, слід підкреслити і очевидне залучення до процесів запалення різних цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи [9, 15, 18, 24].

Але, незважаючи на певні досягнення, пошук нових профілактичних та лікувальних засобів все ще залишається актуальним. Для терапії діабетичної стопи заслуговує на увагу нейротропний препарат еспа-ліпон. Основу препарату складає α -ліпоева (1,2-дітіолан-3-валеріанова) кислота. При хімічному відновленні з α -ліпоевої кислоти утворюється дигідроліпоева кислота. Ліпоева кислота є ендогенним тіолом, який міститься у клітинах бактерій, рослин та ссавців. У людини ендогенний рівень α -ліпоевої кислоти дорівнює 1-50 нг/мл. Виходячи з низького редокс-потенціалу, система α -ліпоева кислота дигідроліпоева кислота спроможна перевести в активну форму антиоксидантні захисні системи організму, такі як глутатіонова, цистеїнова та вітамінна [8, 14]. Клінічні спостереження підтвердили ефективність застосування препарату за умов діабетичної полінейропатії, особливо у початкових стадіях її проявів [14, 23]. Проте, у літературі не наведено даних про ефект еспа-ліпону при лікуванні більш тяжких стадій діабетичної стопи, обумовлених нейропатією.

Саме тому метою клінічних випробувань, проведених нами, було визначення можливого терапевтичного ефекту препарату за умов виразних форм нейропатії, ускладненої виразковим процесом.

Обов'язковою умовою включення пацієнта у дослідження була задовільна компенсація діабету, яку забезпечували адекватні терапія та дієта. У дослідження не брали хворих: з периферичними судинними захворюваннями або ішемічною формою діабетичної стопи; з іншими видами дистальної нейропатії, обумовленими алкоголізмом, ліками та неврологічними захворюваннями; тих, які використовували для лікування інші препарати аналогічної дії (антидепресанти, протисудомні, опіати, капсаїцин, нейролептики, вітаміни групи B, γ -лінолеву кислоту, інгібітори альдозоредуктази,

© В.М.Скибун, 1998

антиоксиданти); з наявністю тяжких соматичних захворювань (новоутворень та захворювань печінки та нирок); жінок у період вагітності та лактації; підлітків до 15 років.

Матеріал та методи. Під спостереженням перебували 20 хворих на поліневропатію (9 чоловіків та 11 жінок) середній вік - 49,6 років та середня тривалість діабету - 14,1 років. Серед них лікувалися інсуліном - 15, з тріфазними виразками - 5 пацієнтів.

α -Ліпоеву кислоту за умов нейропатичної форми діабетичної стопи (нульовий, перший та другий ступінь ураження [19]) застосовували у вигляді препарату еспа-ліпон (Еспарма, Магдебург, Німеччина) у пацієнтів, хворих на цукровий діабет першого та другого типів. Внутрішньовенні ін'єкції у дозі 600 мг еспа-ліпону у 200 мл 0,9% ізотонічного розчину робили 1 раз на добу протягом 20 діб. Потім протягом 30 днів хворі приймали еспа-ліпон у вигляді таблеток з розрахунку 1200 мг на добу.

Хворі з нульовим та першим ступенем діабетичної стопи не отримували інших препаратів. Два пацієнти з другим ступенем ураження одержували додатково нестероїдні протизапальні та антимікробні препарати.

Клінічні та лабораторні обстеження проводили до та після терапії еспа-ліпоном.

Термографічні дослідження кінцівок здійснювали на приладі "Комплекс комп'ютерної термографії SIT-infra-2 /Діагностичні системи" (Україна). Цитофлуориметричні дослідження проводили на протоковому лазерному цитофлуометрі "ФАКС тар" фірми "Бектон-Дікенсон" (США). Результати та обговорення. В результаті проведеного лікування більшість хворих відмічали суб'єктивне покращання самопочуття - зменшення та зникнення болю, зникнення парестезій, зниження частоти судом м'язів, зменшення слабкості нижніх кінцівок, збільшення витривалості при ходінні, зменшення сухості шкіри (табл. 1).

Суб'єктивні покращання стану пацієнтів підтверджуються об'єктивними даними дослідження чутливості нижніх кінцівок (табл. 2).

Як видно з табл. 2, після проведеного курсу лікування значно відновлюються усі види чутливості.

Таким чином, з даних, які представлені вище, видно, що застосування еспа-ліпону призводить до відновлення функціональної активності нервової тканини. Це положення підтверджується результатами термографії. Так, до лікування мала місце виражена осередкова плямистість термографічного малюнка з його асиметрією, що характерне для венозної недостатності - однієї з ознак нейропатії. Після лікування відмічено позитивну динаміку з чітким зниженням плямистості та асиметрії термограм, а у деяких випадках термографічний малюнок має вигляд, характерний для нормальної стопи (рис. 1). Реовазографія у свою чергу виявила покращання венозного відтоку при незмінених інших параметрах - пульсове кровонаповнення, опір посткапілярів та артеріол (рис. 2).

Цікавими є також цитофлуориметричні дослідження субпопуляційного складу лімфоїдних клітин крові хворих. До лікування спостерігалось характерне для цих хворих зниження загальної кількості Т-лімфоцитів при збереженому нормальному співвідношенні хелперних та цитотоксичних клітин.

Таблиця 1

Суб'єктивна оцінка ефективності еспа-ліпону у хворих на діабетичну стопу

Симптоми	Кількість обстежених	Зареєстровано у хворих			
		До лікування		Після лікування	
		Абсолютне число хворих	Відносна кількість хворих, %	Абсолютне число хворих	Відносна кількість хворих, %
Біль	20	20	100	2	10
Судоми	20	17	85	1	5
Парестезії	20	20	100	1	5

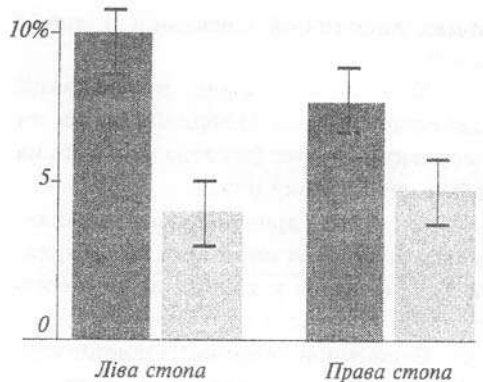


Рис.2, Вплив ЕСПА-Ліпону на венозний відтік нижніх кінцівок у хворих з дистальною діабетичною полінейропатією

Після курсу лікування вміст В-лімфоцитів практично не змінювався, проте достовірно збільшився вміст Т-лімфоцитів. Одночасно суттєво знижувалась відносна кількість природних кілерів у крові (табл. 3). Важливі, на наш погляд, результати було одержано при дослідженні вмісту деяких цитокінів у крові до та після застосування еспа-ліпону (табл. 4).

Таблиця 2

Зміни, порога чутливості у хворих на діабетичну стопу при лікуванні еспа-ліпоном

Види чутливості	До лікування	Після лікування
Тактильна	40/60	5/95
Вібраційна	100/0	15/85
Температурна	50/50	10/90

Чисельник — % хворих із зниженою чутливістю, знаменник — % хворих з нормальною чутливістю

У хворих з наявністю трофічних виразок мало місце значне збільшення вмісту цитокінів, що продукуються макрофагами: інтерлейкіну-1а та туморнекротичного фактора. Після лікування відмічено достовірне зниження цих чинників до рівня, який спостерігається у хворих на цукровий діабет без ускладнень. Одночасно нами було зареєстроване суттєве покращання перебігу виразкового процесу аж до загоєння трофічних виразок (рис. 3).

Таким чином, дослідження, проведені нами, підтвердили, що еспа-ліпон належить до групи нейротропних препаратів з терапевтичними властивостями щодо лікування діабетичної полінейропатії. Найбільш яскраво цей ефект специфічно проявляється щодо покращання всіх видів чутливості та фізіологічних функцій нижніх кінцівок.

Додатково було одержано дані, які свідчать про покращання певною мірою венозного відтоку крові.

Таблиця 3

Субпопуляційний склад лімфоїдних клітин крові

Показники	До лікування (n= 13)	Після лікування (n=11)
В-лімфоцити	8,6±0,95	7,8±0,96
Т-лімфоцити	47,0±2,3	63,3±5,4*
Т-хелпери	31,3±2,5	27,0±3,9
Т-цит	15,7±2,05	13,0±6
ЕК	19,8±4,3	9,5±2,1*
Тх/Тс	2,0±0,15	2,25±0,35

1) *-P < 0,05; 2) дані наведені у відносних одиницях

Таблиця 4

Вміст цитокінів у периферичній крові хворих на діабетичну стопу до та після застосування еспа-ліпону

Групи хворих	КІЛЬ-КІСТЬ обстежених	Цитокіни периферичної крові		
		Інтерлейкін 1сс, рд/мл	Інтерлейкін-4, рд/мл	Туморнекротичний фактор, рд/мл
Донори (норма)	5	0,05±0,001	0,03±0,001	0,05±0,01
Хворі на цукровий діабет без нейропатії	5	0,5±0,05*	0,09±0,003*	11,9±1,5
Хворі на діабетичну стопу	5	3,1±0,2*	0,09±0,003	38,5±4,2*
Хворі на діабетичну стопу після лікування еспа-ліпоном	14	1,2±0,1*	0,10 ±0,02	15,1 ±4,2*

*-P < 0,05.

Найбільш вражаючий ефект препарату проявився у загосненні верхневих виразок стопи та у позитивній динаміці консолідації глибоких виразок. Можливо, ця дія еспа-ліпону пов'язана з покращанням трофіки нервової тканини та з нормалізацією внаслідок цього перебігу запального процесу. Про пригнічення останнього можуть свідчити результати, які показали, що препарат значно знижує вміст прозапальних цитокінів.

Висновки.

1. Еспа-ліпон має позитивний терапевтичний ефект при тяжких та легких формах діабетичної дістальної полінейропатії.
2. Еспа-ліпон сприяє нормалізації підвищеного рівня інтерлейкіну-1а та туморнекротичного фактора у хворих на діабетичну виразку стопи.
3. Еспа-ліпон має властивість збільшувати знижений вміст усіх субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на діабетичну стопу.
4. Еспа-ліпон сприяє відновленню температурної, вібраційної, тактильної та больової чутливості.

1. Cameron N.E., Cotter M.A. //Diabetic Med.- 1993.- V.10.- P. 593-605.
2. Diabetes in America. 2nd Edition.- National institutes of health. National Institute of Diabetes and digestive and kidney disease: NIH publication. № 95-1468, 1995.- 782 p.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy//Ann. Intern. Med.- 1995.- V.122.- P. 561-568
4. The foot in diabetes. 2nd Edition/Edited by A.M. Button, H. Connor, P.R.Cavanagh,- Chichester-New-York-Brisbane-TorontoSingapore: John Weley sons, 1994.- 256 p.
5. Greene D.A., Sima A.A.F., Stevens M.J. et al.//Diabetes Care.- 1992.- V.- 15.- P. 1902-1925.
6. Gregersen G, Myo-inositol supplementation. In: P.J.Dyck, P.K.Thomas, A.K.Asbury, A.I.Winegrad, D.Porte (eds)//Diabetic neuropathy.- Philadelphia: Saunders, 1987,- P. 188-189.
7. Jama/ G.A.//Diabet. Med.- 1994.- V.11.- P. 145-149.
8. Jenner P. //Lancet,- 1994.- V.344.- P. 796-798.
9. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salz'er M. et al.//J. Clin. Invest.- 1992.- V.89.- P. 283-292.
10. Kihara M., Low P.A.//Experim. Neural,- 1995,- V.132.- P. 180-185.
11. Levy D.M., Abraham R.R., Tomlinson D.R.//N. Engl. J. Med.- 1991,- V.324.- P. 776.
12. Low P.A., Kihara M., Cameron N. et al.//Diabetic Med.- 1993,- V.10,- P. 529-559,
13. McNeely., Boyko E., Ahroni H. et al. //Diabetes Care,- 1995.- V.18.- P. 216-219.
14. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J. D. et al. //Diabetes Care.- 1995.- V.18.- P. 1160-1167.
15. Schmidt RE.//Diabetic Med.- 1993.- V.10.- P. 109-139.
16. Seydiitz F., Ambrose/ I A., Forst T. et al.//Diab. Nutr. Metab.- 1994.- V.7.- P. 3-9.
17. Sindrup S.H.//Dan. Med. Bull.- 1994.- V.41,- P. 66-78,
18. Sundkvist G., Velloso LA., Rabinowe S.L et al.//Diabetologia.- 1994.- V.37.- P. 293-299.
19. Warner P.M. Algorithms of diabetic foot care. In: M.E, Levin , L.W.O'Neil (eds)YThe Diabetic Foot, 2nd edn. St. Louis: Mosby Yearbook, 1983,- P. 291-302.
20. Thomas P.K.//Diabet. Med.- 1994.- V.11.- P. 732-739.
21. Tomlinson D.R.//Diabet. Med.- 1993.- V.10.- P. 214-230.
22. Quatraro A., Hoca P., Donzella C. et al.//Diabetologia.- 1995.- V.38.- P. 123.
23. Yoshida K., Hirokawa J., Tagami S. et al.//Item.- P. 201-210.
24. Zalone M.M., Peakman M., Purewal T. et al.//Diabetologia,- 1993,- V.36,- P. 564-569,

Надійшла до редакції 6.01.98

В.Н. Скибун

Лечебный эффект эспа-липона в терапии диабетической стопы

Изучен терапевтический эффект препарата эспа-липон (а-липоевая кислота) при диабетической полинейропатии разной степени тяжести. Показано, что эспа-липон обладает лечебным действием, способствует восстановлению функциональной активности нервной ткани, что подтверждено объективными данными термографии и иммунологическими тестами.

V.M. Skibun

The Espa-lipon therapeutic effect in treatment of diabetic foot

The Espa-lipon preparation therapeutic effect in diabetic polyneuropathy was studied. Espa-lipon exerts a therapeutic effect on functional activity of nerve tissue that was suggested by objective data of thermography and immunologic tests.