

УДК 615.272.3

**ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ТИОЛИПОН»  
В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**<sup>1</sup>Муракова Г.Р., <sup>1</sup>Меркулова О.А., <sup>2</sup>Родина О.П., <sup>2</sup>Водопьянова О.А., <sup>2</sup>Антропова Н.В.**

*<sup>1</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко»,  
Пенза, e-mail: burdenko@e-pen.ru;*

*<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза,  
e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru*

Изучен опыт практического применения препарата «Тиолипон» в лечении диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Оценена выраженность нейропатических жалоб и других симптомов диабетической нейропатии по шкале неврологических симптомов TSS, NIS-LL, данным электронейромиографического исследования на фоне последовательного внутривенного и перорального применения тиолипона на фоне стандартной сахароснижающей терапии. Обнаружено более значимое по сравнению с контрольной группой улучшение TTS и NDS показателей, уменьшение выраженности позитивной невропатической симптоматики, понижение порога вибрационной чувствительности, улучшение сенсорной функции на фоне терапии тиолипона. По данным электронейромиографического исследования выявлено большее увеличение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам, увеличение амплитуды М-ответа n. tibialis и n. peroneus уменьшение резидуальной латентности по n. abductor pollicis brevis в опытной группе пациентов.

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, тиолипон, электронейромиографическое исследование

**EXPERIENCE OF PRACTICAL USE OF TIOLIPON MEDICATION IN DIABETIC NEUROPATHY TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS**

**<sup>1</sup>Murakova G.R., <sup>1</sup>Merkulova O.A., <sup>2</sup>Rodina O.P., <sup>2</sup>Vodopjanova O.A., <sup>2</sup>Antropova N.V.**

*<sup>1</sup>State Health Care Establishment «Regional Hospital by Burdenko N.N.», Penza,  
e-mail: burdenko@e-pen.ru;*

*<sup>2</sup>FSGFE «Penza State University», Penza, e-mail: rodina.olesya2010@yandex.ru*

The experience of practical use of Tiolipon medication in diabetic neuropathy treatment in patients with type II diabetes mellitus was studied. The severity of neuropathy complaints and the other Symptoms of diabetic neuropathy was assessed using the scale of neurological symptoms TSS, NIS-LL, using sequential oral administration and intravenous administration of Tiolipon on top of standard hypoglycemic therapy. The level of peripheral nerves function disorder and nervous prolongation was detected by electroneuromyography study. TTS und NDS indexes got better in comparison with control group. The reduction of severity of positive neuropathy Symptoms and threshold of vibrational soreness was found out. The improvement of sensory function in management with Tiolipon was found out as well. According to electroneuromyographic studies high velocity of excitation propagation was detected. Range increase M-response n.tibialis and n.peroneus decrease of residual latency on n.abductor pollicis brevis in control patients group were found out as well.

**Keywords:** diabetic polyneuropathy, tiolipon, electroneuromyography study

По данным литературы, сахарный диабет (СД) является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах [3; 4]. Дистальная симметричная или сенсомоторная полинейропатия (ДПН) представляет собой наиболее важное клиническое проявление диабетической невропатии и развивается приблизительно у 25% больных сахарным диабетом, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и при количественной оценке чувствительности – до 90% [2, 3, 8, 9, 14].

В настоящее время роль оксидантного стресса считается одной из ведущих в развитии большого количества патологических процессов, в том числе и ДПН. Таким об-

разом, логичным является применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием [1, 5, 6]. Патогенетическая терапия ДПН направлена на восстановление пораженных нервов и включает в себя использование прежде всего α-липоевой кислоты и бенфотиамина, а также факторов роста нервов, ингибиторов альдозоредуктазы и протеинкиназы С, сосудистой терапии [13].

Механизм лечебного действия α-липоевой кислоты связывают прежде всего с ее антиоксидантным действием. Противодействуя окислительному стрессу, α-липоевая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтетазы и усиливает кровоток в эндоневрии, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульсов по нерву [10, 11]. Эффективность

$\alpha$ -липоевой кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо-испытаниях, показавших способность препарата уменьшать как субъективные, так и объективные проявления ДПН [1, 7, 14, 15].

Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать  $\alpha$ -липоевую кислоту и бенфотиамин как препараты первой линии патогенетически ориентированной терапии диабетической полинейропатии [12].

**Целью настоящей работы** явилось изучение эффективности и безопасности препарата «Тиолипон» (ОАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия) при лечении диабетической полинейропатии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования. В задачи исследования входило:

- оценка нейропатических жалоб,
- изучение клинических характеристик функции периферических нервов,
- степени чувствительности периферических нервов,
- контроль уровня липидного обмена,
- уровня трансаминаз до, в процессе и после лечения тиолипоном.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Эндокринологического медицинского центра ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» в период с января по май 2013 г.

В исследование включено 15 пациентов с СД 2 типа обоюбого пола (12 – женщин и 3 – мужчин) в возрасте от 52 до 62 лет (1 группа). Все они проходили обследование в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. Длительность СД у больных данной группы составила от 4 до 15 лет. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c колебался от 7,1 до 9,1%.

Среди других осложнений СД диагностированы: непролиферативная ретинопатия – у 53,3% (N = 8). Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия и повышенный индекс массы тела от 31 до 42 кг/м<sup>2</sup>. Никто из пациентов не курил.

Все больные опытной группы получали сахароснижающую терапию: инсулинотерапию – 40% (N = 6), таблетированные препараты – 60% (N = 9).

Контроль уровня гликемии осуществляли в домашних условиях. Ранее все пациенты неоднократно проходили обучение в школе самоконтроля.

Дополнительно к сахароснижающей терапии пациенты перовой группы в течение 10 дней получали тиолипон (ОАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия) по 600 ед. в/в капельно, далее перорально по 600 мг×1 раз в день, утром до еды, в течение 3-х мес.

Контрольную группу (2 группа) составили 15 пациентов с СД 2 типа (из случайной выборки) с выявленной ДПН (10 женщин и 5 мужчин), близкие по возрасту (средний возраст 56,2 ± 1,8 лет) и уровню HbA1c (в среднем 7,7 ± 0,5%), не получавшие в период исследования препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты.

Больным контрольной группы назначалась базовая терапия (коррекция углеводного обмена, стабилизация артериального давления).

Пациентам обеих групп коррекция липидного обмена не проводилась.

Повторное обследование проведено амбулаторно через 3,5 мес.

**Критериями включения в обе группы** было:

- наличие ДПН, верифицированное на основании изменения ЭМГ;

- возраст от 50 до 65 лет.

**Критериями исключения** являлись:

- диабетическая нефропатия с нарушением клубочковой фильтрации и уровнем креатинина сыворотки > 2,0 мг/дл (> 177 мкмоль/л);

- острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз;

- клинически значимое активное заболевание печени или ослабленная функция печени, определяемая уровнем АСТ/АЛТ > 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений;

- гипокортицизм и гипотиреоз;

- заболевания ЦНС;

- непереносимость препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты в анамнезе.

Для оценки эффективности терапии при лечении диабетической полинейропатии применялись следующие методы исследования:

- шкала неврологических симптомов TSS (Total Symptom Score) – для оценки интенсивности нейропатических жалоб (жжения, парестезий, онемения в нижних конечностях),

- шкала невропатических симптомов нижних конечностей NIS-LL (Neuropathj Impairment Score of Low Limbs) – для оценки степени неврологического дефицита (нарушения вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов и силы мышц);
- электромиография – для оценки поражения функции периферических нервов и нервной проводимости.

При этом вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона 128 Гц в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание первого пальца стопы).

Температурную чувствительность определяли стандартным цилиндром тип-терм.

Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизированного монофиламента (10 г).

Изменение болевой чувствительности определяли иглой.

Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определялись неврологическим молоточком.

Исследование проводили на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. В исследование включались пациенты со значением невропатического дисфункционального счета (НДС) от 5 баллов и выше, то есть с умеренной нейропатией.

Функциональное состояние периферических нервов исследовали методом стимуляционной электромиографии на приборе «Нейрон-спектр-4/ВПМ» (производство компании «Нейрософт», г. Иваново, Россия) с определением скорости распространения возбуждения (СРВ) по n. tibialis и n. peroneus, амплитуды М-ответа.

Количество баллов суммировали.

Оценку невропатии, клинические и лабораторные исследования проводили дважды: до и после лечения.

Общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта тиолипона.

Полученные данные обработаны с помощью отсчитываемых переменных (%), а также программы «Биостат» с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

В целом у пациентов первой группы частота симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшилась. Число баллов TSS до лечения у больных данной группы составило 2,66–7,22 (в среднем 4,94), через 3,5 мес. – 1,0–4,66 (в среднем 2,83), снизившись в среднем на 25,5%, составив при этом 2,11 баллов ( $p \leq 0,05$ ).

В контрольной группе (группа 2) частота и степень нейропатических жалоб исходно была несколько сильнее, чем в основной группе – TSS – 6,7–7,2 (в среднем 6,9 против 4,9). При повторном контроле во второй группе через 3,5 месяца оценка по шкале TSS снизилась на 14,5% (1,01 балла) в среднем.

Симптомы неврологических нарушений по шкале НДС (снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов) в первой группе уменьшились на 28,6% с 24,5 баллов до 17,5 баллов ( $p \leq 0,05$ ).

Уменьшение степени нарушения чувствительности в контрольной группе было гораздо меньше (НДС исходная – 23,5 балла, при повторном исследовании – 20,0 баллов).

Динамика электронейромиографических показателей выглядела следующим образом. При исследовании состояния двигательных волокон у пациентов 1 группы выявлено статистически незначимое увеличение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам (малоберцовый и большеберцовый) на 17,8% с  $38,4 \pm 2,4$  м/с в начале лечения до  $46,7 \pm 3,5$  м/с после курсового приема тиолипона. Более значимые изменения данного параметра зарегистрированы в чувствительных (икроножный нерв) волокнах – увеличение на 29,5% с  $37,1 \pm 3,6$  до  $52,6 \pm 2,5$  м/с ( $p \leq 0,05$ ).

Увеличение амплитуды М-ответа n. tibialis на 27,6% с  $6,2 \pm 2,1$  до  $8,6 \pm 3,8$  мВ через 3,5 мес. лечения. По n. peroneus увеличение амплитуды М-ответа на 48,6% с  $7,0 \pm 2,6$  до  $13,6 \pm 3,8$  мВ, уменьшение резидуальной латентности на 88,2% с 4,82 до 1,05 мс (максимальный показатель 10,70 до 1,97 мс у 1 пациента по пр. Abductor pollicis brevis) ( $p \leq 0,05$ ).

У пациентов 2 группы изменение скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам (малоберцовый и большеберцовый) были менее выраже-

ны – увеличились на 11,7% с  $35,2 \pm 1,4$  м/с в начале лечения до  $39,3 \pm 4,1$  м/с к моменту его окончания ( $p \geq 0,05$ ). Изменения в чувствительных (икроножный нерв) волокнах данного параметра были более значимыми на 25,7% с  $36,3 \pm 3,1$  до  $45,6 \pm 2,51$  м/с ( $p \leq 0,05$ ). Амплитуда М-ответа возросла на 23,6% с  $6,5 \pm 2,3$  до  $8,0 \pm 3,3$  мВ по n. tibialis и на 37,6% с  $7,2 \pm 2,3$  до  $9,9 \pm 4,0$  мВ по n. peroneus. Уменьшение резидуальной латентности в среднем на 80,3% с 4,82 до 0,95 мс ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные данные подтверждают, что тиоктовая кислота оказывает корригирующее воздействие на проявления ДПН в виде восстановления нарушенной чувствительности. Причем положительные результаты получены уже через 3,5 мес. лечения (уменьшение симптомов нейропатии).

По литературным данным, тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам.

На протяжении 3,5 мес. исследования всем больным проводилась коррекция сахароснижающей терапии. При этом уровень HbA1c снизился в среднем на 1%.

При исследовании показателей жирового обмена при их сравнении до и после назначения тиолипона не отмечено достоверных изменений: до лечения средний уровень холестерина составлял 6,187 ммоль/л, после окончания лечения 5,6 ммоль/л, триглицеридов – 1,74 и 1,4 ммоль/л соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

В целом эффективность от проводимого лечения, по данным ЭМГ, колебалась в широких пределах и не всегда зависела от степени неврологических нарушений. У двух пациентов 1-й группы выявлен выраженный карпальный синдром, который требует дополнительного лечения.

В процессе лечения тиолипоном не наблюдалось серьезных побочных явлений. При исследовании уровней печеночных ферментов не зарегистрировано их изменения через 3,5 мес. терапии: исходно среднее значение АЛТ составляло 26,37 Е/Л (от 15,5 до 45,6 Е/Л), АСТ – 22,12 Е/Л (от 14,0 до 28,6 Е/Л) через 3,5 мес. – 21,8 Е/Л и 21,4 Е/Л соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, добавление тиолипона к стандартной схеме уже через 3,5 мес. вызывает улучшение показателей TSS, NDS и ЭМГ больных с сахарным диабетом, более выраженное, чем в группе контроля. Проведенное исследование показало

хорошую переносимость этого препарата. Тиолипон может с успехом назначаться больным с сахарным диабетом для лечения диабетической полинейропатии.

Патогенетическую терапию диабетической полинейропатии следует назначать на ранних стадиях, когда возможно добиться обратного развития симптомов заболевания.

Таким образом, использование тиолипона в составе комбинированной терапии пациентов с СД 2 типа, осложненного ДПН, в течение 100 дней:

- улучшает показатели TSS, NDS и ЭМГ у пациентов ДПН на фоне сахарного диабета 2 типа;
- уменьшает выраженность позитивной невропатической симптоматики;
- понижает порог вибрационной чувствительности;
- улучшает сенсорную функцию у больных СД 2 типа;
- хорошо переносится пациентами.

#### Список литературы

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // Трудный пациент. – 2008. – № 10. – С. 17–22.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. – 227с.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. – № 9. – С. 75–81.
4. Левин О.С. Полиневропатия. – М.: МИА, 2006. – 496 с.
5. Родина О.П., Моисеева И.Я. Сравнение стресспротекторной эффективности витамина Е, димефосфона и реамберина в эксперименте на крысах // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – № 7. – С. 16–18.
6. Строкков И.А., Строкков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктадид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. – 2008. – № 12. – С. 19–23.
7. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
8. Boulton AJ, Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956–62.
9. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42:1164–70.
10. Haak E., Usadel K.H., Ku sterer K. et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:168–74.
11. Jacob S., Henriksen E.J., Tischler H.J. et al. Improvement of insulin-simulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctoc acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 284–8.
12. Varkonyi T., Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10: 99–108.
13. Vinik A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999; 107: 17–26.
14. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88:947–99.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.

#### References

1. Antonova K.V., Nedosugova L.V. Trudnyj pacient. 2008. no. 10. pp. 17–22.
2. Kotov S.B., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabeticheska-ja nejropatija. M. Medicina, 2000. pp. 227.
3. Levin O.S. Consilium medicum. 2009. T. 11. no. 9. pp. 75–81.
4. Levin O.S. Polinevropatija. M.: MIA, 2006. pp. 496.
5. Rodina O.P., Moiseeva I.Ja. Srovnienie stressprotektornoj jeffektivnosti vitamina E, dimefosfona i reamberina v jeksperimente na kryсах // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2011. T. 74. no. 7. pp. 16–18.
6. Strokov I.A., Strokov K.I., Ahmedzhanova L.L., Albe-kova Zh. S. Trudnyj pacient. 2008. no. 12. pp. 19–23.
7. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
8. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 956–62.
9. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien PC et al. *Neurology* 1992; 42:1164–70.
10. Haak E., Usadel K.H., Ku sterer K. et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:168–74.
11. Jacob S., Henriksen E.J., Tischler H.J. et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104:284–8.
12. Varkonyi T., Kempler P. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10: 99–108.
13. Vinik A.I. *Am J Med* 1999; 107: 17–26.
14. Vinik A.I., Mehrabyan A. *Med Clin North Am* 2004; 88:947–99.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.

#### Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Микуляк Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 04.02.2014.