

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ВЫРАЖЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

М.С. Молдобаева, Н.М. Эсенгелдиева

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии
г. Бишкек, Кыргызская Республика

*E-mail: m_moldobaeva@mail.ru
nurpewka@gmail.com*

Резюме. Цель: Изучить эффективность применения тиоктовой кислоты (ТК) на субъективные и объективные показатели выраженности диабетической полиневропатии (ДПН) в зависимости от продолжительности заболевания в комплексном лечении у больных сахарным диабетом 2-типа (СД 2): 42 больных СД 2 в основной группе, которые получали препарат ТК (Тиоктон) производителя Rompharm Company и 29 в контрольной группе, которые не получали препараты ТК. Длительность СД: 1-группа от 5 до 10 лет и 2-группа- более 10 лет. Применение ТК у больных СД 2 в основной группе дает положительный эффект в виде снижения выраженности субъективных и объективных признаков ДПН, более выраженный в группе больных с продолжительностью заболевания более 10 лет, а в контрольной группе незначительное снижение и только субъективных признаков. Для получения устойчивости положительного эффекта субъективных и объективных признаков ДПН при СД 2 от применения препаратов ТК более 1 месяца, необходимо продолжить применение ТК в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, продолжительность, тиоктовая кислота.

**ДИАБЕТТИН УЗАКТЫГЫНА ЖАРАША ТИОКТ КЫЧКЫЛДЫГЫНЫН
ДИАБЕТТИК ПОЛИНЕВРОПАТИЯНЫН БЕЛГИЛЕРИНЕ КАРАТА
КОЛДОНУУ ТАЖЫРЫЙБАСЫ**

М.С. Молдобаева, Н.М. Эсенгелдиева

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
эндокринология курсу менен ички ооруулар пропедевтикасы кафедрасы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. 2-типтеги кант диабетин комплекстүү дарылоодогу, тиокт кычкылдыгынын (ТК) диабеттик полиневропатиянын (ДПН) объективдүү жана субъективдүү белгилерине тийгизген таасирин изилдөө: 2-типтеги кант диабетти менен жабыркап, Rompharm Company өндүргөн ТК (Тиоктон) алган 42 бейтап негизги топто жана ТК албаган 24 бейтап салыштырма топто. Диабеттин узактыгына карата: 1-топ 5 жылдан 10 жылга чейин, 2-топ 10 жылдан ашык. ТК оң таасири 2-типтеги кант диабетти менен жабыркаган бейтаптарда ДПНнын объективдүү жана субъективдүү көрсөткүчтөрүнө оорунун узактыгынан көз каранды болуп, узактыгы 10 жылдан ашык топто көбүрөөк байкалат, ал эми салыштырма топто субъективдүү гана көрсөткүчтөр бир аз төмөндөгөн. ТК колдонуудагы 2-типтеги кант диабетинин ДПНга тийгизген он тааси-

ринин туруктуулугун 1 айдан ашык сакталуусу үчүн, ТК амбулатордук шарттарда колдонууну улантуу туура келет.

Негизги сөздөр: кант диабети, диабеттик полиневропатия, узактык, тиокт кычкылдыгы.

EXPERIENCE OF USING THIOCTIC ACID ON THE SEVERITY OF DIABETIC POLYNEUROPATHY, DEPENDING ON THE DURATION OF DIABETES

M.S. Moldobaeva, N.M. Esengeldieva

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
department of propedeutics of internal diseases with endocrinology course
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Summary. Objective: To study the effectiveness of the use of thioctic acid (TA) on subjective and objective indicators of the severity of distal diabetic polyneuropathy (DPN) depending on the duration of the disease in complex treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2): 42 patients with type 2 diabetes in the main group, who treated with TA (Tiocton) of Rompharm Company and 24 patients in the control group, who did not treat with TA. Duration of DM 2: the 1st group from 5 to 10 years and the 2nd group over 10 years. The use of TA in patients with type 2 diabetes with DPN has a positive effect in the form of a reduction in the severity of subjective and objective signs, more in group with duration of DM 2 over 10 years and in the control group a slight decrease only subjective signs. To obtain the stability of the positive effect of subjective and objective signs of DPN in DM 2 from the use of preparations of TA for more than 1 month, it is necessary to continue the use of TA on an outpatient basis.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, duration, thioctic acid.

Актуальность. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число лиц с сахарным диабетом (СД) с 1980 по 2014 год увеличилось в 4 раза [1]. В настоящее время страдают более 425 млн человек (из них треть составляют люди старше 65 лет), к 2045 году количество людей с СД может возрасти до 629 млн [2]. В Кыргызстане также неуклонно растет количество больных с СД, по данным Центра Электронного Здравоохранения на 2017 г. составляет 55831 [3]. Около 90–95% приходится на СД 2. У людей с обоими типами диабета развиваются мультисистемные осложнения, приводящие к инвалидности или смерти [4]. Одной из наиболее частых осложнений является диабетическая полиневропатия (ДПН). Распространенность ДПН при СД 1-го и 2-го типа примерно одинакова и зависит от эффектив-

ности компенсации углеводного обмена и длительности диабета.

ДПН – это клинически или субклинически явное нарушение функции периферических нервов при СД при отсутствии других причин периферической невропатии [5]. Практически у всех больных СД (от 30 до 90%) 75% случаев синдрома диабетической стопы рассматривается как следствие ДПН, которая может проявляться как покалывание, жжение, боль, судороги, парестезии или онемение на конечностях. Развитие и тяжесть микрососудистых осложнений связаны с длительной гипергликемией [6, 7].

Изменения на ранних стадиях ДПН обратимы при стабильном гликемическом контроле [7, 8]. Длительная гипергликемия увеличивает высвобождение свободных радикалов кислорода в мито-

хондриях (окислительный стресс), с активацией: полиолового окисления, высвобождением гексозамина, киназы С и AGE [9], которые оказывают повреждающее действие на нейроны. В настоящее время феномен «окислительного стресса» рассматривают в качестве основной причины генерализованного поражения периферических нервов [6, 7, 10].

В 1951 году альфа-липоевая кислота (АЛК) была идентифицирована как кофермент в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) [11], предотвращает повреждение нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкатализ. Эффективность, безопасность и антиоксидантное действие АЛК (тиоктовой) при периферической и кардиоваскулярной автономной нейропатии изучены в рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебоконтролируемых исследованиях: (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II), уменьшение субъективных и объективных проявлений ДПН, болевого синдрома, улучшение чувствительности в ряде других исследований [12, 13]. Благодаря мощным антиоксидантным свойствам, АЛК может нивелировать симптоматику ДПН. Таким образом, основным методом профилактики ДПН при СД является поддержание стабильной нормогликемии, которая препятствует активации процессов окислительного стресса. Торонтская группа экспертов по ДПН из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии считает, что «АЛК – единственное патогенетическое средство лечения дистальной симметричной сенсорно-моторной ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности –

класс А» [14]. McIllduff С.Е. и Rutkove S.B. (США) провели анализ баз данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеки, где суммировали данные рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований парентеральной и пероральной форм АЛК в лечении ДПН. В анализ были включены исследования с уровнем доказательности не менее 2В [15]. Несмотря на это метаанализ не был включен в Кокрановскую базу данных [16]. Учитывая остающиеся неопределенности в области доказательности применения АЛК при СД и предложений приоритетов для будущих исследований [17] мы сочли возможным провести свой опыт исследования.

Цель. Изучить эффективность тиоктовой кислоты (ТК) на субъективные и объективные показатели выраженности ДПН в зависимости от продолжительности заболевания в комплексном лечении у больных СД 2.

Материалы и методы

Нами обследованы 42 больных СД 2 в основной группе и 29 больных в контрольной группе. В зависимости от длительности диабета обследованные разделены на 2 группы: 1-группа от 5 до 10 лет средняя продолжительность заболевания СД 2 составила $6,36 \pm 0,074$ лет и 2-группа – более 10 лет, средняя продолжительность $12,6 \pm 0,08$ лет. Средний возраст в 1-группе $60,5 \pm 0,145$ лет (19) и в 2-группе $63,2 \pm 0,11$ лет (23). В контрольной группе с продолжительностью заболевания 5-10 лет средняя продолжительность заболевания СД 2 составила $6,25 \pm 0,15$ лет и в группе с продолжительностью заболевания более 10 лет средняя продолжительность составила $12,5 \pm 0,09$ лет, средний возраст в 1-группе $61 \pm 0,36$ лет (8) и во 2-группе $57,4 \pm 0,18$ лет (21). Уровень глюкозы плазмы венозной крови (норма $4,0-6,1$ ммоль/л) и гликолизированного гемо-

глобина (HbA1c) (норма 4-6%) определяли на автоматических биохимических анализаторах «BS 360 mindray».

Для оценки субъективных показателей ДПН мы применили шкалу TSS (Total Symptom Score), где оценивается интенсивность и частота симптомов: «стреляющую» боль, жжение, парестезии и онемение в области стоп или голеней (норма 0 баллов) и шкалу НСС (Невропатический Симптоматический Счет) с оценкой симптомов: покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, раздражение в стопах и ногах при прикосновении белью в зависимости от наличия и усиления ночью (норма 0 баллов). Оценка объективных показателей осуществлялась с помощью шкалы НДС (Невропатический Дисфункциональный Счет), которая включала оценку рефлексов (коленный, ахилловый) чувствительности (тактильная, болевая, температурная, вибрационная) (норма от 0 до 4 баллов). В основной группе обследованные пациенты наряду с сахароснижающей и заместительной инсулино терапией получали ТК европейского производителя Rompharm Company (Тиоктон) 600мг внутривенно капельно в течение 10 дней, а контрольная группа не получала препараты АЛК. Обе группы исследованы по шкалам НСС, НДС и TSS при поступлении, при выписке, а проспективно через месяц основная группа по шкале НСС и TSS.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы MS Excel 2010.

Собственные результаты

Уровни глюкозы при поступлении в основной и контрольной группах с продолжительностью заболевания 5-10 лет составили в $13,3 \pm 0,13$ ммоль/л и $14,5 \pm 0,27$ ммоль/л, HbA1c $11,9 \pm 0,08\%$ и $11,3 \pm 0,19\%$, с продолжительностью заболевания более 10 лет- $14,2 \pm 0,09$

ммоль/л и $13,4 \pm 0,12$ ммоль/л, HbA1c $11,6 \pm 0,07\%$ и $12,7 \pm 0,07\%$ соответственно, т.е. были повышенными.

В контрольной группе выраженность субъективных и объективных признаков ДПН зависят от продолжительности заболевания выраженные в группе пациентов с СД 2 продолжительностью заболевания более 10 лет: субъективные показатели по шкале НСС $5,25 \pm 0,2$ баллов в группе больных с продолжительностью СД 5-10 лет и $7,7 \pm 0,08$ баллов в группе больных более 10 лет ($p < 0,0001$), по шкале TSS $2,1 \pm 0,11$ баллов и $2,7 \pm 0,03$ баллов ($p < 0,0001$) соответственно и объективные показатели по шкале НДС $12,1 \pm 0,19$ баллов и $16,4 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,001$) соответственно.

В основной группе при обследовании выраженности ДПН субъективные и объективные ее признаки также зависят от продолжительности заболевания и более выражены в группе пациентов с СД 2 продолжительностью заболевания более 10 лет: субъективные показатели по шкале НСС $6,5 \pm 0,1$ баллов в группе больных 5-10 лет и $7,8 \pm 0,03$ баллов в группе больных более 10 лет ($p < 0,0001$), по шкале TSS $2,4 \pm 0,05$ баллов и $2,66 \pm 0,03$ баллов ($p < 0,0001$) соответственно и объективные показатели по шкале НДС $14,2 \pm 0,13$ баллов и $16,3 \pm 0,103$ баллов ($p < 0,0001$) соответственно.

В контрольной группе, которая получала сахароснижающую и заместительную терапии отмечено достоверное снижение только субъективных показателей ДПН при выписке в сравнении с показателями при поступлении по шкалам НСС ($5,25 \pm 0,2$ баллов и $3,75 \pm 0,2$ баллов, $p < 0,0001$) и TSS ($2,1 \pm 0,11$ баллов и $1,8 \pm 0,1$ баллов, $p < 0,05$), а объективные показатели по шкале НДС не изменились в группе пациентов с продолжительностью

заболевания 5-10 лет. В группе пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет также выявлено достоверное снижение только субъективных показателей ДПН при выписке в сравнении с показателями при поступлении по шкалам НСС ($7,7 \pm 0,08$ баллов и $6,7 \pm 0,08$ баллов, $p < 0,0001$) и TSS ($2,7 \pm 0,03$ баллов и $2,3 \pm 0,06$ баллов, $p < 0,0001$), а объективные показатели по шкале НДС не изменились.

В основной группе отмечалось достоверное снижение: субъективных показателей ДПН при выписке в сравнении с показателями при поступлении по шкалам НСС ($6,5 \pm 0,1$ баллов и $0,3 \pm 0,05$ баллов, $p < 0,0001$) и TSS ($2,4 \pm 0,05$ баллов и $0,16 \pm 0,03$ баллов, $p < 0,0001$) и объективных показателей по шкале НДС ($14,2 \pm 0,13$ баллов и $9 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,0001$) в группе пациентов с продолжительностью заболевания 5-10 лет. В группе пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет также выявлено достоверное снижение: субъективных показателей ДПН при выписке в сравнении с показателями при поступлении по шкалам НСС ($7,8 \pm 0,03$ баллов и $0,52 \pm 0,044$ баллов, $p < 0,0001$) и TSS ($2,66 \pm 0,03$ баллов и $0,35 \pm 0,03$ баллов, $p < 0,0001$) и объективных показателей по шкале НДС ($16,3 \pm 0,103$ баллов и $10 \pm 0,05$ баллов, $p < 0,0001$).

Эффективность препарата ТК в основной группе показала снижение субъективных и объективных показателей в динамике по шкалам НСС на $6,2 \pm 0,05$ баллов, НДС на $5,2 \pm 0,01$ баллов, TSS на $2,24 \pm 0,1$ баллов у больных СД с продолжительностью заболевания 5-10 лет, на $7,27 \pm 0,09$ баллов, $6,3 \pm 0,05$ баллов и $2,31 \pm 0,00$ баллов соответственно у больных с продолжительностью СД 2 10 и более лет. В контрольной группе, которая не получала препарат ТК, идет незначительное снижение только субъективных показателей по шкалам НСС на $1,5 \pm 0,00$ баллов и TSS на $0,3 \pm 0,09$ баллов у больных СД 2 с продолжительностью заболевания 5-10 лет и на 1 балл и $0,4 \pm 0,00$ баллов соответственно при продолжительности заболевания 10 и более лет (рис. 1).

Проспективное обследование выявило, что после выписки из стационара через 1 месяц у пациентов СД 2 устойчивость полученного эффекта применения препарата ТК в основной группе достоверно снижается ($p < 0,001$): признаки выраженности ДПН усиливаются по шкалам НСС и TSS в сравнении с признаками, которые были при выписке из стационара.

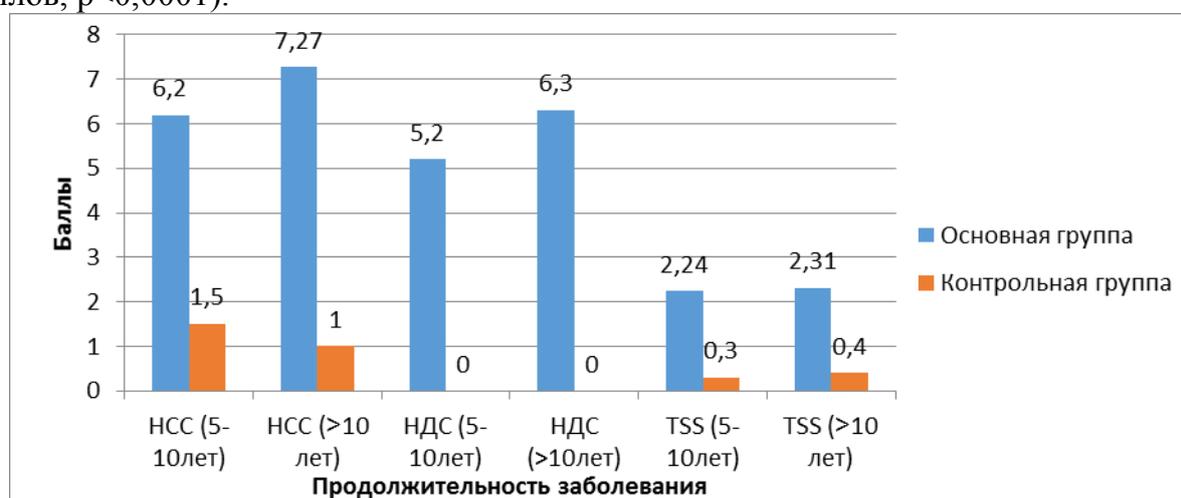


Рис. Динамика снижения показателей НСС, НДС и TSS основной и контрольной групп при выписке в сравнении с поступлением.

Обсуждение. При изучении нами эффективности ТК на субъективные и объективные показатели выраженности ДПН в зависимости от продолжительности заболевания в комплексном лечении у больных СД 2 выявлены некоторые особенности. В контрольной группе, которые получали сахароснижающую и заместительную инсулинотерапией без ТК, выраженность субъективных и объективных признаков ДПН у больных СД 2 зависела от продолжительности заболевания: больше в группе больных с продолжительностью заболевания более 10 лет, чем в группе больных 5-10 лет. У этой же группы положительная динамика выраженности субъективных и объективных признаков ДПН выявлена лишь по шкалам НСС в группе больных с длительностью СД 2 от 5 до 10 лет ($p < 0,001$) и более 10 лет ($p < 0,0001$) и TSS ($p < 0,05$), ($p < 0,0001$) соответственно. В основной группе выраженность ДПН у пациентов СД 2 зависела также от продолжительности заболевания и была больше в группе больных более 10 лет, чем в группе 5-10 лет. В этой же группе положительная динамика выраженности субъективных и объективных признаков ДПН, которые наряду с сахароснижающей и заместительной инсулинотерапией, получали препарат ТК (Тиоктон) европейского производителя Rompharm Company, выявлена у больных СД 2 по всем шкалам независимо от продолжительности заболевания ($p < 0,0001$). Эффективность препарата в основной группе ярко выражена: снижены субъективные и объективные показатели в динамике по шкалам НСС, НДС и TSS у больных СД с продолжительностью заболевания 5-10 лет и 10 и более лет. В контрольной группе, которая не получала препарат ТК, незначительно снижены только субъективные показатели по шкалам НСС и TSS у больных СД 2 с продолжительностью заболевания 5-

10 лет и 10 и более лет. Результаты наших исследований, несмотря на короткий срок наблюдения, совпадают с результатами лучшего эффекта АЛК по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) более чем на 50% у 52,7% больных других исследований с продолжительности исследования 4 месяца (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II, DEKAN) [18].

Выводы:

1. Применение ТК у больных СД 2 дает положительный эффект в виде снижения выраженности субъективных и объективных признаков ДПН независимо от продолжительности заболевания.
2. Для получения устойчивости положительного эффекта субъективных и объективных признаков ДПН при СД 2 от применения препаратов ТК, необходимо продолжить ее применение в амбулаторных условиях. Побочных эффектов в виде непереносимости не выявлено.

Литература

1. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants // Lancet.*—2016.—387(10027)—P. 1513–1530.
2. *Атлас IDF—издание 8-е, 2017.*
3. *Центр Электронного Здравоохранения пр МЗ КР [Электронный ресурс].—Режим доступа: <http://cez.med.kg/>, свободный.—Яз. русс. кырг.*
4. *Hosseini, A. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives / A. Hosseini, M. Abdollahi // Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*—2013.—Vol.2013—P. 15.
5. *Boulton, A.J. Diabetic neuropathy / A.J. Boulton, R.A. Malik // Med. Clin. North Am.*—1998.—82(4).—P. 909-929.
6. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / [R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al.] // The New*

England Journal of Medicine.-2008.-Vol.359.-P. 1577–1589.

7. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *Lancet.*-1998.-Vol.352.-P. 837.

8. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med.*-1993.-329.-P. 977–986.

9. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes*-2005.-Vol. 5, no. 6.- P. 1615–1625.

10. Dyck, P.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study / P.J. Dyck, K.M. Katz, J.L. Karnes // *Neurology.*-1993.-Vol.43.-P. 817–824.

11. Reed, L.J. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase // L.J. Reed, B.G. Debusk, I.C.Gunsalus // *Science.*- 1951.-Vol. 114, no. 2952.-P. 93–94.

12. Ziegler, D. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a metaanalysis / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kemplert // *Diabet Med.*-2004.-Vol. 21.-P. 114–121.

13. Ziegler, D. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial / D. Ziegler, A. Ametov, A. Barinov // *Diabet Care.*-2006. –Vol. 29.–P. 2365–2370.

14. Tesfaye, S. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S. Tesfaye, A.J.M. Boulton, P.J. Dyck // *Diabetes Care.*-2010.-Vol. 33(10)-P. 2285–2293.

15. McIllduff, C.E. Critical appraisal of the use of α lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy / C.E. McIllduff, S.B. Rutkove // *Ther. Clin. Risk Manag.*-2011.-Vol. 7.–P. 377-385.

16. Mirza, N. α -lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy (Protocol) / N. Mirza, D.R. Cornblath, S. Hasan // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*-2005.-no. 4.

17. α -lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy (Protocol) / [C. Baicus, A. Purcarea, E. von Elm et al.] // *The Cochrane Collaboration.*-2018.

18. Ziegler, D. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials / D. Ziegler, M. Reljanovic, H. Mehnert // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*-1999.-107.-P. 421-430.