

## ПРОЛОНГОВАНИЙ ЕФЕКТ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ (ЕСПА-ЛІПОНУ) ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СЕРЦЯ

*Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня*

Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС) — тяжке ускладнення цукрового діабету, пов'язане з низкою біохімічних і метаболічних зрушень та розладом вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Вона характеризується постійним серцебиттям, яке становить 86—100 уд/хв у спокої, не змінюється при різних фізіологічних станах і в тяжких випадках може сягати 130 серцевих скорочень у хвилину (уд/хв). Другою важливою ознакою цього ускладнення є постуральна гіпотонія. Проявом ДАНС вважають також “німі” інфаркти міокарда і синдром “раптової” смерті.

На сьогодні ця проблема за значимістю для клінічної ендокринології та інтенсивністю розробки виходить на перший план. Такий стан зумовлений, по-перше, наявністю простих неінвазивних методів діагностики, а, по-друге, — тяжким перебігом самого ускладнення. Різка втрата працездатності, атипові форми коронарної патології, відсутність ефективної стратегії в лікуванні та висока смертність привертають увагу лікарів до цієї недуги. За даними різних авторів смертність від ЦД, ускладненого ДАНС, становить від 19 до 53 % [13].

Патогенез ДАНС розглядають у контексті загальних уявлень про розвиток полінейропатії. Порушення фізіологічного гомеостазу спричиняється низкою метаболічних зрушень, які виникають внаслідок хронічної гіперглікемії [12]. На сьогодні в розвитку механізмів невралгічних ускладнень відомо кілька напрямків.

Високий рівень глюкози у крові приводить до активації поліолового шляху її обміну, накопичення сорбітолу та зниження активності міоїнозитола. Ці зміни спричинюють порушення метаболізму окису азоту в ендотелії судин та симпатичних гангліях.

Неферментативне глікозилювання білків, у т.ч. і мієліну, порушує провідність нервових імпульсів. У плані порушення функціональної активності нервів розглядають і зменшення неврального фактора росту.

Велике значення надається аутоімунним механізмам. Знайдено комплімент-фіксуючі антитіла до структур нервової тканини, декарбоксілази глютамінової кислоти (анти — GAD), фосфоліпідів, гангліозидів [1, 9, 13].

В останні роки на перший план в розумінні патогенезу нейропатій виходить концепція “оксидативного стресу” [11]. Зменшення кровотоку в нервах та внутрішньоневральні мікросудинні зрушення приводять до гіпоксії і утворення вільних кисневих радикалів. Негативну роль відіграє порушений метаболізм W-6 жирних кислот, у т.ч. гамма-ліноленової кислоти [1, 8, 10].

На порушення внутрішнього гомеостазу реагує вегетативна нервова система, роль якої давно сформульована як адаптаційно-трофічна. Включаються надсегментарні її структури (лімбіко-ретикулярний комплекс)

та сегментарні (знаходяться у стовбурі спинного мозку та головному мозку). Залежно від глибини метаболічних уражень виникає баланс/дисбаланс центральних та периферійних вегетативних структур [3].

Лікування ДАНС складне, не розроблене і малоефективне. Поява похідних альфа-ліпоєвої кислоти вселила оптимізм у перспективу. Дві програми щодо вивчення альфа-ліпоєвої кислоти (ALADIN і Decap) та вітчизняний досвід застосування цієї кислоти показали її високу ефективність як при дистальній, так і при вісцеральній нейропатії [2, 5—7, 13, 14]. Розширились уявлення про неї як про зв'язувач вільних радикалів [2, 14, 15]. Але на сьогодні нема досвіду пролонгованого використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти (еспаліпону), об'єктивного обґрунтування продовженого лікування.

У даній роботі ми поставили собі за мету оцінити вплив еспа-ліпону на перебіг ДАНС протягом 12 місяців лікування у вигляді монотерапії. Терапевтичну ефективність оцінювали у відкритому дослідженні без плацебо-контролю.

### Матеріали та методи

Хворих для дослідження відбирали за нижченаведеними критеріями.

В основну групу для дослідження було включено пацієнтів:

— у яких після попереднього курсу вживання препарату “Еспа-ліпон” (серпень-грудень 1997 р.) було отримано добрі та задовільні результати і не виявилось токсичних та алергічних реакцій на препарат;

— у яких за період попереднього лікування не з'явилося нових супутніх захворювань внутрішніх органів;

— за відсутності кетозу, тяжких ускладнень ЦД з боку печінки та нирок, декомпенсації серцево-судинної системи, супутньої патології нервової системи недіабетичного генезу.

Клінічна характеристика хворих на ЦД з ДАНС: кількість хворих — 21, стать, ч/ж — 10:11, вік —  $44,9 \pm 1,8$ , ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$  —  $25,8 \pm 1,2$ , тривалість діабету, роки —  $18,4 \pm 2,3$ , креатинін,  $\text{ммоль}/\text{л}$  —  $0,73 \pm 0,06$ , ІЗД: ІНД — 19:2, артеріальний тиск: СТ/ДТ (мм рт. ст. — 136/92), діабетична ретинопатія — 19, діабетична нефропатія — 13.

У 9-ти з 21-го хворого (42,8 %) було помірне підвищення артеріального тиску до 140 — 150 мм рт.ст./85 — 95 мм рт. ст., 2 пацієнти мали жовчнокам'яну хворобу, а ще 2 — хронічний пієлонефрит у стані ремісії. У всіх пацієнтів спостерігалися порушення різних видів чутливості.

Серед вісцеральних ускладнень цукрового діабету в 38,1 % хворих (8 пацієнтів) спостерігалось порушення потенції, в 23,8 % (5 пацієнтів) — ентеропатія, а в трьох випадках мала місце невропатія сечового міхура.

Методика пролонгованого прийому препарату “Еспа-ліпон” включала два етапи. На першому етапі, який проходив у 1997 р., препарат призначали спочатку внутрішньовенно, краплинно в дозі 600 мг на 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (курс лікування — 20 інфузій), а потім перорально одноразово 600 мг/добу протягом 4-х тижнів. На другому етапі частина хворих з основної групи продовжувала вживати препарат в дозі 600 мг/добу внутрішньо протягом 10 міс.

Оцінку ефективності лікування проводили кожних три місяці. Вона включала загальний аналіз крові, сечі, визначення креатиніну, холестерину, тригліцеридів, рівня глікемії, зміну кардіоваскулярних тестів та варіаційної пульсометрії.

### Результати та їх обговорення

Протягом усього курсу лікування спостерігався нормальний або майже нормальний рівень глікемії. Коливання глікемії натще було в ме-

жах 8—11 ммоль/л, глюкозурії — 10—20 г/л. Під час лікування дозу інсуліну на короткий час зменшували у зв'язку з виникненням короткотривалої гіпоглікемії, але сумарно за рік дозу інсуліну жодному з пацієнтів суттєво зменшити не вдалося.

Прийом препарату за весь період лікування не викликав у хворих погіршення загального стану та функцій життєво важливих органів (за загальними аналізами крові та сечі, біохімічними показниками). Рівень креатиніну збільшився за період лікування з  $73,4 \pm 6,5$  до  $84,7 \pm 5,8$  мкмоль/л, або на 15,4 %, що є статистично недостовірним.

Показники ліпідного обміну мали позитивні зрушення протягом усього періоду лікування. Так, рівень холестерину зменшився з 5,72 до 5,29 ммоль/л на 7,5 %, а тригліцериди відповідно зменшились з 1,62 до 1,45 ммоль/л на 10,5 %. Якщо зважити на те, що більш значних позитивних зрушень у ліпідах було досягнуто на першому етапі лікування, то результати, одержані через рік, вказують на те, що еспа-ліпон має в своєму механізмі дії значний гіполіпідемічний ефект.

Динаміка артеріального тиску вказує на цікаву тенденцію: спостерігається зниження систолічного тиску з 136,2 до 132,7 мм рт.ст., а діастолічний — дещо збільшується — з 92,3 до 93,8 мм рт.ст.

У перші 6 місяців пролонгованого курсу вживання препарату продовжувалась нормалізація проявів периферійної нейропатії (рис. 1). У хворих значно зменшились відчуття болю й оніміння в ногах, зменшились судони в м'язах. Особливо різко зменшувалось відчуття холоду в ногах та їх замерзання. У значній кількості пацієнтів з'явилось відчуття "жару" і тепла в ногах.

За рік лікування еспа-ліпоном у хворих відчутно зменшились прояви вісцеральної нейропатії (за їх суб'єктивними оцінками) (рис. 2). Нейропатія сечового міхура перестала турбувати одного хворого, прояви ентеропатії стабілізувалися у 3-х з 5-ти хворих, а потенція поліпшилась у 4-х хворих.

Динаміка змін кардіоваскулярних рефлексів вказує на поліпшення вагусної регуляції серцево-судинної діяльності. Так, показник тесту на глибоке дихання достовірно змінювався у позитивний бік протягом року, особливо в перші 6 міс.: з 13,1 до 22,3 уд/хв через 3 міс. та до 19,7 уд/хв через 6 міс. ( $P < 0,05$ ).

У подальшому його коливання було в межах 17—18 уд/хв, що вказує на стабілізацію вагусної активності.

Коефіцієнт тесту Вальсальви тісно пов'язаний з тестом на глибоке дихання фізіологічною суттю, бо також проводиться на напруженні дихальної системи. Напрямо змін цього дослідження повторює закономірності попереднього: в перші 3 міс. коефіцієнт збільшився з 1,20 до 1,32 ( $P < 0,05$ ),

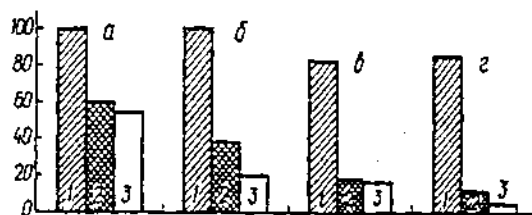


Рис. 1. Динаміка клінічних ознак діабетичної дистальної нейропатії під впливом пролонгованого прийому еспа-ліпону (600 мг/добу — 12 міс.):

a — біль, б — парестезія, в — судони, з — холод в ногах; 1 — до лікування, 2 — через 6 міс. лікування, 3 — через 12 міс. лікування

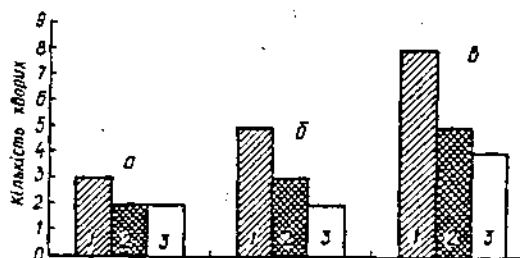


Рис. 2. Пролонгований вплив еспа-ліпону на прояви вісцеральної нейропатії (600 мг/добу — 12 міс.):

a — нейропатія сечового міхура, б — ентеропатія, в — порушення потенції; 1 — до лікування, 2 — через 6 міс. лікування, 3 — через 12 міс. лікування

а через 6 міс. становив 1,24. На наступних етапах лікування коефіцієнт Вальсальви утримувався в межах 1,21. Зваживши на такі результати зазначених тестів, можна припустити, що еспа-ліпон стимулює вільнорадикальне окислення в легенях, за рахунок чого підвищується функціональна активність дихальної системи, а разом з тим і поліпшується регуляція серцевого ритму [4].

Важливою є динаміка інших трьох тестів (індекс 30:15, ортопроба, тест з кистьовим динамометром), які пов'язані із зміною положення тіла і вказують на стан надсегментарних структур головного мозку.

Індекс 30:15 поліпшується на всіх етапах контролю (через 3, 6, 9, 12 міс.), що становить до лікування 1,02, а після — 1,08 — 1,09 — 1,12 — 1,11. Порівняно з показником до лікування на всіх етапах обстеження зміни індексу були достовірні ( $P < 0,05$ ).

Еволюція ортостатичного тесту і тесту з динамометром показана на рис. 3. Як видно з графіка, ортотест протягом усього періоду фармакологічної корекції поліпшувався, що означає, з одного боку,



Рис. 3. Динаміка артеріального тиску на пролонгований прийом еспа-ліпону (600 мг/добу — 12 міс.): 1 — ортостатичний тест (норма —  $\leq 10$  мм рт. ст.), 2 — тест з кистьовим динамометром (норма —  $\geq 16$  мм рт. ст.)

зменшення впливу симпатичної нервової системи на вегетативний тонус, а з другого, — вказує на зниження напруги в центральних зонах нервової системи.

Як відомо, показник варіаційної пульсометрії  $M_0$  (мода) показує активність синусового вузла,  $\Delta x$  (варіаційна розбіжність) — вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на серцеву діяльність, а ІН (індекс напруги) вказує на ступінь централізації управлінням серцевого ритму. Нормотонією прийнято вважати  $M_0$  в межах 0,7—0,9 с, ваготонією — в межах 0,9—1,2 с, симпатикотонією — в межах 0,5—0,7 с, а варіаційні розбіжності ( $\Delta x$ ) при цьому знаходяться відповідно в межах 0,15—0,40 с; більше 0,40 с, менше 0,15 с.

Зміни варіаційної пульсометрії у перші 6 міс. лікування вказують на нормотонічну спрямованість серцевого ритму.

Активність синусового вузла ( $M_0$ ) значно зменшується під впливом еспа-ліпону, що в цифровому вираженні становить до лікування 0,68 і змінюється відповідно до етапів дослідження: 0,70 — 0,74 — 0,71 — 0,73 с.

Вагусний вплив на серцеву діяльність ( $\Delta x$ ) зростає і становить до лікування 0,09 с, а потім відповідно до етапів контролю — 0,12 — 0,16 — 0,15 — 0,15 с.

Індекс напруги Баєвського інтегрально віддзеркалює рівень централізації, тобто напруження надсегментарних структур: гіпоталамуса, таламуса, ретикулярної формації, риненцефальної структури, через які також регулюється серцево-судинна діяльність. Індекс напруги в нормі становить 68—150 ум. од. При цукровому діабеті з ДАНС його рівень збільшується і становить до лікування  $640,9 \pm 51,7$  ум. од. Під впливом еспа-ліпону його значення зменшується до  $410,8 \pm 31,2$  ум. од. наприкінці року ( $P < 0,05$ ). Тобто альфа-ліпоева кислота при довготривалому вживанні здатна зменшувати напруження надсегментарних структур, а отже, і централізацію в управлінні серцевою діяльністю.

## Висновки

1. Встановлено, що препарат “Еспа-ліпон” має виражений терапевтичний вплив в лікуванні дистальної та вісцеральної нейропатії.

2. Препарат ефективний у хворих з ДАНС при пролонгованому прийомі і має ваготропний ефект в дозі 600 мг/добу.

3. Переносимість препарату хворими протягом усього курсу лікування (12 міс.) добра. Максимальна терапевтична ефективність препарату виявляється на п'ятому — шостому місяцях лікування.

4. Пролонгований прийом еспа-ліпону чинить стабільний гальмуючий вплив на надсегментарний ланцюг патогенезу ДАНС.

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1999. — 320 с.
2. Кириенко Д.В., Боднар П.М., Шербак О.В. // Ліки — 1998. — № 2. — С. 19—24.
3. Храмов Ю.А., Вебер В.Р. Вегетативное обеспечение и гемодинамика при гипертонической болезни. — Новосибирск: Наука, 1985. — 128 с.
4. Яковлева О.А. // Избранные лекции по терапии. — Винница, 1996. — С. 179—187.
5. Bahlo E., Jäger H. Die diabetische Polyneuropathie und ihre Folgeschäden. — Gräfe/Hering, 1997. — 56 s.
6. Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathy. — Exeter: Marius Press, 1997. — 207 p.
7. Cameron N.E., Couper M.A., Horrobin D.H. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 390—399.
8. Giugliano D., Ceriello A. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257—267.
9. Pfützner A., Seydlitz F., Ambrosch A. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 1994. — Vol. 7. — P. 3—9.
10. Packer L., Witt E., Tritschler H.J. // Free radical biology and medicine. — 1995. — Vol. 19, № 2. — P. 227—250.
11. Paolisso G., Giugliano D. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 357—363.
12. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. // Ibid. — P. 1377—1384.
13. Ziegler D. // Diabetes Metabolism Reviews. — 1994. — Vol. 10. — P. 339—383.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
15. Ziegler D., Schartz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 369—373.

Надійшла до редакції 25.10.99.

*Д.В.Кириенко*

### ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ (ЕСПА-ЛИПОНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ СЕРДЦА

Еспа-ліпон являється ефективним препаратом в ліченні діабетическої дистальної і вісцеральної нейропатії. Найбільш ефективна схема лічення: начало терапії с внутривенного капельного введения 600 мг препарата (на курс 20 инфузий) и как продолжение ее — прием эспа-лилона в дозе 600 мг/сутки на протяжении 5—6 месяцев.

*D.V.Kyriyenko*

### THE PROLONGATED EFFECT OF THE $\alpha$ -LIPOIC ACID (ESPA-LIPON) IN TREATMENT OF DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

#### SUMMARY

The medicine called “Espa-lipon” is an effective treatment of diabetic distal and visceral neuropathia. The most effective scheme of treatment is the beginning of intravenous injection of a 600 mg dosage medicine (20 infusions per course) and the continuation of taking the Espa-lipon in the dosage of 600 mg per day in the course of 5—6 months.