Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Т.И.Северина, А.В.Тарасов, Н.Ю.Трельская, О.Л.Шилова, Д.А.Дрометр

Курс эндокринологии (зав. — доц. В.М.Васьков) кафедры внутренних болезней № 1 (зав. — акад. РАЕН проф. П.А.Сарапульцев) Уральской государственной медицинской академии, Городская клиническая больница № 40 (главный врач Г.Г.Каюмов), Екатеринбург

Диабетическая нейропатия (ДН) является частым осложнением сахарного диабета (СД), частота ее коррелирует с длительностью заболевания. Статистические данные о распространенности ДН варьируют от 10 до 100%. Это связано с отсутствием четких диагностических критериев ДН. Частота ДН зависит от метода диагностики поражений нервной системы. Показано, что при манифестации СД у 3,5 - 6,1% больных уже имеются определенные признаки ДН; через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5 - 14,5% больных, через 10 лет – у 20-25%, через 15 лет – у 23-27%, через 25 лет – у 55-65%. При применении электрофизиологических методов исследования поражение функции периферических нервов выявляется в 70-90% [1, 4].

Патогенез ДН сложен. Ведущее значение имеют метаболические нарушения (хроническая гипергликемия, активация полиолового пути обмена глюкозы, снижение уровня миоинозитола, гликирование белков, усиление окислительного стресса, образование аутоиммунных комплексов с развитием недостаточности фактора роста нервов) и сосудистые повреждения при наличии генетической предрасположенности [1, 3].

В связи с этим лечение ДН представляет сложную задачу. Применяемые сосудорасширяющие, обезболивающие, противосудорожные средства и витаминотерапия, и даже ингибиторы альдозоредуктазы дают очень незначительный эффект [1, 5]. В исследовании DCCT [6] показано, что на фоне интенсивной инсулинотерапии с достижением хорошего контроля заболевания число случаев ДН уменьшается на 60%. Но даже при интенсивной инсулинотерапии лишь у 5% пациентов достигается нормальный уровень гликированного гемоглобина, что является необходимым условием эффективной профилактики диабетических осложнений.

В последние годы появились работы, доказывающие эффективность тиоктовой (а-липоевой) кислоты [5, 7].

Тиоктовая кислота является не только симптоматическим средством, но и оказывает корригирующее воздействие на проявления ДН. 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. Немаловажное значение имеет и эффект усиления утилизации глюкозы и снижение инсулинорезистентности у больных СД 2 типа.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности препарата "Тиоктацид" 600 фирмы "Аста Медика" (Германия) в лечении диабетической нейропатии у больных СД 1 типа. Задачей исследования было изучение клинических характеристик функции периферических нервов до и после лечения тиоктацидом; исследование функционального состояния периферических нервов (СРВ, амплитуда М-ответа) по данным ЭМГ; оценка влияния тиоктацида на вегетативную регуляцию сердечного ритма.

Объем и методы исследования

Лечение тиоктацидом проведено 20 больным СД 1 типа (мужчин — 10, женщин — 10) в возрасте 42,9±9,36 лет. Давность заболевания СД составила 15,95±7,87 лет, длительность нейропатии 7,55±4,93 г. У большинства больных были диагностированы и другие сосудистые осложнения СД: нефропатия III стадии (по классификации C.Mogensen, 1983) у 10 пациентов, непролиферативная ретинопатия — у 11, ангиопатия нижних конечностей - у 10. Курящих пациентов было 6. Индекс массы тела — 24,44±3,59 кг/м^2. Систолическое АД составило 122,5±19,36, диастолическое — 74,00±12,93 мм. рт. ст.

Всем больным проводилась интенсифицированная инсулинотерапия. Лечение тиоктацидом начиналось по достижении компенсации углеводного обмена (уровень HbA_{1n} — 7,85±1,43); другие препараты не назначались. Критериями исключения являлись тяжелые поражения печени, почек, глаз,

окклюзии сосудов ног, возраст старше 70 лет, а также другие причины развития нейропатии.

В течение 3 нед. тиоктацид 600 Т (600 мг) вводили внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Длительность инфузии не превышает 30 мин. (5 раз в неделю с последующим 2-дневным перерывом); затем продолжался прием 1 таблетки тиоктацида (600 мг) за 30 мин. до завтрака на протяжении 4-8 нед.

В начале исследования (1-й день), на 21-й день и через 2 мес. после окончания внутривенного введения препарата исследовали следующие лабораторные показатели: гликемия натощак и через 2 ч. после завтрака, уровни общего холестерина, β-липопротеидов, триглицериды, HbA_{1c}. Для оценки интенсивности симптомов нейропатической боли, жжения, парестезий и онемения использовали следующие градации: отсутствие симптомов — 0 баллов, слабо выраженные — 1 балл, умеренно выраженные — 2 балла, явно выраженные — 3 балла; по частоте: изредка возникающие — 0 баллов, частые — 0,33 балла, почти постоянные — 0,66 балла.

Полученный общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта тиоктацида. Улучшение регистрировалось при уменьшении количества баллов к 21-му дню лечения (по меньшей мере, на 30%).

В 1-й и 21-й дни лечения пациенты заполняли Гамбургский опросник боли, который позволял провести дифференцированный анализ болевого синдрома.

Определение степени тяжести периферической полинейропатии основывалось на исследовании вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц, температурной чувствительности с помощью Thio-Therm, тактильной чувствительности с помощью Thio-Feel (10 г), рефлексов на ногах (коленный, ахиллов) и на руках (карпорадиальный, с двуглавой и трехглавой мышц). Количественная оценка НДСм (модифицированный нейропатический дисфункциональный счет) проводилась в соответствии с методическими рекомендациями центра "Диабетическая стопа" [2].

Оценку симптомов нейропатии (ОСН) и ОНН проводили в те же сроки.

Исследовали функциональное состояние периферических нервов методом стимуляционной электронейромиографии на приборе "Сапфир 2 МЕ" (Великобритания). Оценивали скорость распространения возбуждения по нерву (СРВ) и амплитуду М-ответа.

С целью выявления признаков автономной нейропатии проводилась кардиоинтервалография.

Контрольную группу (плацебо) составили 10 пациентов с СД 1 типа (мужчин — 3, женщин — 7), средний возраст 39,20±11,48 лет, средняя длительность болезни — 12,35±7,45 лет, давность ДН — 5,50±4,76 лет. Больные контрольной группы получали 200 мл физиологического раствора с 2 мл 1% раствора рибофлавина мононуклеата. В выходные дни они принимали таблетки плацебо. Лечение плацебо проводилось в течение 3 нед. Результаты лечения тиоктацидом и плацебо сравнивали на протяжении этого периода времени.

В процессе лечения тиоктацидом не наблюдалось побочных эффектов, лишь у 1 больного отмечалось появление болей по ходу вены на фоне внутривенного введения тиоктацида. Эти явления исчезли при разведении препарата на 400 мл физиологического раствора натрия хлорида. У 4 пациентов на фоне лечения наблюдалось временное усиление нейропатической боли. Усиление болей связано, по-видимому, с частичным восстановлением эндоневрального кровотока и увеличением кожного кровотока, который контролируется симпатическими нервами. Известно, что повышенный кровоток вследствие снижения вазоконстрикторных и превалирования вазодилатирующих влияний с открытием артериовенозных шунтов в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома [1]. Боль уменьшалась к 14-му дню лечения, и по окончании курса лечения все больные отмечали значительное субъективное улучшение. Число баллов по опроснику боли в начале лечения составляло 97,16±38,55, на 21-й день 30,7±27,58, т.е. уменьшилось на 64,26±26,46%.

Частота симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшилась. Число баллов до лечения составило 11,05±2,09, через 2 мес. — 2,41±2,3. Симптомы НДСм (вибрационная, температурная, тактильная чувствительность, рефлексы) уменьшились с 6,4±2,74 до 2,76±2,38 баллов.

В контрольной группе незначительное субъективное улучшение отметили 5 больных (50%). При суммарном подсчете баллов по шкале ДН в основной группе снижение числа баллов было от 6 до 20, в группе плацебо — от 2 до 4,66 (рис. 1).

Динамика электронейромиографических показателей. В анализ включены пациенты со сниженными исходными параметрами. При исследовании двигательных волокон выявлено достоверное увеличение амплитуды М-ответа в мышцах кистей при стимуляции n.ulnaris с 5,00±0,86 мВ до 6,28±1,44 мВ при норме > 7,0 (n=9) (рис. 2). Достоверно увеличилась скорость распространения возбуждения по волокнам n.tibialis с 33,0±2,84 м/с в начале лечения до 35,75±4,33 м/с на фоне лечения и по волокнам n.ulnaris (рис. 3,4).

Динамика показателей углеводного и липидного обмена при лечении тиоктацидом (M±м)

Показатель	Период контроля		
	1-й день	21-й день	2 мес.
Глюкоза, ммоль/л:			
натощак	7,84±2,24	7,65±1,83	7,25±1,91
после еды	9,47±1,61	8,8±2,33	9,46±1,95
HbA1c,%	7,8±1,42	-	7,57±1,39
Холестерин, ммоль/л	5,12±0,93	5,18±0,98	4,55±0,86 (p<0,05)
β-липопротеиды, ед.	41,9±16,1	41,31±18,01	42,5±13,82
Триглицериды, мг%	91,27±72,68	85,68±31,08	83,27±29,97

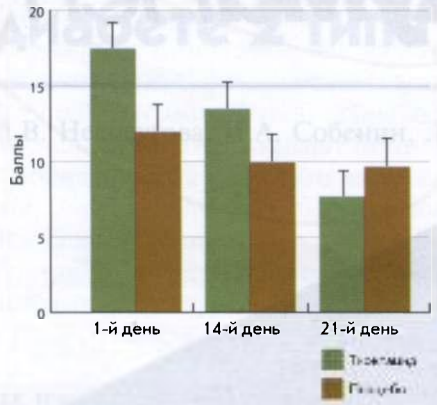

Рис.1. Симптомы диабетической нейропатии в основной и контрольной группах.

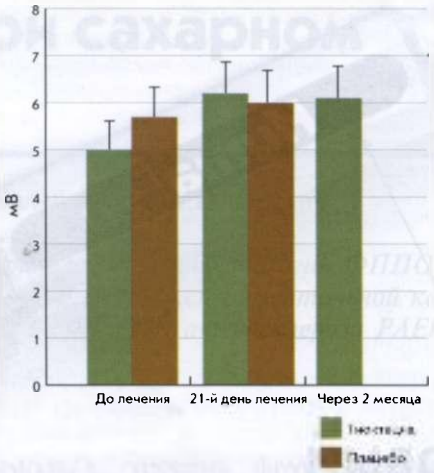

Рис.2. Динамика амплитуды М-ответа локтевого нерва.

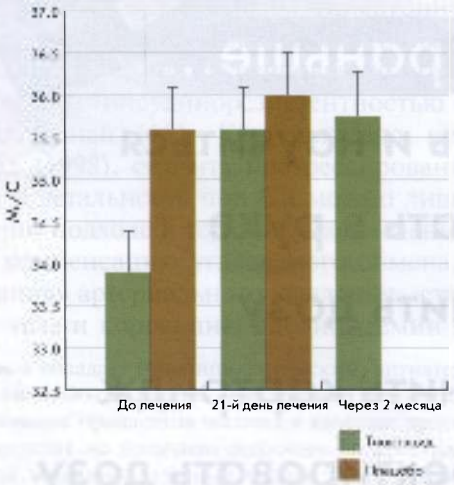

Рис.3. Динамика СРВ по двигательным аксонам большеберцового нерва.

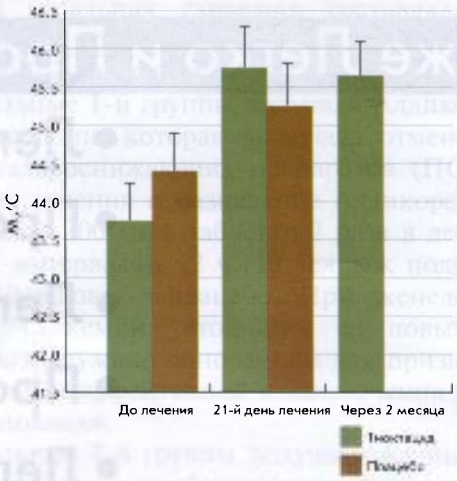

Рис.4. Динамика СРВ по двигательным аксонам локтевого нерва.

В контрольной группе достоверных изменений параметров ЭМГ не зафиксировано. У 47,7% больных регистрировался стабильный ритм сердца. На фоне лечения тиоктацидом у 6 из 10 больных со стабильным ритмом сердца зарегистрирована возросшая вариабельность ритма сердца, что свидетельствует о положительном влиянии тиоктацида на вегетативную регуляцию сердечного ритма.

На протяжении исследования у всех больных сохранялся стабильный уровень постпрандиальной гликемии (см. таблицу), гликемия натощак имела тенденцию к снижению. Уровень HbA_{1c} через 2 мес. лечения оставался в пределах допустимого по критериям компенсации нормы (>7,5%).

Лечение тиоктацидом снижает выраженность клинических проявлений полинейропатии у больных СД 1 типа; на фоне лечения препаратом улучшается скорость проведения возбуждения по нервам (по данным ЭМГ). Тиоктацид является препаратом выбора для лечения ДН, особенно в случаях с выраженным болевым синдромом.

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., — 1998 — 582 с.
2. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В.// Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. М., — 2000 — 23 с.
3. Лос Риос М.Г., Даррати П. Диабетография. — 1999 — № 13 — С 2-
4. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В.// Русский медицинский журнал — 1998 — Т. 6. — № 12. — С. 787 — 801.
5. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др.// Журнал неврологии и психиатрии. — 1999 - Т. 99. — № 6. — С. 18-22.
6. DCCT Research Group.//N Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
7. Ziegler D., Hanefeld M., Ruchau K.J. et al.//Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425-1433.