

Комплексное лечение пациентов с полинейропатией различной этиологии с применением препарата Тиоктацид®

Я.А. Гончарова, С.К. Евтушенко, В.А. Симонян, Д.А. Филимонов, Ю.И. Коценко

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», Киев

Обследованы 39 пациентов с полинейропатией различной этиологии до и после лечения. Продемонстрирована эффективность применения препаратов α -липоевой кислоты (Тиоктацид®) у больных с хронической демиелинизирующей, диабетической и паранеопластической полинейропатией.

Ключевые слова: α -липоевая кислота, полинейропатия.

Введение

В настоящее время достигнуты значительные успехи касательно понимания этиологии и патогенеза полинейропатии (ПНП). Еще в недалеком прошлом проблема ПНП при сахарном диабете, онкологических заболеваниях или другой соматической патологии рассматривалась преимущественно в контексте соматоневрологии; сегодня же достаточно четко сформировались такие направления в медицине, как нейроиммунология, нейроонкология, нейроэндокринология (Евтушенко С.К., 2011). Однако многие вопросы остаются открытыми. До сих пор не разработаны эффективные алгоритмы диагностики и лечения ПНП. Даже в специализированных центрах, обладающих широкими диагностическими возможностями, в 25% случаев выявить причину ПНП (и, следовательно, провести этиотропное лечение) не удается (Imgeová H., Pura M., 2005). Учитывая многообразие клинических проявлений, выходящих за рамки неврологии, в настоящий момент ПНП необходимо позиционировать как заболевание всего организма с преимущественной мультифокальной реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы.

Попытки патогенетического лечения ПНП ведутся с 1950-х годов (Reed L.J. et al., 1951). Одним из эффективных препаратов в патогенетической терапии ПНП оказалась тиоктовая (α -липоевая) кислота — эндогенный антиоксидант (Морозова О.Г., 2009).

Различные повреждающие факторы, такие как гипергликемия, тяжелые металлы, циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные факторы иммуннокомпетентных клеток, приводят к гиперпродукции свободных радикалов в митохондриях нейронов и эндотелия (Brownlee M., 2005). Помимо непосредственного поражения нейронов и миелиновой оболочки, развивается эндотелиальная дисфункция, преимущественно в мелких сосудах, таких как *vasa vasorum* и *vasa nervorum*, что усугубля-

ет оксидативный стресс и замыкает порочный круг.

Тиоктовая кислота является важным компонентом эндогенной антиоксидантной системы. Благодаря наличию дисульфидного мостика и 2 атомов серы тиоктовая кислота связывается со свободными радикалами, образуя менее активные соединения (Raddatz G., Bisswanger H., 1997). Кроме того, она потенцирует действие глутатиона — основного эндогенного антиоксиданта, определяющего окислительно-восстановительный потенциал клетки (redox state) (Pastore A. et al., 2001). Таким образом, именно антиоксидантные свойства обуславливают нейротрофическое и нейропротекторное действие тиоктовой кислоты (Ziegler D. et al., 1997; Reljanovic M. et al., 1999; Tankova T. et al., 2004).

Цель работы: определить эффективность лекарственного препарата тиоктовой кислоты — Тиоктацид® («MEDA Pharmaceuticals», Германия) — в лечении пациентов с хронической демиелинизирующей, диабетической и паранеопластической ПНП, а также выявить и оценить возможные побочные эффекты.

Объект и методы исследования

Под нашим наблюдением в отделении ангионеврологии и нейрореабилитации ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины» в течение 6 мес находились 39 пациентов в возрасте 24–76 лет с клинической картиной ПНП. Все больные были распределены на три группы, репрезентативные по полу и возрасту. 1-ю группу составили 11 пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, 2-ю — 17 с диабетической ПНП, 3-ю — 11 с паранеопластической ПНП (в исследовании не принимали участие больные, которым был показан очередной курс лучевой и химиотерапии).

Жалобы пациентов оценивались согласно опроснику моторной, сенсорной

и вегетативной нейропатии EuroDiab IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) Complication Study, а также по шкале TSS (Total Symptom Score). Всем наблюдаемым проводили тщательный неврологический осмотр. Для исследования тактильной чувствительности применяли прикосновения щетинкой по методу Фрея, дискриминационного чувства — эстеziометр (циркуль Вебера). Оценка глубокой чувствительности осуществлялась методом проверки суставно-мышечного чувства и вибрационной чувствительности (камертон 128 Гц). Также проводились исследования остальных сенсорных функций: болевой, температурной, стереогностической чувствительности, координаторные пробы. Для объективной оценки неврологического дефицита мы использовали шкалы NDS (Neurologic Disability Score), NIS-LL (Neuropathy Impairment Scale — Lower Limbs). Дополнительные методы обследования включали как общеклинические анализы, так и исследование обмена протеинов, анализ иммуноглобулинов (при необходимости), онкомаркеров (Cancer antigen (Ca) 125, Ca 15-3, Ca 19-9; хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), простатспецифический антиген (ПСА), раково-эмбриональный антиген (РЭА), β_2 -микроглобулин).

Основным методом диагностики состояния периферических нервов являлась электронейромиография (ЭНМГ), которую проводили на четырехканальном электромиографе Reporter («Biomedica», Италия). Состояние проводимости нервных стволов оценивали по двум показателям: скорости распространения возбуждения по двигательному нерву (CPV) и амплитуде М-ответа.

Нами установлены следующие параметры разверстки экрана: чувствительность 200–500 мкВ на 1 деление экрана, фильтр частот 5–10 кГц, длительность 5 мс на 1 горизонтальное деление, длительность прямоугольного импульса 310 мкс, межимпульсный интервал 320 мкс. Величина импульса составила 0–300 Вт. Если не удавалось вызвать импульс при воздей-

ствии данным набором стимулов, то длительность стимулирующего импульса увеличивали. Отводящие поверхностные электроды накладывали по классической методике «мышца — сухожилие». Активный электрод устанавливали в моторной точке мышцы, референтный — на сухожилие или костный выступ. Заземляющий электрод размещали между отводящим и стимулирующим электродами. Стимулирующий биполярный электрод накладывали в проекции нерва, иннервирующего данную мышцу.

С учетом нашей многолетней практики стимуляционной ЭНМГ методически более верно использование стандартной ориентации с дистальным расположением катода, в месте наиболее поверхностного расположения нерва.

Для исследования микроциркуляции у обследуемых больных мы применили лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ), которая осуществлялась с помощью анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Россия). Данный метод является наиболее эффективным для оценки функционального состояния вегетативных вазомоторных волокон. Для исследования наилучшим объектом служит кожа подушечки второго пальца левой кисти, так как именно эта зона наиболее богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами (стопа не использовалась из-за значительного возможного влияния сосудистой патологии).

Клинико-инструментальное обследование проводили трижды: в начале исследования, через 2 мес и через 6 мес после его начала.

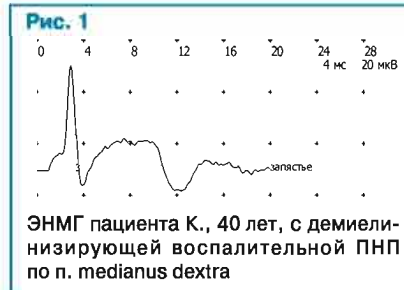
Помимо базисной терапии основного заболевания, все пациенты получали внутривенно Тиоктацид® 600Т в дозе 600 мг/сут капельно на физиологическом растворе 200 мл в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием — 1 таблетка (600 мг) препарата Тиоктацид® HR в сутки в течение 2 мес. Затем после 30-дневного перерыва пациенты повторяли 2-месячный курс перорального приема препарата Тиоктацид® HR в той же дозе.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с хронической демиелинизирующей воспалительной ПНП в неврологическом статусе отмечали симметричный дистальный тетрапарез, от легкой до умеренной степени, и явления сенситивной атаксии. Пациентов беспокоили различные парестезии, у 3 был умеренно выраженный болевой синдром. У 5 больных наблюдали клинику поражения черепных нервов в виде бульбарного синдрома. Признаки поражения автономной нервной системы (нарушение парасимпатической иннервации мочевого пузыря, переменность сердечного ритма, ортостатическая дисфункция) отмечали у 7 пациентов.

При стимуляционном ЭНМГ-исследовании у 8 пациентов была определена сниженная амплитуда М-ответа до 300 мкВ. Также отмечали снижение СРВ по верхним конечностям до 35–40 м/с, по нижним — до 25–35 м/с. У 11 человек

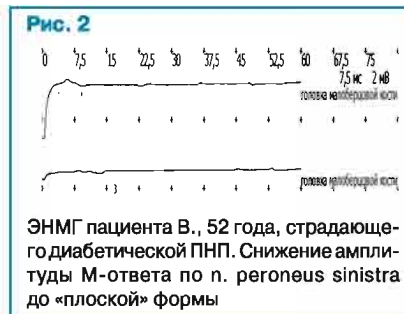
выявлена демиелинизирующая ПНП, а в 3 случаях она сочеталась с аксональной дегенерацией. На рис. 1 представлена ЭНМГ пациента К., 40 лет, с демиелинизирующей воспалительной ПНП по п. medianus dextra.



При проведении ЛДФ выявили умеренные отклонения среднего показателя микроциркуляции и коэффициента эффективности микроциркуляции.

В клинической картине у пациентов с диабетической ПНП (2-я группа) типичным было нарушение всех видов чувствительности в дистальных отделах конечностей, однако наиболее страдала глубокая, вплоть до развития сенситивной атаксии. Также у подавляющего числа пациентов отмечали автономную нейропатию разной степени выраженности. Сердечно-сосудистая форма автономной ПНП наблюдалась у 12 больных, она проявлялась в виде ортостатической гипотензии, тахикардии покоя, кардиалгии. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта выявлены у 6 пациентов в виде атонических запоров, атонии желчного пузыря, снижения желудочной секреции. У 3 больных выявлено поражение черепных нервов, в основном глазодвигательного.

При проведении стимуляционного исследования у 15 пациентов отмечали снижение амплитуды М-ответа до 300 мкВ, у 6 пациентов М-ответ был «плоским». Наиболее грубые расстройства функции проведения импульса фиксировали в нижних конечностях, наблюдалось снижение СРВ до 28–30 м/с. У 12 человек выявлены признаки аксональной дегенерации, в 3 случаях она сочеталась с демиелинизирующей ПНП. ЭНМГ пациента В., 52 года, страдающего диабетической ПНП, представлена на рис. 2. М-ответ по п. peroneus sinistra имеет «плоскую» форму.



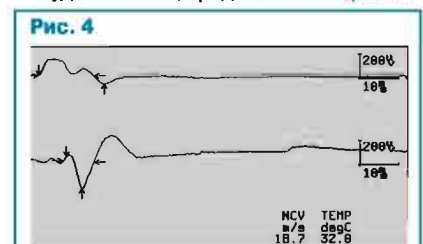
Наибольшие изменения при проведении ЛДФ отмечали именно у пациентов с диабетической ПНП. Это связано не только с поражением нервных волокон, но и с наличием диабетической микроангиопатии. Среднее значение индекса эффективности микроциркуляции составило $1,3 \pm 0,05\%$, что

значительно ниже нормы (1,6–1,8%), также был снижен показатель микроциркуляции ($4,02 \pm 0,18$ пф. ед.). ЛДФ пациента Н., 58 лет, страдающего тяжелой диабетической ПНП, представлена на рис. 3.



При изучении анамнеза пациентов с паранеопластической ПНП (3-я группа) установлено, что характерные для ПНП жалобы в большинстве случаев возникали за 3–6 мес до выявления онкологического заболевания. Чаще всего пациентов беспокоила боль стреляющего, пульсирующего или жгучего характера. Также пациентов беспокоила аллодиния. Обычно процесс начинался с нижних конечностей, далее вовлекались кисти, предплечья, туловище. Неврологический осмотр выявил расстройство практически всех видов чувствительности по полиневритическому типу, особенно глубокой. У 5 человек наблюдали вегетативные расстройства в виде цианоза, гипогидроза или гипергидроза, трофических поражений в областях боли. Парезы наблюдались редко, в основном легкие. По шкале NDS тяжесть нейропатии соответствовала I–II стадии. Сенсорные расстройства преобладали у пациенток с раком молочной железы, у 6 больных выявили вегетативную дисфункцию различной степени выраженности. При проведении стимуляционного исследования у 7 пациентов была снижена амплитуда М-ответа до 300 мкВ, а у 4 пациентов М-ответ был «плоским». Также отмечалось снижение СРВ по верхним конечностям до 40–45 м/с, по нижним — до 30–35 м/с. У 11 человек выявлены признаки аксональной дегенерации, а в 3 случаях она сочеталась с демиелинизирующей ПНП. Наиболее выраженное снижение амплитуды М-ответа до 200–300 мкВ наблюдали у пациентов с опухолью легкого и раком молочной железы. ЭНМГ пациента М., 62 года, страдающего паранеопластической ПНП на фоне опухоли желудка T2N0M0, представлена на рис. 4.

ЭНМГ пациента М., 62 года, страдающего паранеопластической ПНП на фоне опухоли желудка T2N0M0. Отмечается снижение проводимости по п. tibialis dextra по типу аксономиелинопатии, снижение амплитуды М-ответа до 300 мкВ



ЭНМГ пациента М., 62 года. Паранеопластическая ПНП на фоне опухоли желудка T2N0M0. Отмечается снижение проводимости по п. tibialis dextra по типу аксономиелинопатии, снижение амплитуды М-ответа до 300 мкВ

ЛДФ выявляла снижение индекса эффективности микроциркуляции до $1,52 \pm 0,087\%$ и показателя микроциркуляции до $3,62 \pm 0,24$ пф. ед. у 6 пациентов с клинической картиной автономной ПНП.

После курсов лечения препаратом Тиоктацид® было проведено контрольное клинко-инструментальное обследование. Субъективно состояние 32 из 39 пациентов улучшилось: уменьшилась интенсивность боли, аллодинии, выраженность сенсорных расстройств, уверенней стала ходьба. Показатели по шкале TSS у пациентов с паранеопластической ПНП улучшились в среднем на $3,8 \pm 1,56$ балла. По сравнению с исходными данными, отмечалась существенная положительная динамика у больных с вегетативной ПНП: нормализовался сердечный ритм (значительно регрессировала тахикардия покоя), уменьшилась выраженность ортостатических расстройств. В группе пациентов с диабетической ПНП также отмечалась положительная динамика (особенно у лиц с сахарным диабетом 2-го типа), что, по-видимому, связано с влиянием тиоктовой кислоты на микроциркуляцию и утилизацию глюкозы. Оценка по шкале TSS улучшилась на $3,5 \pm 1,8$ балла, по шкале NIS-LL — на $3,75 \pm 1,3$ балла. У больных с хроническими воспалительными ПНП показатели по шкалам TSS и NIS-LL улучшились на $3,08 \pm 1,56$ и $2,0 \pm 0,9$ балла соответственно.

ЭНМГ-исследование выявило улучшение проводимости по исследуемым нервам в виде увеличения СРВ и амплитуды М-ответа во всех группах, особенно у больных с паранеопластической и хронической демиелинизирующей ПНП (вероятно, за счет нормализации синтеза фосфолипидов и аксонального транспорта на фоне антиоксидантного действия липоевой кислоты) (Garrett N.E. et al., 1997).

ЛДФ выявила значительное улучшение показателей микроциркуляции, особенно у пациентов с диабетической ПНП. Результаты исследования представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, во всех группах достоверно отмечено улучшение показателей, характеризующих микроциркуляцию, что позволяет считать препарат Тиоктацид® эффективным в лечении расстройств периферической иннервации, а именно нарушений ее симпатического трофического компонента. Восстановление нейрогенной составляю-

щей ЛДФ свидетельствует о мощном влиянии препарата Тиоктацид® на регуляторный аппарат микроциркуляторного русла (рис. 5).

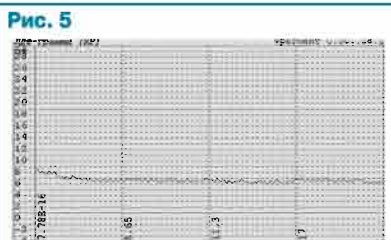


Рис. 5
Восстановление ЛДФ до практически нормальных показателей после курса лечения у пациента с диабетической ПНП II стадии

Обособое внимание во время проведения исследования обращали на безопасность применения препарата. При приеме рекомендованной дозы не отмечено серьезных побочных явлений. Контрольный анализ онкомаркеров, проведенный в группе пациентов с паранеопластическими ПНП через 6 мес после начала лечения, не выявил повышения их концентрации, что подтверждает безопасность приема препарата Тиоктацид® у пациентов с онкологической патологией.

Выводы

Проведенное исследование показало, что Тиоктацид® обладает мощным нейротропным, нейротрофическим, вегетотропным и вазотропным действием. Положительное влияние на микроциркуляцию в большей степени реализуется у пациентов с диабетической ПНП, а нейротрофический и нейрорепаративный эффекты — у больных с демиелинизирующими и паранеопластическими нейропатиями. Таким образом, Тиоктацид® можно рекомендовать как важную составляющую дифференцированной и базисной патогенетической терапии хронических ПНП различной этиологии.

Список использованной литературы

- Евтушенко С.К. (2011) Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) *Международ. невролог. журн.*, 8(46): 9–21.
- Морозова О.Г. (2009) Полинейропатии в соматической практике. *Новости медицины и фармации*, 20: 10–12.
- Brownlee M. (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6): 1615–1625.

Garrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M., Tomlinson D.R. (1997) alpha-Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. *Neurosci Lett.*, 222(3): 191–194.

Imreová H., Pura M. (2005) Differential diagnosis of peripheral neuropathy. *Cas. Lek. Cesk.*, 144(9): 628–633

Pastore A., Piemonte F., Locatelli M. et al. (2001) Determination of blood total, reduced, and oxidized glutathione in pediatric subjects. *Clin. Chem.*, 47(8): 1467–1469.

Raddatz G., Bisswanger H. (1997) Receptor site and stereospecificity of dihydrolipoamide dehydrogenase for R- and S-lipoamide: a molecular modeling study. *J. Biotechnol.*, 58(2): 89–100.

Reed L.J., Debusk B.G., Gonsalus I.C., Hornberger C.S. Jr. (1951) Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*, 114 (2952): 93–94.

Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. (1999) Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic. Res.*, 31(3): 171–179.

Tankova T., Koev D., Dakovska L. (2004) Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom. J. Intern. Med.*, 42(2): 457–464.

Ziegler D., Schatz F., Conrad F. et al. (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*, 20(3): 369–373.

Комплексне лікування пацієнтів із полінейропатією різної етіології із застосуванням препарату Тиоктацид®

Я.О. Гончарова, С.К. Євтушенко,
В.А. Симонян, Д.О. Філімонов,
Ю.І. Коценко

Резюме. Обстежено 39 пацієнтів із полінейропатією різної етіології до і після лікування. Продемонстровано ефективність застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти (Тиоктацид®) у хворих із хронічною демієлінізуючою, діабетичною та паранеопластичною полінейропатією.

Ключові слова: α -ліпоєва кислота, полінейропатія.

Complex treatment of patients with polyneuropathy of different etiologies using Thioctacid

J.A. Goncharova, S.K. Evtushenko,
V.A. Simonyan, D.A. Filimonov,
Y.I. Kotsenko

Summary. The study included 39 patients with polyneuropathy of different etiology, before and after treatment. The effectiveness of α -lipoic acid (Thioctacid) in patients with chronic demyelinating, diabetic and paraneoplastic polyneuropathy is demonstrated.

Key words: α -lipoic acid, polyneuropathy.

Группа	Изменение ЛДФ-характеристик в группах					
	Хроническая демиелинизирующая ПНП (n=11)		Диабетическая ПНП (n=17)		Паранеопластическая ПНП (n=11)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средний показатель микроциркуляции, пф. ед.	3,72±0,14*	5,62±0,31*	4,02±0,18*	4,92±0,39*	3,62±0,24	3,98±0,08
Коэффициент вариации, %	5,78±0,54*	8,07±0,71*	6,86±0,65*	8,58±0,82*	6,02±0,5	5,78±0,11
Индекс эффективности микроциркуляции, %	1,58±0,07*	1,97±0,14*	1,3±0,05*	1,68±0,13*	1,52±0,08	1,63±0,11

*p<0,05.