

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия: клинические проявления, диагностика и выбор патогенетической терапии

Л.К. СОКОЛОВА, к. мед. н., доцент

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, Киев/

Резюме

Діабетична автономна кардіальна нейропатія: клінічні прояви, діагностика та вибір патогенетичної терапії

Л.К. Соколова

α -Ліпоєва (тіоктова) кислота посідає провідне місце у лікуванні діабетичної нейропатії, в тому числі діабетичної автономної кардіальної нейропатії. Гепатопротекторна, гіполіпідемічна, гіпохолестеринемічна дія α -ліпоєвої кислоти, здатність покращувати трофіку нейронів, унікальні антиоксидантні властивості зумовлюють її вплив не лише на симптоми низки захворювань, але і на їх патогенез, що дозволяє уникнути втрати працездатності та ранньої інвалідизації хворого внаслідок розвитку судинних і неврологічних ускладнень цукрового діабету.

Ключові слова: діабетична автономна кардіальна нейропатія, α -ліпоєва (тіоктова) кислота, Тіоктацид

Summary

Diabetic Autonomic Cardiac Neuropathy: its Clinical Manifestations, Diagnostics and Choice of Pathogenic Therapy

L.K. Sokolova

In treatment of diabetic neuropathy, including diabetic autonomic cardiac neuropathy, the α -lipoic (thioctic) acid (ALA) keeps leading position. Hepatoprotective, hypolipidemic, hypocholesterolemic effects of α -lipoic acid, its ability to improve neuronal trophic, as well as its unique anti-oxidant properties determine the ALA impact on not only symptoms of a number of diseases, but also their pathogenesis, thus helping to avoid early disability as the result of vascular and neurological complications associated with diabetes mellitus.

Key words: diabetic autonomic cardiac neuropathy, α -lipoic (thioctic) acid, Thioctacid

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД), которое приводит к целому ряду состояний, снижающих работоспособность и угрожающих жизни больного.

Нейропатия на фоне СД занимает лидирующее место, составляя 40% от всех нейропатий, опережая алкогольную нейропатию [2]. Диабетическая нейропатия – это сочетание синдромов поражения нервной системы с преимущественным поражением ее различных отделов (сенсомоторная или автономная).

Наиболее распространенной клинической формой является дистальная симметричная ДН, на долю которой приходится более 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД. Вторая по частоте – автономная ДН, наблюдаемая у 15% больных СД при постановке диагноза и у 50% – через 20 лет от начала заболевания [13–16].

В чем же заключается сложность диагностики ДН? Во-первых, возрастные изменения могут давать сходную клиническую картину; во-вторых, ДН часто может протекать бессимптомно и обнаруживаться только при специальном исследовании. Это объясняет значительный разброс литературных данных о частоте диабетической нейропатии – от 5 до 60% [2, 3, 8, 9, 12–16].

Патогенез диабетической нейропатии – многофакторный процесс, где первостепенное значение отводится хронической гипергликемии, включающей каскад метаболических нарушений с повреждением различных систем организма [3, 4, 6, 14].

Хроническая гипергликемия, способствуя накоплению глюкозы и продуктов ее обмена внутри клетки, повреждает как сами нейроны, так и эндоневральные кровеносные сосуды.

В настоящее время достаточно хорошо изучены патогенетические механизмы поражения нервных волокон при СД:

- повышение активности полиолового пути обмена глюкозы – персистирующая гипергликемия активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы, при котором ее избыток метаболизируется в сорбитол и фруктозу, что приводит к их накоплению в нервной ткани и повреждению нейронов и их отростков (в норме превращение глюкозы в сорбитол составляет около 1%; при сахарном диабете 7–8% глюкозы превращается в сорбитол); при этом сорбитол, превращаясь во фруктозу и проникая внутрь клетки, обуславливает внутриклеточную гиперосмолярность, отек, набухание клетки и как следствие – демиелинизацию нервного волокна;
- снижение содержания миоинозитола и активности Na^+/K^+ -АТФазы приводит к задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, снижению количества глиальных клеток аксонов и, в конечном итоге, к дегенерации периферических нервов; активация протеинкиназы С также приводит к снижению активности этого фермента и стимулирует выработку простагландинов, отвечающих за вазоконстрикцию;

- неэнзиматическое гликозилирование белков заключается в том, что гликозилирование различных молекулярных структур нейронов способствует аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов; описанные механизмы ведут к снижению проводимости по нервным волокнам;
- нарушение обмена жирных кислот, что приводит к изменениям в циклооксигеназном цикле, снижению продукции вазоактивных субстанций, вызывая тем самым нарушение эндоневрального кровотока;
- оксидативный стресс, который является ведущим нарушением при СД и представляет собой избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением мембранных структур нейронов, как следствие – повреждение функций и структур нервных клеток. Помимо прямого повреждающего действия, накопление свободных радикалов способствует нарушению энергетического обмена в нервных клетках и развитию эндоневральной гипоксии; именно нарушение эндоневрального кровотока лежит в основе развития нейропатии при СД.

Автономная нейропатия

По статистическим данным почти у 40% больных СД обнаруживаются нарушения автономной нервной системы. Развитие автономной нейропатии резко ухудшает прогноз заболевания и повышает риск развития внезапной смерти. Клинические проявления автономной нейропатии определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы [1, 3, 4].

Диабетическая автономная кардиальная нейропатия (ДАКН) – наиболее распространенная форма автономной нейропатии. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения электрокардиограммы – ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), дисфункция левого желудочка, отеочный синдром, внезапная смерть [9–11]. Даже доклиническая стадия ДАКН ухудшает прогноз жизни, повышает риск внезапной смерти вследствие фатальных нарушений ритма, безболевого инфаркта миокарда, апноэ во сне. В исследовании Ewing и соавторов еще в 1980 г. впервые продемонстрирована 56% смертность в течение 5 лет у больных СД с четко определяемыми признаками и симптомами автономной нейропатии по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных СД без ДАКН. Мета-анализ, проведенный Ziegler и соавторами в 1994 г., показал, что кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии является фактором риска повышенной смертности [14]. В течение 5,8-летнего периода наблюдения уровень смертности среди пациентов с СД и ДАКН составил 29% в сравнении с 6% смертностью пациентов без автономной нейропатии [5].

По данным А.М. Вейна, пациенты с ДАКН погибают в течение 5–7 лет, причем половина из них умирает в первые 2,5 года.

Неблагоприятный прогноз ДАКН становится особенно актуальным в случаях «немой» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi и соавторов (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАКН, протекающей с бессимптомной ишемией.

Наиболее частыми проявлениями и клиническими признаками ДАКН являются нарушение суточного ритма артериального давления (АД) и симптомы денервации сердца. Неблагоприятным прогностическим фактором является удлинение QT-интервала и увеличение дисперсии QT-интервала у больных с ДАКН, что ассоциируется с повышением риска желудочковых аритмий и внезапной смерти.

Нарушения артериального давления. С одной стороны, у больных СД с автономной нейропатией наблюдается нарушение физиологического суточного ритма АД, когда его ночные значения превышают дневные (non-dippers). С другой стороны, тяжелым осложнением автономной нейропатии может быть развитие ортостатической артериальной гипотонии (снижение АД более чем на 20% от исходного уровня после вставания) с типичной клинической симптоматикой, характерной для синкопальных состояний. Характерно, что гипотония при ДАКН не сопровождается компенсаторной тахикардией. Клинически ортостатическая гипотония может проявляться головной болью и снижением работоспособности в утренние часы.

Нарушения иннервации сердца. Следствием развития автономной ДН является повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), причем величина этого показателя, как правило, не изменяется во время различных ваготонических тестов. Кроме того, наблюдается аритмия, а также безболевая форма инфаркта миокарда. При развитии ДАКН значительно возрастает смертность больных СД от сердечно-сосудистых заболеваний.

Диагностика

Диагностика ДАКН в настоящее время проводится на основании исследования кардиоваскулярных рефлексов, так называемых 5 стандартных тестов по Ewing [4].

1. Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 за одну минуту). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца ($N > 15$).
2. Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт.ст. в течение 10–15 с) в норме ЧСС повышается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется. Величина отношения максимального R-R интервала

Тіоктацид®

Відчуття життя

Оригінальний препарат α -ліпоєвої кислоти для лікування діабетичної нейропатії

- Ефективність, що доведена дослідженнями
- Лікарська форма, що забезпечує максимальну ефективність та безпеку



МЕДА

МЕДА Фармасьютикалз Світселенд ГмБХ.
Представництво в Україні і країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, пов. 6.
Тел. +38 044 482 1551. Факс +38 044 482 1599

Р.П. UA/6616/01/01 від 26.06.2007, UA/5289/01/01 від 18.10.2006

ла в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу *R-R* во время пробы менее 1,20 свидетельствует о наличии ДАКН.

3. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 минут, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение систолического АД на 30 мм рт.ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии ДАКН с нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт.ст.).
4. Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Величина отношения 15-го *R-R* интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием ДАКН ($N > 1,04$).
5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем диастолического АД. Повышение диастолического АД менее чем на 10 мм рт.ст. говорит о ДАКН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт.ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения. Они предложены как стандарт для диагностики ДАКН на конференции в Сан-Антонио (1998).

В дополнение для диагностики ДАКН возможно исследование variability ритма сердца (VРС) и измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT [4, 10, 11].

Как указывалось выше, ДАКН ассоциируется со снижением variability ЧСС. Учитывая большую популярность и разнообразие методов анализа variability сердечного ритма, в 1996 г. на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электрофизиологии и электрофизиологии были выработаны единые стандарты для анализа VРС. Сегодня применяются следующие методы оценки variability сердечного ритма:

- методы временного анализа (статистический анализ кардиоинтервалов, вариационная пульсометрия, автокорреляционный анализ сердечного ритма);
- частотный анализ (спектральный анализ сердечного ритма);
- нелинейные методы анализа (скатерограмма, энтропия);
- математический анализ.

В диагностике кардиоваскулярной ДАКН используется также измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT . Известно, что на длину интервала QT оказывает влияние тонус вегетативной нервной системы и электрическая нестабильность миокарда. При оценке интервала QT необходимо учитывать ЧСС, в связи с чем анализируется скорректированный интервал QT (QTc). Однако необходимо подчеркнуть, что удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером кардиоваскулярной ДАКН. Измерения интервала QT и дисперсии интервала QT недостаточно для постановки диагноза кардиоваскулярной ДАКН, тем не менее, этот фактор является ценным вспомогательным критерием.

Лечение

Не вызывает сомнения, что основным условием достижения успеха в лечении и профилактике ДН является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, однако необходимо помнить, что для проявления положительных клинических эффектов контроля СД при нейропатии необходимо достижение оптимального уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) как минимум на протяжении 6 месяцев [7]. В исследовании DCCT было показано, что качество гликемического контроля более эффективно как профилактическое, нежели лечебное средство [6]. Поэтому основное значение в терапии ДН отводится все же средствам патогенетической направленности. Патогенетическая терапия включает антиоксиданты и метаболические средства. Среди них в настоящее время наиболее эффективными являются препараты α -липовой кислоты.

Эффективность препаратов α -липовой (тиоктовой) кислоты связана с тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что подтверждено многочисленными экспериментальными данными. Согласно одному из механизмов поражения нервов при СД окислительный стресс является ключевым в развитии ДН. Тиоктовая кислота как физиологический антиоксидант связывает свободные радикалы. Кроме того, она способна предотвращать образование конечных продуктов гликозилирования, которые играют ключевую роль в развитии нейропатии и других осложнений СД. Дополнительным положительным фактором в механизме действия тиоктовой кислоты является ее влияние на чувствительность периферических тканей и печени к инсулину. Все исследования, доказывающие преимущества использования тиоктовой кислоты в лечении ДН – как периферической, так и автономной, были проведены с использованием оригинального препарата Тиоктацид, который недавно появился в Украине [15]. Предварительные исследования показали снижение инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа, получавших Тиоктацид. Помимо улучшения эндоневрального кровотока, тиоктовая кислота повышает выделение фактора роста нерва, а также ускоряет рост нерва после его повреждения или сдавления, что было показано в экспериментах на животных.

Воздействие α -липовой кислоты (Тиоктацида) на патогенез нейропатии:

- оказывает нейропротективное действие;
- улучшает эндоневральный кровоток;
- уменьшает окислительный стресс (универсальный антиоксидант);
- предотвращает образование конечных продуктов гликирования;
- способствует утилизации глюкозы тканями (в том числе мышечной и нервной), преодолевая инсулинорезистентность;
- нормализует липидный обмен;
- улучшает энергетический баланс и способствует синтезу АТФ;
- восстанавливает проводимость нервных волокон, в том числе в вегетативной нервной системе.

В эксперименте на животных показано влияние тиоктовой кислоты на сосуды, эндотелий и сердце:

- предотвращает дисфункцию эндотелийзависимого фактора гиперполяризации и системы оксида азота (NO);
- потенцирует синтез NO клетками эндотелия аорты;
- предупреждает раннее повреждение гломерул и разрастание гломерулярного мезангиального матрикса;
- препятствует развитию инсулинорезистентности и артериальной гипертензии;
- улучшает захват и утилизацию глюкозы кардиомиоцитами.

Эти экспериментальные данные легли в основу обоснования целесообразности применения в лечении больных ДН α -липоевой кислотой. В 1990-х годах эффекты тиоктовой кислоты (Тиоктацид) при периферической и кардиоваскулярной ДН были изучены в ходе рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препарата Тиоктацид [15].

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) были изучены эффекты Тиоктацида у 73 больных СД 2-го типа и кардиальной автономной нейропатией. α -Липоевая кислота назначалась ежедневно в дозе 800 мг в течение 4 месяцев. Учет кардиоваскулярной формы ДН производился с помощью мониторинга изменений наиболее чувствительного параметра – вариабельности ЧСС. Лечение α -липоевой кислотой привело к достоверному улучшению состояния больных. Спектральный анализ показал повышение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными. Кроме того, впервые была отмечена положительная динамика интервала QT [15].

Интерес врачей в последние годы к препаратам α -липоевой кислоты вполне закономерен. Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое действие α -липоевой кислоты, способность улучшать трофику нейронов, мощные антиоксидантные свойства позволяют влиять не только на симптомы ряда заболеваний, но и на их патогенез.

Таким образом, тиоктовая кислота занимает ведущее место в лечении ДН, в том числе и ДАКН, поскольку является препаратом патогенетической терапии, позволяющим предупредить потерю трудоспособности и раннюю инвалидизацию больного вследствие развития сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета.

Литература

1. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринолог. – 1997. – №4. – С. 14–16.
2. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия. Настоящее и будущее // Рос. мед. вестн. – 2001. – Т. 4, №1. – С. 35–40.
3. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: цели терапии и возможности их достижения // Здоров'я України. – 2009, червень. – С. 22–23.
4. Кач С.М. Діабетична нейропатія. В кн.: Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР ендокринолог». – К.: ТОВ «ПРА» Здоров'я України, 2005. – С. 100–105.
5. Burgos L.G., Ebert T.J., Asiddao C. et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy // *Anesthesiology*. – 1989. – Vol. 70. – P. 591–597.
6. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P. 416–423.
7. Fanelli C., Pampanelli S., Lalli C. et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 1172–1181.
8. Fraser D.M., Campbell I.W., Ewing D.J. et al. Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus // *Diabetes*. – 1977. – Vol. 26. – P. 546–550.
9. Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in Diabetic Neuropathy / Eds P.J. Dyck, P. Thomas. – Philadelphia: WB Saunders, 1999. – P. 541–554.
10. Howorka K., Pumplra J., Haber P. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 34. – P. 206–214.
11. Kahn J., Zola B., Juni J. et al. Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. – 1986. – Vol. 9. – P. 389–394.
12. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, №5. – P. 1553–1579.
13. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy // *J. Diabet. Compl.* – 1992. – Vol. 6. – P. 49–57.
14. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment // *Diabet. Metab. Rev.* – 1994. – Vol. 10. – P. 339–383.
15. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
16. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement // *Diabet. Rev.* – 1999. – Vol. 7. – P. 300–315.