

О.С.Ларик, О.В.Савран, В.М.Скибун, Д.Г.Когут

Порівняльна оцінка результатів лікування діабетичної полінейропатії ніг у хворих на цукровий діабет з використанням різних доз препарату еспа-ліпон

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

Найчастішим хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД), що значно перевершує за частотою виникнення інші ускладнення, є дистальна симетрична сенсорно-рухова нейропатія з ураженням переважно нижніх кінцівок, яка одержала назву діабетична полінейропатія (ДПН) [3]. Частота її виникнення у хворих на ЦД становить від 17 до 80% залежно від критеріїв і методів діагностики нейропатії [7-9].

ДПН є основною причиною розвитку одного з найтяжчих і грізних ускладнень ЦД – синдрому діабетичної стопи. ДПН і пов'язані з цим ускладненням втрата захисної больової чутливості й деформація стопи призводять до виникнення спонтанних і травматичних виразкових дефектів м'яких тканин стопи з наступним їхнім інфікуванням і розвитком гнійно-некротичного процесу, що є безпосередньою причиною ампутації. ДПН із пониженою чутливістю збільшує ризик ампутації нижньої кінцівки у 1,7 раза. За наявності деформацій стіп ризик ампутації збільшується у 12 разів, а за наявності виразки – у 36 разів [2]. У цілому ДПН ніг є основним чинником, відповідальним за розвиток гангрені й ампутації нижньої кінцівки у 87% випадків [5].

Виходячи з вищесказаного, питання лікування пацієнтів з тяжкими формами ДПН, ускладненої синдромом діабетичної стопи, у тому числі з виразково-некротичними дефектами, набувають особливої актуальності. Останніми роками для лікування ДПН широко використовуються препарати R-ізомеру альфа-ліпоєвої кислоти. Відповідно до сучасних уявлень, застосування цих препаратів є єдиним патогенетичним спо-

собом лікування діабетичної нейропатії, ефективність якого успішно доведена в багатьох клінічних дослідженнях.

Альфа-ліпоєва (1,2 дитіол-3-валеріанова) кислота є кофактором піруват-дегідрогенази – коензима окисного декарбоксілювання. Ця речовина відіграє важливу роль у метаболізмі клітини, будучи потужним антиоксидантом. У результаті хімічного відновлення з альфа-ліпоєвої кислоти синтезується дигідроліпоєва кислота. SH-групи в її складі запобігають окисленню ацидильних груп. Таким чином, система ліпоєва кислота/дигідроліпоєва кислота відіграє важливу роль у попередженні вільнорадикального окислювання шляхом інактивації багатьох видів вільних радикалів. Було виявлено, що застосування альфа-ліпоєвої кислоти у експериментальних тварин викликає цілу низку сприятливих метаболічних змін. Введення альфа-ліпоєвої кислоти призводить до збільшення захоплення глюкози периферійними тканинами, а її спільне введення з інсуліном приводить до збільшення вмісту на мембранах клітин білків-транспортерів глюкози: GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4. У низці експериментальних робіт було продемонстровано здатність альфа-ліпоєвої кислоти поліпшувати структурно-функціональний стан мембран нервових закінчень *in vivo* і *in vitro* [6], стимулювати регенерацію нервових волокон за умов експериментальної нейропатії, поліпшувати ендоневральний кровотік і дозозалежно збільшувати швидкість проведення нервового імпульсу у експериментальних тварин з діабетом [1]. Позитивний вплив альфа-ліпоєвої кислоти на метаболізм нервових клітин був виявлений і на інших моделях нейропатії. Ме-

ханізм нейрозахисної дії альфа-ліпоєвої кислоти полягає у зменшенні оксидативного стресу шляхом нейтралізації вільних радикалів [4]. Їхня ушкоджуюча дія є одним з провідних механізмів розвитку діабетичної нейропатії.

Ефективність клінічного застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти була переконливо продемонстрована в декількох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях [10, 11]. Так, у дослідженні «ALADIN» проводилося внутрішньовенне введення альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 1200, 600 і 100 мг або плацебо хворим із симптомами периферичної діабетичної полінейропатії протягом 3 тижнів. У дослідженні брали участь 260 хворих на ЦД 2 типу. Результати дослідження продемонстрували ефективність альфа-ліпоєвої кислоти в зменшенні клінічних проявів нейропатії, найбільша ефективність лікування спостерігалася в групах хворих, які одержували препарат у дозі 600 і 1200 мг. Ефективність обох дозувань для обраних груп хворих з ДПН середньої тяжкості була практично однаковою. Кількість побічних ефектів терапії (нудота, блювання, головний біль) при застосуванні дози 1200 мг була дещо більшою. Унаслідок цього, для клінічного застосування була рекомендована доза 600 мг для початкової парентеральної терапії протягом 2–3 тижнів. Проте, єдиної думки й остаточних рекомендацій стосовно внутрішньовенного або перорального прийому, розміру дози і тривалості застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти усе ще не існує, а біодоступність, ефективність, безпека і переносимість різних доз і режимів введення препаратів продовжують інтенсивно вивчати. Існують повідомлення про безпеку, добру переносимість і ефективність як парентерального, так і перорального застосування 800, 1200 і навіть 1800 мг альфа-ліпоєвої кислоти, проводяться дослідження щодо порівняльної оцінки ефективності різних доз, однак результати цих випробувань передбачається перевірити у рандомізованих сліпих дослідженнях.

Метою нашого дослідження було визначення терапевтичної ефективності застосування більш високих, по-

рівняно з традиційними, дозувань альфа-ліпоєвої кислоти (900–1200 мг/доб) для лікування хворих із синдромом діабетичної стопи різного ступеня тяжкості, у тому числі із наявністю виразково-некротичних дефектів. Завданням дослідження була також оцінка переносимості зазначених більш високих дозувань і доцільність 10-денного внутрішньовенного введення альфа-ліпоєвої кислоти в дозуваннях 900–1200 мг/доб з наступним тримісячним пероральним прийомом препарату в дозі 600 мг/доб.

Для дослідження було залучено 116 хворих (64 жінки і 52 чоловіка), що страждають на ЦД і мають нейропатичну форму синдрому діабетичної стопи. З них у 70 пацієнтів був ЦД 2 типу й у 46 – 1 типу. Середній вік хворих становив $60,8 \pm 7,6$ років, тривалість діабету – $11,1 \pm 6,5$ років. Аналіз анамнезу продемонстрував наявність клінічних ознак ДПН ніг у хворих у середньому протягом $6,0 \pm 1,9$ років. У 47 пацієнтів (40,5%) на момент госпіталізації були наявними трофічні виразки, у тому числі інфіковані – у 21 пацієнта (18,1%).

Оцінку неврологічного статусу проводили за загальноприйнятими методиками. Вібраційну чутливість визначали за допомогою градуйованого камертона. Ступінь виразності больового синдрому оцінювали за 10-ти бальною аналоговою шкалою. Оцінку стану периферичного кровообігу проводили за методом ультразвукової доплерографії з використанням апарату «Bernier Ross» Вазоскан VL (Великобританія). Рентгенологічні дослідження стіп проводили на апараті «Phillips» (Німеччина). Усім хворим проводили загальноприйняте лабораторне обстеження, у тому числі дослідження показників вуглеводного і ліпідного обмінів і визначення рівня Hb A1c у динаміці. Оцінку переносимості лікування проводили шляхом опитування хворих про наявність побічних ефектів щодня під час ін'єкційного введення еспа-ліпону і наприкінці тримісячного курсу лікування. Оцінку ефективності лікування проводили на момент виписки хворого зі стаціонару (через 21–28 днів від початку лікування). Для оцінки ефективності лікування в динаміці 63 хворим через 3 місяці було проведено повторне обстеження.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з визначенням середніх значень і критерію Ст'юдента за загальноприйнятною методикою.

Усі хворі, залежно від клінічних проявів ДПН, були розподілені на 2 групи. До I групи увійшли хворі без виразково-некротичних дефектів стіп, до II – з наявністю виразково-некротичних дефектів. Залежно від дози еспа-ліпону, що вводився внутрішньовенно, хворі були розподілені на підгрупи А (600 мг), Б (900 мг) та В (1200 мг). У такий спосіб весь курс лікування хворих у підгрупі А включав призначення еспа-ліпону по 600 мг/доб в/в № 10, а потім по 600 мг/доб *per os* №60; у підгрупі Б – по 900 мг/доб в/в №10, потім по 600 мг/доб *per os* №60,

а в підгрупі В – по 1200 мг/доб в/в №10 і 600 мг/доб *per os* №60. Усі пацієнти II групи отримували антибактеріальну терапію через наявність виразково-некротичних уражень стіп.

Дані про клінічну характеристику пацієнтів наведено у табл. 1.

Як видно з представлених даних, групи хворих, які одержували різні дози еспа-ліпону, були однаковими за складом, віком, анамнезом діабету, за станом компенсації діабету, тривалістю і клінічними проявами діабетичної полінейропатії ніг.

Результати та обговорення. Оцінка переносимості й клінічної ефективності лікування проводилася на 21–28 день у всіх хворих і через 3 міс у 63 пацієнтів. Побічні ефекти й ускладнення, виявлені

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

	Підгрупа А (600 мг)	Підгрупа Б (900 мг)	Підгрупа В (1200 мг)
Кількість хворих	41	39	36
Стать (чол./жін.)	16/25	17/22	19/17
Вік хворих (роки)	59,2±8,4	61,3±7,8	62,2±6,5
Тип діабету (1/2)	17/24	15/24	14/22
Тривалість діабету (роки)	10,5±7,0	11,1±6,2	11,9±6,1
Тривалість нейропатії (роки)	6,1±2,1	6,0±1,9	5,8±1,7
Кількість хворих, які палять (%)	24	22	14
Наявність ретинопатії (%)	48	46	45
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	10,0±1,8	10,1±1,7	10,8±1,6
Hb A1c (%)	9,8±2,4	9,6±2,4	9,7±2,5
Оцінка симптомів (кількість хворих у %, які мали скарги):			
біль у ногах у нічні години	48%	51%	50%
печіння	71%	66%	77%
оніміння	100%	100%	100%
парестезії	82%	77%	83%
Інтенсивність (бали)	7,8±1,0	7,6±1,0	8,0±0,5
Вібраційна чутливість (од.)	2,0±0,5	2,0±0,6	2,2±0,8
Виразково-некротичні дефекти (кількість хворих)	14	17	16

Таблиця 2

Побічні ефекти й ускладнення при терапії препаратом еспа-ліпон

Ускладнення (кількість випадків)	Доза еспа-ліпону							
	I		II		I		II	
	А		Б		В		В	
	600 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб <i>per os</i> №60		900 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб <i>per os</i> №60		1200 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб <i>per os</i> №60			
Підвищення АТ	1	1	–	1	1	1	–	–
Нудота	–	1	1	–	–	–	–	–
Блювання	–	–	1	–	–	–	–	–
Головний біль	–	1	1	1	2	1	–	–
Алергічна кропив'янка	1	–	–	–	–	–	–	–

ні при лікуванні еспа-ліпоном, наведено у табл. 2. Ефективність терапії оцінювали за зменшенням больового синдрому (за аналоговою 10-ти бальною шкалою), поліпшенням вібраційної чутливості, а у випадку наявності виразково-некротичних дефектів – за зникненням супутнього целюліту і набряку тканин, очищенням ран від гною, за швидкістю загоєння ран. Динаміка зменшення больового синдрому і вібраційної чутливості на момент виписки наведена у табл. 3. Ефективність тримісячного курсу терапії продемонстрована даними біохімічних та інструментальних показників, наведеними у табл. 4.

На тлі ін'єкційного введення еспа-ліпону у абсолютної більшості хворих (96,5%) відзначалася позитивна динаміка: зменшення відчуття оніміння ніг, «повзання мурашок», мерзлякості ніг, болів. Причому позитивні зміни починали відзначатися, як правило, уже на 4–5 день внутрішньовенного введення. Для об'єктивізації даних на момент виписки і через 3 місяці від початку лікування ми проводили оцінку зменшення вібраційної чутливості й інтенсивності больового синдрому за вищеописаними методами.

Як впливає з наведених даних (табл. 3), на момент виписки хворого зі стаціонару у всіх групах хворих відзначалося зменшення виразності больового синдрому і поліпшення вібраційної чутливості, причому більш виражене поліпшення вібраційної чутливості відзначалося в групі хворих з виразково-некротичними ушкодженнями стіп. Поясненням цьому може слугувати зменшення запальних явищ і набрякості м'яких тканин стопи в процесі інтенсивного антибактеріального лікування. Певно, з цієї ж причини у цій групі хворих зменшення больового синдрому також було більш значущим. Представлені результати свідчать, що вірогідно значущих відмінностей у динаміці клінічних проявів нейропатії (вібраційна чутливість, оцінка інтенсивності болю) у підгрупах хворих, які одержували різні дози препарату, на момент виписки не спостерігалось ($P > 0,05$).

Значно більш демонстративною виявилася терапевтична ефективність різ-

Таблиця 3

Динаміка оцінки симптомів діабетичної полінейропатії на момент виписки хворого з стаціонару після проходження курсу лікування препаратом еспа-ліпон

Показники	На момент виписки (21-28 доба)								
	Початок лікування				Доза еспа-ліпону				
	А		Б		I		II		
Вібраційна чутливість (у.о.)	I	3,0±0,5	2,5±0,5	3,0±0,5	3,0±0,4	2,6±0,5	2,9±0,5	3,2±0,5	
	II	1,0±0,5	1,0±1,0	1,0±0,5					
Біль	I	6,5±1,0	6,0±0,5	6,0±1,0	4,8±0,5	6,1±0,5	6,4±0,5	4,8±0,5	
	II	7,0±1,0	7,5±1,0	8,0±0,5					
		600 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60		900 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60		1200 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60			

Примітка: * - $P < 0,05$ щодо контролю.

Таблиця 4

Динаміка біохімічних та інструментальних показників після тримісячного курсу лікування препаратом еспа-ліпону

Показники	Через 3 місяці																				
	Початок лікування						Доза еспа-ліпону														
	А		Б		В		А		Б		В										
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II									
Hb A1c (%)	600 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60						900 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60						1200 мг/доб в/в №10, 600 мг/доб per os №60								
	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	8,5±1,5	8,55±1,5	8,55±1,5	7,1±0,4	7,1±0,3	7,2±0,5	8,5±1,5	8,5±1,45	8,5±1,45	7,0±0,5	7,1±0,2	8,5±1,45	8,45±1,55	7,1±0,2	6,1±0,3	1,72±0,15	0,55±0,21	5,0±0,35*	P ₂ <0,05	P ₃ <0,05	
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	9,5±2,2	10,1±2,8	9,4±2,4	10,1±2,75	9,5±2,3	10,1±2,8	8,2±0,4	9,2±0,5	8,2±0,4	9,2±0,5	12,0±1,8	12,1±1,75	12,2±1,6	6,2±0,6	6,3±0,7	6,0±0,2	6,2±0,4	5,8±0,2	6,1±0,3	1,72±0,15	0,55±0,21
Холестерин (ммоль/л)	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	6,9±0,5	7,3±0,6	7,0±0,3	7,4±0,5	6,8±0,5	7,5±0,3	2,05±0,5	2,04±0,4	2,05±0,3	2,15±0,5	2,2±0,4	2,2±0,5	0,85±0,3	0,87±0,4	0,84±0,3	0,95±0,3	4,0 ± 0,5	2,0 ± 0,55	4,7 ± 0,45*	4,1 ± 0,35*	P ₁ <0,05
Тригліцериди (ммоль/л)	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	3,0±0,5	3,0±0,5	2,5±0,5	3,0±0,5	3,0±0,5	3,0±0,5	1,0±0,5	1,0±1,0	1,0±0,5	6,5±1,0	6,0±0,5	6,0±1,0	7,0±1,0	7,5±1,0	8,0±0,5	5,9±1,0	6,1±0,5	3,2±0,5*	3,4±0,05*	2,8±0,5*	2,9±1,0*
Вібраційна чутливість (У.о.)	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	4,0 ± 0,5	2,0 ± 0,55	4,7 ± 0,45*	4,1 ± 0,35*	4,1 ± 0,35*	P ₁ <0,05	5,9±1,0	6,1±0,5	3,2±0,5*	3,4±0,05*	2,8±0,5*	2,9±1,0*	P ₃ <0,05	43±4	32±4	25±3*	P ₃ <0,05				
Біль	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
Терміни загоєння (дні)	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		
	I		II		I		II		I		II		I		II		I		II		

Примітки: * – P<0,05 між групами на момент госпіталізації і через 3 міс від початку лікування; P₁<0,05 статистично вірогідна різниця між підгрупами А (600 мг) та Б (900 мг); P₂<0,05 статистично вірогідна різниця між підгрупами Б (900 мг) та В (1200 мг); P₃<0,05 – статистично вірогідна різниця між підгрупами А (600 мг) та В (1200 мг).

них доз парентерального введення еспа-ліпону після додаткового двомісячного курсу перорального прийому препарату в дозі 600 мг/доб (табл. 4).

Оцінка отриманих результатів показала, що показники ліпідного і вуглеводного обміну у хворих всіх груп і підгруп були однаковими, у такий спосіб ступінь компенсації вуглеводного обміну не впливав на результати лікування діабетичної нейропатії. Отримані нами дані свідчать про ефективність еспа-ліпону в лікуванні нейропатії у всіх групах і підгрупах. Однак, найбільш виражений клінічний ефект, що вірогідно відрізняється за показниками вібраційної чутливості і за оціночною шкалою інтенсивності больового синдрому, відзначався в групі хворих, які одержували еспа-ліпон у дозуваннях 900 мг/доб (група Б) і 1200 мг/доб (група В). Терміни загоєння виразково-некротичних дефектів статистично вірогідно скоротилися також у групі В (1200 мг/доб) ($P < 0,05$).

Частота побічних ефектів при застосуванні різних дозувань препарату була незначною і не мала істотних відмінностей у підгрупах А, Б, В (табл. 2).

Таким чином, як видно з наведених вище даних, внутрішньовенне введення еспа-ліпону в дозі 900 і 1200 мг/доб (групи I-II Б, В) привело до значного скорочення терміну загоєння виразко-

во-некротичних дефектів, зменшення скарг на біль у нижніх кінцівках порівняно з групами I-II А. Описана позитивна динаміка привела до значного поліпшення самопочуття хворих і якості їхнього життя, дозволила знизити кількість ампутацій.

Висновки і рекомендації. Внутрішньовенне краплинне введення еспа-ліпону в дозах 900–1200 мг/доб з подальшим прийомом 600 мг/доб досередини в комплексному лікуванні дозволяє досягти якнайшвидшого зменшення клінічних проявів ДПН і достовірного скорочення термінів загоєння виразково-некротичних дефектів. А це дає можливість значно скоротити перебування хворого в стаціонарі, зменшити ступінь інвалідизації пацієнтів, унаслідок синдрому діабетичної стопи.

Дослідження показало, що парентеральне введення еспа-ліпону в дозах 600, 900, 1200 мг/доб однаково добре переноситься хворими і не викликає вірогідно значущих побічних ефектів.

Усе вищевикладене дозволяє нам рекомендувати застосування еспа-ліпону в дозах 900–1200 мг/доб внутрішньовенно краплинно, з подальшим прийомом 600 мг/доб досередини протягом 2 місяців при лікуванні хворих на ЦД з ДПН, особливо у випадку виникнення синдрому діабетичної стопи, ускладненої виразково-некротичним процесом.

1. *Altenkirch H., Stoltenburg-Didinger G., Wagner H.M.*//Neurotoxicol. Teratol.– 1990.– V.14.– P.193–199.
2. *Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B.*//Diab. Care.– 1998.– V.21.– P. 855–859.
3. *Boulton A.J.M., Malik R.A.*//Med. Clin. Neurol. Am.– 1998.– V.82.– P. 909–929.
4. *Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E. et al.*//Biochem. Pharmacol.– 1992.– V.44.– P. 1637–1649.
5. *Levitt N.S., Stransberry R.B., Wychanck S., Vinik A.I.*//Diab. Care.– 1996.– V.19.– P. 751–754.
6. *Nagamitsu M., Niscander K.K. et al.*//Ibid.– 1995.– V.18.– P. 1160–1670.
7. *Vinik A.*//Am. J. Med.– 1999.– V.107.– P. 7S–26S.
8. *Vinik A.T., Mitchell B.D., Leichter S.B. et al.*//Diabetes: Clinical Science in Practice/Ed. by R.D.Leslie, D.S.Robbins.– Cambridge: Cambridge University Press, 1996.– P. 221–287.
9. *Yong M.J., Boulton A.J. M., Macleod A.F. et al.*//Diabetol.– 1993.– V.36.– P. 1–5.
10. *Zeigler D.*//Diabetes Stoffwechsel.– 1998.– V.7.– P. 1–11.
11. *Zeigler D., Haneseld M., Ruhnau K.J.*//Diabetol.– 1995.– V.38, №12.– P. 1425–1453.

А.С.Ларин, Е.В.Савран, В.Н.Скибун, Д.Г.Когут

Сравнительная оценка результатов лечения диабетической полинейропатии ног у больных сахарным диабетом с использованием различных доз препарата эспа-липон

Приведены результаты изучения терапевтической эффективности препарата эспа-липон в дозах более высоких по сравнению с традиционно применяемыми для лечения больных с синдромом диабетической стопы различной степени тяжести, в том числе, с наличием язвенно-некротических дефектов. Показано, что внутривенное капельное введение эспа-липона в дозах 900–1200 мг/сут. с последующим приемом 600 мг/сут в комплексном лечении позволяет достичь скорейшего уменьшения клинически проявлений диабетической полинейропатии и достоверного сокращения сроков заживления язвенно-некротических дефектов.