

І.Ю.Шевченко, О.І.Білоусова, Т.М.Нелюбова, Т.В.Попова

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗА ДІАБЕТИЧНИХ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Обласне дитяче ендокринологічне відділення ДМКЛ №1, Дніпропетровськ

Вступ

Діабетична нейропатія (ДН) - найбільш раннє, поширене та серйозне ускладнення цукрового діабету, частота якого корелює з тривалістю захворювання [2]. Певні ознаки ДН виявляють у 3,5-7% хворих вже з появою перших симптомів діабету. Через 5 років від початку захворювання клінічні ознаки ДН діагностують у 12,5-14,5% хворих, через 10 років - у 20-25%, через 25 років - у 55-65% пацієнтів [1, 2]. Фактична частота нейропатії, що визначається за допомогою інструментальних методів, значно перевищує реєстровану та, за даними різних досліджень, складає 70-90%. Особливо важливою є рання діагностика та вчасне лікування ускладнень цукрового діабету (ЦД) у дітей і підлітків, оскільки вони приводять до ранньої інвалідизації, зниження тривалості життя. ДН є основним чинником розвитку синдрому діабетичної стопи [3]. В основі розвитку ускладнень ЦД лежить гіперглікемія, що запускає каскад метаболічних і судинних порушень [5]. Наразі запропоновані дві основні теорії патогенезу ДН: метаболічна та судинна [1]. Перша базується на гіпотезах накопичення сорбітолу, недостатності міоінозитолу, неферментного глікування білків, недостатності синтезу НАДФ, глутатіону, посилення перекисного окислення ліпідів та недостатності антиоксидантної системи. Згідно судинній теорії, причиною ураження периферичних нервів є патологія інтралеваральних судин, що призводить до зниження кровопостачання нерва та порушення капілярної проникності [1, 8, 12]. Крім того, існує також теорія аутоімунного патогенезу ДН [2].

Найхарактернішою формою нейропатії у дітей і підлітків із ЦД 1 типу є дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія, яка визначається у 5-50% пацієнтів [1]. Основними її проявами у дітей є: наявність болювого синдрому (біль у спокої та/або за фізичних навантажень), частота та вираженість якого збільшується з віком дитини та тривалістю діабету, парестезії, зниження сухожилкових рефлексів, часте порушення температурної чутливості. Вібраційна чутливість порушується дещо рідше, а болюва та

тактильна - вкрай рідко [1]. У дослідженнях DCCT та UKPDS показано, що основний чинник профілактики ДН - підтримування нормального рівня глікемії. Якщо компенсація всіх метаболічних порушень виявляється максимальною та стабільною, то це значно зменшує ризик виникнення та прогресування діабетичних ускладнень [11].

Проте, настільки жорсткий контроль глікемії ($HbA1c < 7,0\%$) у більшості дітей і підлітків є недосяжним, а у деяких випадках може супроводжуватися значним зростанням частоти гіпоглікемічних станів і навіть важких гіпоглікемій [10]. Тому за таких умов ймовірність розвитку різних ускладнень ЦД та, у першу чергу, діабетичних нейропатій є дуже високою [6]. Через це не припиняється пошук сучасних препаратів, здатних справляти як профілактичну, так і лікувальну дію на ДН. Останніми роками увагу вчених привернуто до метаболічної терапії, заснованої на застосуванні лікарських препаратів ендогенного походження [3]. Цей вид терапії є найфізіологічнішим, оскільки діючи речовиною таких препаратів виступають речовини-метаболіти, що функціонують в організмі у нормі. Застосування таких препаратів справляє максимальний терапевтичний ефект за практичної відсутності негативних побічних реакцій, що особливо важливо у дитячому та підлітковому віці.

Показовим прикладом метаболічної терапії є використання α -ліпоєвої кислоти, що бере участь в окислювальному декарбоксилуванні як коензим [3]. Основні ефекти α -ліпоєвої кислоти такі: прискорення окислення α -кетокислот і, відповідно, зменшення утворення кетонових сполук у печінці, підвищення засвоєння глукози за рахунок активування трансмембранного транспорту (гіпоглікемізуюча дія), гальмування глікування білків, активування мітохондріального синтезу АТФ, зменшення дефіциту енергії у тканинах, антиоксидантна дія (зниження кількості вільних радикалів, зменшення проявів окисів та стресу) [4]. Альфа-ліпоєва кислота сприяє підсиленню процесів спонтанного розро-

СТАТТИ

стання та покращенню структурно-функціонального стану мембрани нервових закінчень, стимулює їх регенерацію [7, 9]. Усі означені ефекти роблять α -ліпоєву кислоту потужним нейропротектором.

Останніми роками широко вивчено використання α -ліпоєвої кислоти за умов ДН та доведено її ефективність. Проте у літературі недостатньо висвітлено її вплив на перебіг ДН у дітей і підлітків, відсутні чіткі рекомендації щодо дозування та способів введення препаратів α -ліпоєвої кислоти у цієї категорії хворих, що і визначило мету нашого дослідження.

Метою дослідження було порівняння ефективності різних дозувань α -ліпоєвої кислоти та визначення особливостей її застосування у лікуванні діабетичної дистальної симетричної сенсомоторної нейропатії у дітей і підлітків.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебували 115 дітей віком від 6 до 15 років (70 хлопчиків та 45 дівчаток) із терміном ІД від 0,5 до 12 років у стані компенсації та субкомпенсації. Діагноз ДН встановлювався на основі скарг хворого, даних огляду, визначення температурної, бальової, вібраційної чутливості, електроміографічних досліджень.

Визначення вібраційної чутливості проводили за допомогою градуйованого камертону (128 Гц) за стандартною методикою. Оцінку бальової чутливості здійснювали шляхом легких поколювань по зонах (гомілка та стопи) відповідно до стандартної методики. Температурна чутливість визначалася чергуванням дотиків теплого та холодного кінців спеціальної термопарі до

сусідніх ділянок стопи та гомілки. Електроміографію (ЕМГ) проводили на апараті Neuropack-8 фірми Hihon Kaohden. Вивчали швидкість розв'язування збудження по рухових та чутливих нервових волокнах у дистальних відділах нижніх кінцівок. ЕМГ проведено лише 44 дітям (38,2%) через її трудомісткість та високу вартість.

Серед суб'єктивних порушень відзначалися скарги на біль у ногах, що виникав у спокої у 48 дітей (41,7%), біль за фізичного навантаження у 36 (31,3%), затерпання пальців стоп у 27 (23,4%), відсутність поколювання у стопах у 26 (22,6%), нічні судоми м'язів у 10 (8,6%) дітей. У 57 (49,5%) пацієнтів відзначено зниження вібраційної чутливості, у 55 (47,8%) - температурної. Больова чутливість у всіх дітей була нормальнюю. ЕМГ дослідження виявило порушення провідності електричного імпульсу по чутливих та рухових волокнах периферичних нервів у 100% випадків.

Обстежувані хворі були розподілені на групи залежно від маси тіла та віку (табл. 1). Усі хворі пройшли курс терапії препаратом α -ліпоєвої кислоти еспа-ліпон (Espraga GmbH, Німеччина). Доза еспа-ліпону підбиралась емпірично, але за відправну точку було прийнято дозування, розраховане за правилами застосування у дітей препаратів, діючі речовини яких належать до групи малотоксичних речовин. Основну увагу на цьому етапі дослідження приділяли визначення ефективності перорального застосування препарату, оскільки ймовірна болючість та психологічне навантаження самої процедури в/в введення у дітей роблять бажаною мінімізацію кількості парентеральних введень (табл. 1).

З дослідження були виключені 4 дитини (3,4%)

Таблиця 1

Розподіл хворих по групах за віком, масою тіла, тривалістю діабету та схемою лікування

№ групи	Кільк. дітей	Вік (рок.)	Маса тіла (кг)	Тривалість діабету (рок.)	Доза еспа-ліпону
1	24	12-15	> 40	0,5-12	600 мг/добу reg os №30
2	24	12-15	> 40	0,5-12	400 мг/добу reg os №30
3	11	12-15	> 40	1-11	600 мг амп. №5 та 600 мг/добу reg os №30
4	35	6-12	20- 40	0,2-12	400 мг/добу reg os №30
5	17	6-12 л	20- 40	0,5-8	200 мг/добу reg os №30

через виникнення побічних реакцій: у 2 дітей з'явився незначний алергічний висип після вживання таблеток, в однієї дитини - після парентерального введення препарату. В однієї дитини виник біль у животі після прийому таблеток. У 17

дітей відзначено ознаки гіпоглікемії, що визначило необхідність корекції (зменшення) дози інсуліну.

Результати та обговорення

У групі 1 (див. табл. 1) спостерігалися підлітки 12-15 років із масою тіла понад 40 кг та

тривалістю діабету 0,5-12 років. У цій групі для лікування використовували еспа-ліпон у дозі 600 мг на добу перорально впродовж 1 місяця.

Притаманні нейропатії скарги на біль у ногах у спокої, при ходінні, затерпання пальців ніг до лікування відзначались у 100% дітей. Вібраційна чутливість була знижена у 13 хворих, її середній показник склав $4,2 \pm 0,5$ балу, температурна - у 14 дітей. ЕМГ проведена 16 дітям, і у 100% випадків зафіксовано зниження провідності імпульсу по чутливих та рухових волокнах периферичних нервів.

Після курсу лікування еспа-ліпоном (600 мг/добу перорально 1 місяць) відзначено:

- покращення загального самопочуття, зникнення затерпання, болю у ногах у 23 (95,8%) хворих (рис. 1),
- покращення проведення імпульсу (за даними ЕМГ) у 100% дітей (рис. 2),
- покращення вібраційної чутливості у 13 (100%) дітей - $5,6 \pm 0,4$ балу (рис. 2),
- відновлення температурної чутливості у 12 (85,7%) хворих (рис. 2) та значне її покращення у 2 дітей.

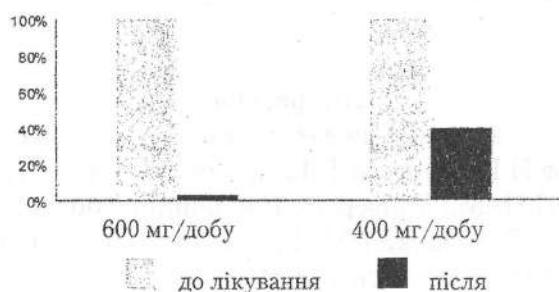


Рис. 1. Вплив різних доз еспа-ліпону на суб'єктивну симптоматику (скарги) за умов ДН у дітей 12-15 років із масою тіла понад 40 кг.

У групі 2, ідентичній першій за кількістю підлітків, їх віком, масою тіла та тривалістю діабету, застосовувався еспа-ліпон у меншому дозуванні (400 мг/добу перорально). До лікування притаманні нейропатії скарги на біль у ногах при підйомі по східцях, відчуття поколювання у стопах, затерпання стопів відзначались у 15 дітей, ЕМГ проведена у 7 хворих, і у 100% випадків зафіксовано зниження провідності імпульсу по периферичних нервах). Зниження вібраційної чутливості спостерігалося в 11 дітей, її показник склав $4,2 \pm 0,3$ балу, температурна - у 10 дітей.

Після курсу лікування еспа-ліпоном (400 мг/добу перорально 1 місяць) визначено:

- зникнення характерних скарг у 9 (60%) дітей (рис. 1),

- покращення ЕМГ показників у 57,1% хворих (рис. 2),
- відновлення вібраційної чутливості у 8 (72,7%) дітей ($5,4 \pm 0,5$ балу, рис. 2),
- відновлення температурної чутливості у 3 (30%) дітей (рис. 2).

Порівняння результатів дослідження у групах 1 і 2 переконливо доводить, що для лікування підлітків віком 12-15 років із масою тіла понад 40 кг ефективнішим є застосування еспа-ліпону у дозі, не менший від 600 мг/добу перорально впродовж 1 місяця.



Рис. 2. Вплив різних доз еспа-ліпону на об'єктивну симптоматику за ДН у дітей 12-15 років із масою тіла понад 40 кг.

У групі 3 спостерігалися підлітки 12-15 років із масою тіла понад 40 кг, тривалістю захворювання 1-11 років та вираженими скаргами на біль у ногах, судоми літкових м'язів уночі у 100% випадків. Вібраційна чутливість була зниженою у 9 дітей ($4,4 \pm 0,3$ балу), температурна - у 7 дітей. ЕМГ не проводилася. Еспа-ліпон застосовувався за схемою: в/в крапельно по 600 мг/добу в ізотонічному розчині NaCl 5 днів із наступним вживанням препарату у таблетках у дозі 600 мг/добу впродовж 1 місяця.

Покращення самопочуття та значне зменшення скарг відзначалося вже після в/в крапельного введення препарату. Після означеного повного курсу еспа-ліпону у всіх дітей відновилася до норми вібраційна та температурна чутливість. Проте в/в введення препарату у 4 дітей (36,3%) викликало негативні реакції: страх і плач, що супроводжувалося тимчасовою гіперглікемією.

У групі 4 вік дітей складав 6-12 років, маса тіла - 20-40 кг, тривалість діабету - 0,2-2 роки. У цій групі використовувався еспа-ліпон у дозі 400 мг/добу перорально впродовж 1 місяця. Скарги на біль у ногах, затерпання стопів відзначались у 26 дітей, вібраційна чутливість була знижена у 19 дітей ($4,8 \pm 0,5$ балу), температурна - в 11 дітей. ЕМГ проведена 21 дитині - у 100% з них зафіксовано зниження провідності імпульсу по

СТАТТИ

еферентних волокнах периферичних нервів нижніх кінцівок.

Після курсу лікування еспа-ліпоном (400 мг/добу перорально 1 місяць) відзначено:

- зникнення характерних скарг у 34 дітей (98%, рис. 3),
- значне покращення проведення імпульсу (за даними ЕМГ) у 100% дітей,
- відновлення вібраційної чутливості ($5,7 \pm 0,5$ балу) у 16 (84,2%) дітей і значне її покращення у 3 дітей (рис. 3),
- відновлення температурної чутливості у 10 (90,9%) дітей (рис. 3).

У групі 5, аналогічній групі 4 за віком дітей та їх масою, застосувалася менша доза препарату (200 мг/добу перорально). Скарги на біль у ногах за фізичного навантаження були в 11 дітей, зниження вібраційної чутливості - у 8 хворих ($4,8 \pm 0,3$ балу), температурної - у 6 дітей. ЕМГ не проводилась.

Після курсу лікування еспа-ліпоном (200 мг/добу перорально 1 місяць) відзначено:

- зникнення скарг на біль у ногах за фізичного навантаження у 3 (27,3%) дітей (рис. 3),
- відновлення вібраційної чутливості ($5,2 \pm 0,4$ балу) у 3 (37,5%) дітей (рис. 3) та значне її покращення у 4 пацієнтів,
- відновлення температурної чутливості у 4 (66,7%) дітей (рис. 3).

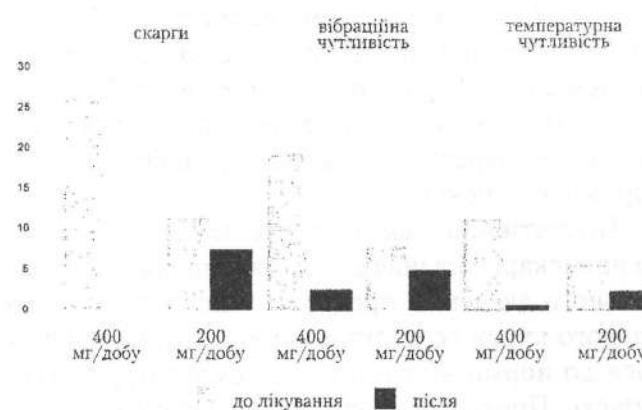


Рис. 3. Вплив різних доз еспа-ліпону на об'єктивну та суб'єктивну симптоматику за ДН у дітей 6-12 років із масою тіла 20-40 кг.

Співставлення результатів дослідження у групах 4 і 5 довело, що для лікування дітей віком 6-12 років із масою тіла 20-40 кг ефективнішим є застосування еспа-ліпону у дозі, не меншій від 400 мг/добу перорально впродовж 1 місяця.

Висновки

1. Препарат α -ліпоєвої кислоти еспа-ліпон є ефективним засобом терапії діабетичної полінейропатії у дітей.

2. Переносимість еспа-ліпону дітьми можна оцінити як добру.

3. Застосування у дітей навіть лише таблеткових форм еспа-ліпону є високоефективним для тамування симптомів діабетичної полінейропатії. Внутрішньовенне введення препарatu можна рекомендувати дітям із вираженими симптомами полінейропатії за тривалого захворювання та добреї переносимості парентерального введення.

4. Для різних вікових груп можна рекомендувати такі оптимальні дози еспа-ліпону (табл. 2):

Таблиця 2

Шлях введення	Курс введення	Вік / доза (мг/добу)		
		до 6 р.	6-12 р.	12-15 р.
Per os	30 днів	200	400	600
в/в крапельно № 5-10	-	-	300	600

5. За ранньої діагностики та адекватного лікування еспа-ліпоном спостерігається швидкий регрес симптоматики діабетичної полінейропатії у дітей і практично повне відновлення функцій периферичних нервових волокон, найкраще відновлюються вибраційна та температурна чутливості.

Література

1. Сахарный диабет у детей и подростков / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.-М.: Универсум Паблишинг, 2002 .- 391с.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртулян А.М., Креминская В.М. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии // Клиническая фармакология и терапия.-1998.-Т.7, №3.- С 11-13.
3. Щербак А.В. Метаболическая терапия: Доказуемые перспективы, оправдавшие надежды// Здоров'я України.- 2002 г.- №10.-С.10-11.
4. Баранцевич Е.Р., Мельникова Е.В., Скоромец А.А. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетических нейропатий // Ученые записки СпГМУ им академика Павлова И.П.- С-т Петербург.- 1999г.- Т 6, №2.- С. 88-90.
5. Ранняя диагностика и прогнозирования перебоя ускладнений сахарного диабета у детей и подростков. Методичні рекомендації /Філіппова Н.В., Нікітіна Л.Д., Левчук Л.П.- Х., 2002р.-31 с.
6. Єфімов А.С., Ткач С.М. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилування білків крові хворих на цукровий діабет першого типу // Ендокринологія.- 2000.-Т.5, №1.-С.47-53.

7. Демидова И.Ю., Каличенко М.Л. Применение Эспа-липона (альфа-липоевой кислоты) в лечении диабетической полинейропатии // Клиническая эндокринология. Реф.ст. ВИНИТИ.- 1997.- №2.- С.6-8.
8. Розак С., Хеффкен П. и др. Исследование биодоступности альфа-липоевой кислоты у диабетиков первого и второго типов, страдающих диабетической нейропатией // Diabetis und stoffwechsel, доп.изд.3.- 1996.- С.1-4.
9. Щербак А.В. Современный фармацевтический рынок препаратов альфа-липоевой кислоты в Украине // Ліки.- 2000.- № 2.- С.29-32.
10. Галстян Г., Удовиченко О., Анциферов М. Тиоктацид в лечении диабетической полинейропатии // Врач.- 2000.- №1.- С.12-13.
11. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. и др. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков // Проблемы эндокринологии.- 2000 .- Т.46, №1.- С.3-7.
12. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете - клинические проявления и лечение // Журнал практического врача.- 2003 .- № 1.- С.27-32.

Резюме

Особенности применения α -липоевой кислоты и ее эффективность при диабетических полинейропатиях у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

*И.Ю.Шевченко, О.И.Белоусова,
Т.М.Нелюбова, Т.В.Попова*

С целью оценки эффективности применения различных дозировок α -липоевой кислоты в педиатрической практике и подбора оптимальной схемы ее применения при лечении диабетических поражений периферической нервной системы обследовано 115 детей, больных сахарным диабетом 1 типа, с диабетической полинейропатией. Для лечения 104 детей были использованы таблетированные формы препарата эспа-липон в различ-

ных дозировках, 11 детей принимали парентеральный курс препарата. Изучалась субъективная симптоматика, вибрационная, температурная, болевая чувствительности, скорость проведения импульса по чувствительным и двигательным нервам нижних конечностей. В результате лечения отмечена положительная динамика субъективных и объективных показателей. Результаты исследования подтверждают эффективность рекомендуемых схем применения препарата эспа-липон в зависимости от возраста больного и массы его тела.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, дети, α -липоевая кислота, эспа-липон.

Summary

Characteristics of α -lipoic acid administration and its efficiency in treatment of diabetic polyneuropathy of children and adolescent with 1 type diabetes

*I.Shevchenko, O.Belousova, T.Nelyubova,
T.Popova*

155 children with 1 type diabetes with diabetic polyneuropathy have been examined in order to evaluate efficacy of administration of different dosages of α -lipoic acid in pediatrics and select optimal scheme of its administration while treatment of diabetic affections of peripheral nervous system. For treatment of 104 children tablet forms of espa-lipon with different dosage have been used, 11 children have been taking parenteral course of treatment. Subject of study were subjective symptoms, vibration, temperature and pain sensitivity, impulse conduction velocity through sensory and motor nerves of lower extremities. As a result of treatment subjective and objective indices had positive dynamics. Results of study prove efficiency of recommended schemes of treatment with espa-lipon depending on age of a patient and his body weight.

Key words: diabetic neuropathy, children, α -lipoic acid, espa-lipon.

Дата надходження до редакції 18.03.04 р.