

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

УДК 616.12-008.46/-005.4+616.379-008.64]-06:616.126-08

DOI 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.7954

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

©Н. І. Ярема, А. І. Хоміцька, І. П. Савченко, Л. В. Радецька, Л. В. Наумова, О. І. Коцюба

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** Застосування альфа-ліпоєвої кислоти (α-ЛК) у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) із діабетичною полінейропатією нижніх кінцівок (ДПНК) значно підвищує кисневе забезпечення периферійних тканин.

**Метою** роботи було підвищити ефективність комплексного лікування ДПНК у хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 54 хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК. Проведено ехокардіоскопію, оцінку неврологічних симптомів, дослідження чутливостей, а також оцінку параметрів оксигенації артеріальної і венозної крові. Усі хворі отримували стандартну терапію стабільної ІХС та α-ЛК у добовій дозі 600 мг/добу протягом 1 місяця.

**Результати.** Комплексне застосування α-ЛК із стандартною терапією стабільної ІХС значно покращує неврологічну симптоматику ДПНК та кисневе забезпечення тканин нижніх кінцівок.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стабільна ішемічна хвороба серця; діастолічна дисфункція лівого шлуночка; цукровий діабет 2 типу; діабетична полінейропатія нижніх кінцівок; оксигенація артеріальної та венозної крові; альфа-ліпоєва кислота.

**Вступ.** Поширеність стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) серед дорослого населення України складає близько 24 %, а серед осіб працездатного віку – близько 10 % [1]. Окрім того, впродовж останніх років зростає і частота поєданого перебігу ІХС із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, оскільки серцево-судинні захворювання і летальність, насамперед внаслідок ІХС, в групі пацієнтів із ЦД 2 типу вищі у 2–5 разів [4].

Ураження периферійної нервової системи, як хронічне ускладнення ЦД, трапляється у 40–60 % випадків і проявляється у вигляді діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок (ДПНК) [3, 6]. При вперше виявленому ЦД 2 типу ДПНК діагностується у 15,3 % випадків, при тривалості ЦД від одного до п'яти років – у 34,2 % хворих, при «стажі» ЦД 5–10 років – у 55,4 %, а при тривалості захворювання понад 10 років частота полінейропатії сягає 76,9 % [1,7].

Відомо, що в ефективності транспортування кисню до периферійних тканин організму та його компенсаторній спроможності провідна роль належить функціональній здатності серцево-судинної системи, її систолічній та діастолічній функціям [2]. Проте на сьогодні недостатньо даних щодо особливостей цих порушень при поєднанні стабільної ІХС із ЦД 2 типу, тому пошук відповідної медикаментозної корекції кисневого забезпечення периферійних тканин при коморбідності ІХС та ЦД 2 типу є актуальною темою.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 54 хворих на стабільну ІХС із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) та супутнім

ЦД 2 типу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, зіставних з обстеженими хворими за віком та статтю. Крім загальноклінічних методів обстеження кардіологічних та ендокринологічних хворих усім пацієнтам було проведено двовимірну ехокардіоскопію в В-режимі з аналізом показників ДДЛШ, оцінку неврологічних симптомів як за окремими симптомами, так і за сумою балів за шкалою NDS (Neuropathy Disability Score), дослідження колінного, ахілового рефлексів та тактильної, больової, температурної, вібраційної, пропріоцептивної чутливостей, а також оцінку параметрів оксигенації артеріальної і венозної крові методом пульсоксиметрії та оксиметрії (сатурації артеріальної крові Sa.O<sub>2</sub>, сатурації венозної крові Sv.O<sub>2</sub>, вмісту кисню в артеріальній крові Ca.O<sub>2</sub>, вмісту кисню у венозній крові Cv.O<sub>2</sub>, об'єму спожитого кисню тканинами нижніх кінцівок Da.O<sub>2</sub>–Dv.O<sub>2</sub>).

У всіх хворих на стабільну ІХС із коморбідним ЦД 2 типу діагностовано ДДЛШ. Помірно виражену хронічну двобічну сенсомоторну полінейропатію нижніх кінцівок (індекс за шкалою NDS 4–2 балів) діагностовано у всіх обстежених пацієнтів із стабільною ІХС та супутнім ЦД 2 типу.

Усі хворі отримували комплексну стандартну антиішемічну терапію стабільної ІХС (бета-адреноблокатори, нітрати, ацетилсаліцилову кислоту, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II) та додатковий курс лікування із застосуванням альфа-ліпоєвої кислоти (α-ЛК) у добовій дозі 600 мг/добу протягом 1 місяця.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., USA) з визначенням статистичної значимості показників з прийнятим рівнем ймовірності похибки не вище 5 % ( $p < 0,05$ ), розрахунком середнього арифметичного значення ( $M$ ), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ) та середньої похибки ( $m$ ). Для дослідження взаємозв'язків між показниками було проведено кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ).

**Результати й обговорення.** У обстежених хворих неврологічна симптоматика ДПНК проявлялася значним затерпанням, онімінням нижніх кінцівок, відчуттям «повзання мурашок» та мерзлякуватості ніг у 100 % хворих, біль та па-

рестезії нижніх кінцівок турбували 78,2 % пацієнтів.

При дослідженні рефлекторного стану у 99,4 % обстежених виявлено зниження колінного та ахілового рефлексів, а оцінка чутливості показала значне зниження вібраційної, тактильної, больової, температурної та пропріоцептивної чутливостей у 100 % хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК, порівняно із даним неврологічним статусом у здорових осіб.

У обстежених хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу виявлено ознаки ДДЛШ за релаксаційним типом, що проявлялися зниженням співвідношення максимальної швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення  $E/A$  на 26,1 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з групою контролю (рис. 1).

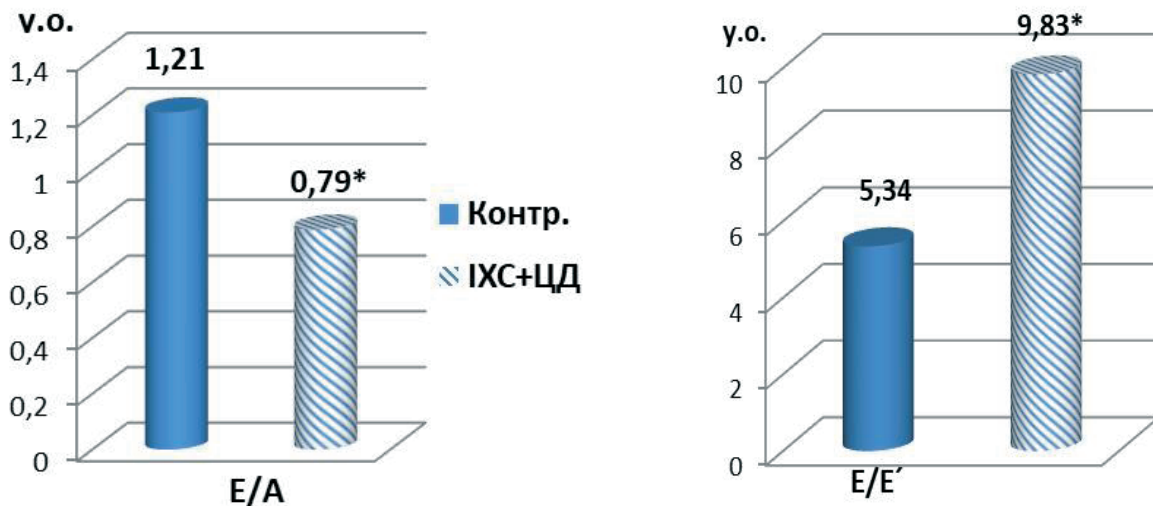


Рис. 1. Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу.

Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана в фазу раннього наповнення лівого шлуночка  $E/E'$  було вищим на 30,4 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з групою контролю. Зниження співвідношення  $E/A$  та зростання  $E/E'$  є свідченням підвищення жорсткості міокарда та прогресування діастолічної серцевої недостатності у хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу.

Аналізуючи дані параметрів оксигенації артеріальної і венозної крові у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та ЦД 2 типу, ускладненим помірно вираженою ДПНК до початку лікування, було виявлено порушення кисневого забезпечення тканин нижніх кінцівок. Зокрема, це проявлялося достовірним зниженням значення  $Sv.O_2$  на 16,8 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю. Вміст кисню в артеріальній крові  $Ca.O_2$  у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу був нижчим на 16,2

( $p < 0,05$ ), а значення  $Sv.O_2$  – на 18,1 % ( $p < 0,01$ ) нижчим, порівняно із здоровими особами.

Відповідно, об'єм спожитого кисню тканинами нижніх кінцівок  $Da.O_2 - Dv.O_2$  був нижчим на 10,9 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю. Виявлені зміни є свідченням недостатнього насичення киснем тканин нижніх кінцівок в результаті утруднення трансвенозного кровотоку у хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК.

При коморбідній патології, а саме при наявності ЦД 2 типу, зниження об'єму кисню, який транспортується до тканин нижніх кінцівок, супроводжується зменшенням об'єму кисню, спожитого тканинами нижніх кінцівок. Таким чином прогресує феномен кисневої заборгованості, і, на фоні клінічних ознак ДДЛШ зниження вмісту кисню та насиченості ним венозної крові можуть слугувати критеріями прогресування основної та коморбідної патології.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

Встановлено пряму кореляцію між зниженням співвідношення E/A та значення  $Da.O_2-Dv.O_2$  ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), а також обернену кореляцію між зростанням співвідношення E/E' та зниженням значення  $Da.O_2-Dv.O_2$  ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ) у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, що свідчить про порушення кисневого забезпечення тканин організму при підвищенні жорсткості міокарда в даній категорії хворих.

Наступним етапом нашої роботи була оцінка ефективності впливу  $\alpha$ -ЛК на вираженість неврологічних симптомів ДПНК, на різні види чутливості та стан рефлексів у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, ускладненим помірно вираженою ДПНК. Обстежені хворі отримали курс лікування  $\alpha$ -ЛК внутрішньовенними інфузіями в дозі 600 мг/добу протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом препарату в тій же дозі протягом 20 днів.

Нами встановлено покращання неврологічного статусу у хворих на стабільну ІХС із ДПНК після курсу лікування  $\alpha$ -ЛК. Вираженість симптомів ДПНК після даної терапії була значно меншою, ніж до лікування. Зокрема, у 99,2 % пацієнтів відмічено значне зниження затерпання, оніміння нижніх кінцівок, відчуття «повзання мурашок», мерзлякуватості ніг, а болі та парестезії нижніх кінцівок зменшилися у 88,6 % обстежених. У 98,6 % пацієнтів, котрі отримували курс лікування  $\alpha$ -ЛК, відмічено покращання колінного та ахілового рефлексів, а також позитивну динаміку при оцінці вібраційної, тактильної больової, температурної та пропріоцептивної чутливостей, порівняно із даним неврологічним статусом до лікування.

Показники оксигенації артеріальної і венозної крові у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, ускладненим помірно вираженою ДПНК, після курсу лікування  $\alpha$ -ЛК достовірно зростали (табл. 1).

Таблиця 1. Показники оксигенації артеріальної та венозної крові у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та ДПНК під впливом лікування ( $M\pm m$ )

| Показники                            | Група контролю, n=30 | Хворі на ІХС та ЦД до лікування, n=54 | Хворі на ІХС та ЦД після лікування, n=54 | $P_{1-2}$ |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--|-----------|
| $Sa.O_2$ , мл·л <sup>-1</sup>        | 98,40±0,41           | 94,88±0,32*                           | 98,32±0,43                               | <0,05     |
| $Sv.O_2$ , мл·л <sup>-1</sup>        | 149,20±0,62          | 124,31±0,55*                          | 144,12±0,43*                             | <0,05     |
| $Ca.O_2$ , мл·л <sup>-1</sup>        | 70,31±0,33           | 58,94±0,41*                           | 68,54±0,26*                              | <0,05     |
| $Cv.O_2$ , мл·л <sup>-1</sup>        | 98,33±0,62           | 80,71±0,31*                           | 88,11±0,42*                              | <0,05     |
| $Da.O_2-Dv.O_2$ , мл·л <sup>-1</sup> | 50,96±0,66           | 46,91±0,70                            | 50,10±0,53                               | <0,05     |

Примітки: 1. \* – достовірність різниці показників порівняно з контролем;  
2.  $P_{1-2}$  – достовірність різниці показників порівняно з даними до лікування.

Сатурація артеріальної крові  $Sa.O_2$  після отриманої терапії зростала на 5,1 % ( $p<0,05$ ), а рівень  $Sv.O_2$  – на 20,6 % ( $p<0,01$ ), порівняно з аналогічними показниками до лікування.  $Ca.O_2$  після проведеного лікування був дещо вищим, порівняно з його значенням до лікування, а  $Cv.O_2$  достовірно зріс на 9,1 % ( $p<0,05$ ), порівняно з його рівнем до початку лікування. Відповідно, об'єм спожитого кисню тканинами нижніх кінцівок  $Da.O_2-Dv.O_2$  у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК, після курсу лікування  $\alpha$ -ЛК став вищим на 10,1 % ( $p<0,05$ ).

Отже, застосування у складі комплексної терапії курсу  $\alpha$ -ЛК у хворих на стабільну ІХС із ДДЛШ та супутнім ЦД 2 типу, ускладненим помірно вираженою ДПНК, сприяло значному зниженню вираженості невропатичних симптомів, покращанню больової, тактильної, вібраційної, пропріоцептивної, температурної чутливостей, зниженню больового синдрому в нижніх кінцівках та посиленню кисневого забезпечення тканин нижніх кінцівок.

**Висновки.** 1. У хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК, виявлений взаємозв'язок між ДДЛШ та змінами кисневого забезпечення периферійних тканин, що підтверджується встановленою кореляцією між E/A та  $Da.O_2-Dv.O_2$  ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), оберненою кореляцією між E/E' та  $Da.O_2-Dv.O_2$  ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ).

2. Додаткове застосування до комплексної стандартної терапії хворих на стабільну ІХС із супутнім ЦД 2 типу з проявами полінейропатії нижніх кінцівок  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти покращує клінічний перебіг діастолічної серцевої недостатності та запобігає прогресуванню полінейропатії нижніх кінцівок.

3. Курс лікування із застосуванням  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти достовірно покращує показники оксигенації артеріальної і венозної крові із зростанням об'єму спожитого кисню тканинами нижніх кінцівок на 10,1 % ( $p<0,05$ ) у хворих на стабільну ІХС в умовах коморбідності з ЦД 2 типу, ускладненим ДПНК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Маньковський Б. М. Лікування діабетичної полінейропатії: яка доказова база? / Б. М. Маньковський // Ліки України. – 2013. – № 10 (156). – С. 30–32.
2. Паньків В. І. Ризик загальної і серцево-судинної смертності, основних серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від вибору терапії після встановлення діагнозу / В. І. Паньків, Л. А. Хуторська // Буковинський медичний вісник. – 2013. – № 1. – С. 80–83.
3. Паньків В. І. Управління діабетичною нейропатією: орієнтація на пацієнта / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 3 (51). – С. 47–48.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця. – Київ, 2015. – С. 8–9.
5. Фомина И. Г. Диагностика микроциркуляторных нарушений у больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / И. Г. Фомина, Б. Б. Салтыков, Т. В. Королева // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 82, № 2. – С. 36–39.
6. Wu S. Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor / S. Wu, J. Ren // Neurosc. Lett. – 2014. – Vol. 394. – P. 158–162.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 88–136.

REFERENCES

1. Mankovskyi, B.M., (2013). Likuvannia diabetichnoi polineiropatii: yaka dokazova baza? [Treatment of diabetic polyneuropathy: what is the evidence base?]. *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 10 (156), 30-32 [in Ukrainian].
2. Pankiv, V.I., & Khutorska, L.A. (2013). Ryzik zahalnoi i sertsevo-sudynnoi smertnosti, osnovnykh sertsevo-sudynnykh podii u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu zalezno vid vyboru terapii plisia vstanovlennia diahnozu [Risk overall and cardiovascular mortality, major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes, depending on the choice of therapy after diagnosis]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovyna Medical Journal*, 1, 80-83 [in Ukrainian].
3. Pankiv, V.I., (2014). Upravlinnia diabetichnoiu neiropatiiieu: oriientatsiia na patsiienta [Management of diabetic neuropathy: patient's orientation]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Endocrinology Journal*, 3 (51), 47-48 [in Ukrainian].
4. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Stabilna ishemichna khvoroba sertsia [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid. Stable ischemic heart disease]. Kyiv [in Ukrainian].
5. Fomina, I.G., Saltikov, B.B., Koroleva, T.V. (2014). Diagnostika mikrotsyrukulyatornykh narusheniy u bolnykh s sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy boleznju serdtsa [Diagnosis of microcirculatory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. *Klinicheskaya meditsyna – Clinical Medicine*, 82 (2), 36-39 [in Russian].
6. Wu, S., & Ren, J., (2014). Benfotiamine alleviates diabetes-induced cerebral oxidative damage independent of advanced glycation end-product, tissue factor. *Neurosc. Lett.*, 394, 158-162.
7. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 28, 88-136.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

©Н. И. Ярема, А. И. Хомицкая, И. П. Савченко, Л. В. Радецкая, Л. В. Наумова, О. И. Коцюба

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

**РЕЗЮМЕ.** Использование альфа-липоевой кислоты (α-ЛК) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с диабетической полинейропатией нижних конечностей (ДПНК) значительно повышает кислородное обеспечение периферических тканей.

**Целью** работы было повысить эффективность комплексного лечения ДПНК у больных со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

**Материал и методы.** Обследовано 54 больных со стабильной ИБС с сопутствующим СД 2 типа, осложненным ДПНК. Проведены эхокардиография, оценка неврологических симптомов, исследование чувствительностей, а также оценка параметров оксигенации артериальной и венозной крови. Все больные получали стандартную терапию стабильной ИБС и α-ЛК в суточной дозе 600 мг на протяжении 1 месяца.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

**Результаты.** Комплексное применение  $\alpha$ -ЛК со стандартной терапией стабильной ИБС значительно улучшает неврологическую симптоматику ДПНК и кислородное обеспечение тканей нижних конечностей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стабильная ишемическая болезнь сердца; диастолическая дисфункция левого желудочка; сахарный диабет 2 типа; диабетическая полинейропатия нижних конечностей; оксигенация артериальной и венозной крови; альфа-липоевая кислота.

## THE EFFICIENCY OF STANDARD THERAPY AND ALPHA-LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS TYPE 2

©N. I. Yarema, A. I. Khomitska, I. P. Savchenko, L. V. Radetska,  
L. V. Naumova, O. I. Kotsyuba

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University*

**SUMMARY.** The use of  $\alpha$ -lipoic acid in patients with stable ischemic heart disease (IHD) with diabetic neuropathy of lower extremities considerably promotes the oxygen providing of peripheral tissues.

**The aim** of the work was to promote efficiency of treatment of neuropathy for patients with stable IHD and concomitant type 2 diabetes mellitus.

**Materials and Methods.** 54 patients with stable IHD and concomitant type 2 diabetes mellitus, complicated neuropathy were inspected. Echocardiography, estimation of neurological symptoms, research of esthesiaes, and also estimation of parameters of oxigenation of arterial and venous blood were conducted. All patients got standard therapy of stable IHD and  $\alpha$ -lipoic acid in day's dose 600 mgs during 1 month.

**Results.** Complex application of  $\alpha$ -lipoic acid with standard therapy of stable IHD considerably improves the neurological symptomatology of neuropathy and oxygen providing of lower extremities.

**KEY WORDS:** stable ischemic heart disease; left ventricle diastolic dysfunction; diabetes mellitus type 2; diabetic neuropathy of the lower extremities; oxygenation of arterial and venous blood; alpha-lipoic acid.

Отримано 08.08.2017