

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, З.В. ЗАБАРОВСКАЯ

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Учебно-методическое пособие



Минск 2004

УДК 616.839–008.64–07–08 (075.8)
ББК 56.12 я73
Ш 48

А в т о р ы: канд. мед. наук, асс. А.П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц.
З.В. Забаровская

Р е ц е н з е н т ы: проф. каф. эндокринологии Белорусской медицинской ака-
демии последипломного образования, д-р мед. наук Е.А. Холодова; зав. кабинетом
«диабетическая стопа» городского Центра диабетической стопы, канд. мед наук
Д.И. Ромейко

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учено-методического пособия 25.02.2004 г., протокол № 5

Шепелькевич А.П.
Ш 48 Диагностика, лечение автономной нейропатии у больных сахарным диабетом:
Учеб.-метод. пособие / А.П. Шепелькевич. – Мн.: БГМУ, 2004. – 12 с.
ISBN 985–462–331–9.

Отражены современные лечебно-диагностические подходы одного из тяжелых осложне-
ний сахарного диабета — автономной нейропатии. Подробно охарактеризованы основные классы
препаратов, наиболее эффективные для профилактики и лечения диабетической автономной ней-
ропатии.

Предназначено для студентов лечебного и военно-медицинского факультетов 4–6-го кур-
сов, для врачей-стажеров, клинических ординаторов.

УДК 616.839–008.64–07–08 (075.8)
ББК 56.12 я73

ISBN 985–462–331–9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2004

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

В настоящее время численность больных сахарным диабетом в мире превышает 150 миллионов. В промышленно-развитых странах Европы и Америки его распространенность составляет 5–6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, особенно в возрастных группах старше 40 лет. В Республике Беларусь зарегистрировано более 110 тысяч больных СД.

Диабетическая автономная нейропатия — одно из поздних осложнений сахарного диабета. Распространенность диабетической автономной нейропатии (ДАН) широко варьирует в зависимости от диагностических критериев, принятого определения ДАН, точности диагностических тестов. По данным D. Ziegler ДАН встречается у 25,3% пациентов с СД 1 типа и 34,3% — с СД 2 типа.

Высокая медико-социальная значимость ДАН обусловлена наличием осложнений данного состояния, ведущих к снижению качества жизни пациентов с СД, увеличению заболеваемости, смертности от инфаркта миокарда («безболевой», «молчаливый»), сердечных аритмий.

Цель занятия: изучить состояние современной проблемы и принципы диагностики, лечения диабетической автономной нейропатии.

Задачи занятия:

1. Рассмотреть современное состояние проблемы диабетической нейропатии.
2. Определить возможные факторы риска развития ДАН.
3. Рассмотреть основные патогенетические механизмы развития ДАН.
4. Рассмотреть особенности клинического течения ДАН.
5. Рассмотреть современные диагностические подходы при развитии ДАН.
6. Изучить алгоритм диагностики ДАН.
7. Изучить лечебно-диагностическую тактику при ДАН.

ТРЕБОВАНИЯ К ИСХОДНОМУ УРОВНЮ ЗНАНИЙ

Студенту необходимо повторить следующий материал из области:

- анатомии, физиологии — анатомо-физиологические особенности строения, функционирования нервной системы;
- фармакологии — сахароснижающая терапия, анальгетики, антидепрессанты, производные α -липоевой кислоты;
- кардиологии — функциональные кардиальные тесты.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Диабетическая нейропатия (ДН) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений сахарного диабета (СД) — представляет собой патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной систе-

мы, классифицируемых в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (диабетическая *периферическая* нейропатия) и (или) вегетативной нервной системы (висцеральная или *автономная* нейропатия) при исключении других причин их поражения.

Известно, что в функциональном отношении автономная нервная система делится на симпатическую и парасимпатическую, представленные длинными парасимпатическими (*n.vagus*) и короткими постганглионарными немиелинизированными волокнами симпатической системы. При СД может поражаться любая область автономной нервной системы, однако клинически наиболее часто встречается нарушение сердечно-сосудистых рефлексов, поражение желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и, безусловно, нарушение регуляции усвоения глюкозы, проявляющееся бессимптомной гипогликемией.

Распространенность диабетической автономной нейропатии широко варьирует в зависимости от диагностических критериев, принятого определения ДАН, точности диагностических тестов. По данным D. Ziegler, ДАН встречается у 25,3% пациентов с СД 1 типа и 34,3% — с СД 2 типа.

Высокая медико-социальная значимость ДАН обусловлена наличием осложнений данного состояния, ведущих к снижению качества жизни пациентов с СД, увеличению заболеваемости, смертности от инфаркта миокарда («безболевой», «молчаливый»), сердечных аритмий, кроме того, следствие ДАН — язвы, гангрена, ампутации, терминальные стадии диабетической нейропатии, эректильная дисфункция.

Доказано, что длительность СД коррелирует с частотой развития ДАН, результатом чего является тот факт, что смертность пациентов СД с длительностью заболевания >5 лет и наличием АН в 5 раз выше, чем у пациентов с СД без АН!

Патогенез автономной и сенсомоторной полинейропатий во многом схожи, поскольку при СД развивается смешанное поражение нервов — как аксонов, так и миелиновых оболочек (*демиелинизация*). Основной, исходный патогенетический фактор диабетической полинейропатий — хроническая гипергликемия. На сегодняшний день существует несколько теорий патогенеза диабетической нейропатии:

- *полиол-миоинозитоловая* теория (активация полиолового шунта, ведущая к прогрессирующему осмотическому отеку аксонов и других структур нервной клетки);
- теория *эндоневральной микроангиопатии* (замедление капиллярного кровотока и гипоксии аксонов в результате микроангиопатии *vasa nervorum*, возникновение микрогеморрагий, приводящих к метаболическим нарушениям);
- теория *неферментативного гликирования* мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток).

Современная классификация АН предусматривает выделение: *субклинической стадии* (определяется на основании нарушения функциональных тестов автономной нервной системы) — нарушение функции синусового уз-

ла, ритма сердечной деятельности, системы регуляции потоотделения и зрачкового рефлекса; *клинической стадии* — нарушение зрачкового рефлекса; нарушение системы регуляции потоотделения; АН мочеполовой системы (атония мочевого пузыря, половая дисфункция); АН желудочно-кишечного тракта (атония желудка и желчного пузыря, запоры, диарея); АН сердечно-сосудистой системы; бессимптомная гипогликемия.

Диагностика автономной нейропатии основана на проведении функциональных тестов: проба Вальсальвы и проба с глубоким дыханием отражающих функцию парасимпатической нервной системы; ортостатическая проба (вставание) — симпатической иннервации сердца. Оптимальная последовательность проведения кардио-вазкулярных проб по Picup&Wilkins приведена в таблице 1.

Таблица 1

Кардио-вазкулярные пробы в оптимальной последовательности по Picup&Wilkins

Вид нагрузки	Положение	Реагирующий параметр	Результат в норме
Проба Вальсальвы	Сидя	ЧСС	↑
Глубокое дыхание	Сидя	ЧСС	↑ (вдох) ↓ (выдох)
Вставание	Лежа Стоя	ЧСС, АД (сист.)	↓ ↑ (но <10 мм рт. ст.)

В **лечение** автономной нейропатии на сегодняшний день выделяют три основных принципа.

1. Достижение и поддержание стойкой компенсации СД

Достижение и поддержание нормогликемии — основное условие успешного лечения и профилактики диабетической нейропатии.

Согласно данным DCCT, интенсивная инсулинотерапия, обеспечивающая строгую компенсацию СД (HbA1c — 6,5%), позволяет снизить риск развития и прогрессии диабетической нейропатии до 60%.

Аналогичные данные получены и в проспективном исследовании СД 2 типа в Великобритании (UKPDS). Результаты последнего исследования свидетельствуют о возможном длительном лечении оральными сахароснижающими средствами, в то же время, при развитии декомпенсации СД, целесообразен ранний переход на инсулинотерапию. Облигатные показания для инсулинотерапии: СД 1 типа и декомпенсация при СД 2 типа. Факультативные показания: болевые формы периферической нейропатии и проявления вегетативной нейропатии.

2. Симптоматическая терапия

В зависимости от преобладания той или иной клинической формы автономной нейропатии могут быть рекомендованы следующие терапевтические мероприятия:

- *при постуральной гипотензии* — обильное питье, контрастный душ, эластические чулки, медленный прием вертикального положения тела, минералокортикоиды (флудрокортизон, кортинефф) по 0,3 мг/сут;
- *при гастропарезе* — обильное питье, сокращение интервалов между приемом пищи и введением инсулина, уменьшение потребления жиров (<40 г/сут); медикаментозная терапия предусматривает назначение антагонистов дофамина (метаклопрамид, церукал, реглан, максолон) 10 мг за 30 минут до еды в сочетании (либо без) с парасимпатическими агонистами — домперидон 10–30 мг за 30 минут до еды;
- *при диарее* — назначается комплексная терапия: антибиотики (доксциклин или метранидазол), ферментные препараты (панкреатин, фестал, креон), средства, воздействующие на моторику (лоперамид, имодиум, ломотил);
- *при атонии мочевого пузыря* — регулярная катетеризация мочевого пузыря, адrenomиметики; α 1-адреноблокаторы (доксазозин 1–2 мг 3 раза в день);
- *при нарушении системы регуляции потоотделения* — строгое соблюдение предписанной диеты, тщательный уход за ногами, антихолинергические препараты (имипрамин).

Для купирования болевого синдрома, парестезий и судорог используются простые анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты и нестероидные противовоспалительные препараты в различных комбинациях (табл. 2).

Таблица 2

Группы препаратов, рекомендуемые для купирования болевого синдрома у пациентов с СД

Препарат	Цель назначения	Механизм действия	Дозировка, способ применения	Примечание
Анальгетики: (+антигистаминные) амидопирин, анальгин	Купирование болевого синдрома	Жаропонижающее Противовоспалительное	0,25–0,5 × 3 р/сут per os	
Противосудорожные: карбамазепин, финлепсин, тегретол, дифенин	Купирование болевого синдрома	Механизм болеутоляющего действия не выяснен	400–600 мг/сут (max 800)	
Трициклические антидепрессанты: amitриптилин, имипрамин	Купирование болевого синдрома	Потенцирование серотонических анальгетических структур в ЦНС Подавление захвата норадреналина	50–150 мг/сут на ночь	Противопоказаны при глаукоме и атонии мочевого пузыря, не следует комбинировать с ингибиторами MAO

Препарат	Цель назначения	Механизм действия	Дозировка, способ применения	Примечание
Нестероидные противовоспалительные препараты: индометацин, метиндол, ибупрофен, ортофен	Купирование болевого синдрома (при незначительных болях)	Механизм болеутоляющего действия не выяснен	0,025–0,05 мг по 3 раза/сут, per os после еды	Диспептические явления, язвенно-эрозивное действие. Изжога, тошнота, рвота, метеоризм

3. Применение средств патогенетической терапии, к которым относятся следующие классы препаратов, представленные в таблице 3:

- ингибиторы альдозоредуктазы;
- витамины группы В;
- ингибиторы гликозилирования (аминогуанидин);
- препараты α -липоевой кислоты.

Таблица 3

Группы препаратов, используемые в качестве этиопатогенетической терапии автономной нейропатии у больных СД

Препарат	Цель назначения	Механизм действия	Дозировка, способ применения
Ингибиторы альдозоредуктазы: изодибут, сорбитинил, толрестат, поалпрестат	Профилактика и лечение суб- и клинических стадий ДН	Купируют болевой синдром. Блокируют альдозоредуктазу. Препятствуют накоплению сорбитола, снижению концентрации миоинозитола, Na-K-АТФазы и фосфоинозитида	1,5 г/сут (3–4 таб/сут)
Витамины группы В: тиамин (В1), бенфотиамин, пиридоксин	Профилактика и лечение всех стадий ДН. Купируют болевой синдром	Улучшение нейронального транспорта; в больших дозах улучшение метаболизма ГАМК и серотонина (анальгезирующий эффект). Пиридоксин и цианокобаламин поддерживают процессы миелинизации	<i>Бенфогамма</i> (150 мг бенфотиамин) — по 150 мг \times 3 р/сут <i>Мильгамма</i> (100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин) — по 1 др. \times 3 р/сут, 6 нед. (2–3 курса в год) (В6), цианокобаламин, (В12), бенфогамма, мильгамма

Препарат	Цель назначения	Механизм действия	Дозировка, способ применения
Ингибиторы гликозилирования: аминогуанидин	Лечение клинических стадий ДН	Предотвращает гликирование белков, нейропротективный и ангиопротективный эффект	
Препараты α -липоевой кислоты: тиоктацид, эспа-липон, берлитион	Профилактика и лечение всех стадий ДН. Эффективно купируют болевой синдром и парестезии	Многокомпонентное действие: – антиоксидантное; – нейропротективное; – увеличение чувствительности к инсулину; – улучшение утилизации глюкозы; – антигликозилирующий эффект	600 мг в/в 2–3 нед. 600–1800 мг/сут. per os 2–6 мес. (2 курса в год)

Производные α -липоевой (тиоктовой) кислоты, являясь коэнзимом основных ключевых ферментов многих энергетических систем, оказывают действие практически на все звенья патогенеза диабетической нейропатии:

- снижают активность оксидативного стресса;
- улучшают энергетический баланс, способствуя синтезу АТФ и миоинозитола;
- замедляют процессы гликирования белков и предотвращают образование конечных продуктов гликирования;
- улучшают эндоневральный кровоток;
- повышают чувствительность к инсулину и способствуют утилизации глюкозы тканями;
- способствуют нормализации липидного обмена.

Результат перечисленных эффектов производных α -липоевой кислоты — нейропротективный эффект, который приводит к восстановлению нервной проводимости, в том числе и вегетативной нервной системы, и всех видов чувствительности, что доказано многоцентровыми исследованиями ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), ALADIN II, ALADIN III, OPRIL, DEKAN (Deutsche Kardiale Automone Neuropathy).

Для оценки эффективности Тиоктацида при наличии автономной нейропатии у больных СД было проведено исследование DEKAN, в процессе которого наблюдались 73 пациента с признаками вегетативной кардиальной нейропатии. α -липоевая кислота назначалась в дозе 800 мг в сутки в течение 4 месяцев. В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Тиоктовая кислота стимулирует захват глюкозы мышечными клетками (рис. 1).

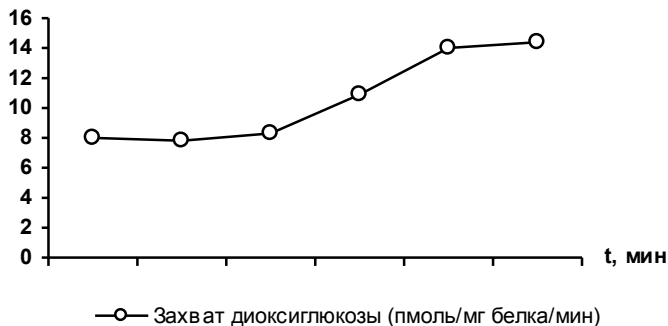


Рис. 1. Стимуляция захвата глюкозы мышечными клетками при применении тиоктацида

2. Доказана эффективность 4–7 месячной терапии для периферической и автономной нейропатии; достоверное изменение мощности спектра variability частоты сердечных сокращений после 2 и 4 месяцев пероральной терапии тиоктовой кислотой по 800 мг ежедневно (рис. 2).

3. Отмечено долговременное улучшение моторной и сенсорной проводимости нервов в нижних конечностях.

4. α -липоевая кислота имеет отличный профиль безопасности при длительном применении.

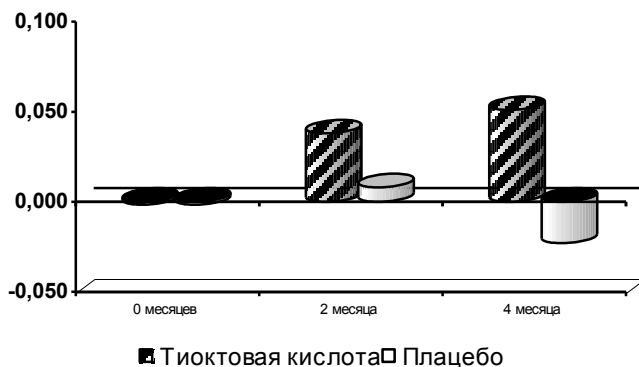


Рис. 2. Изменение мощности спектра variability частоты сердечных сокращений после 2 и 4 месяцев пероральной терапии тиоктовой кислотой

В настоящее время, с учетом полученного опыта, рекомендуется следующая схема назначения тиоктацида:

– первоначально производится назначение 600 мг тиоктацида 1 раз в сутки в течение 15–20 дней внутривенно капельно, медленно (в 100–250 мл изотонического солевого раствора);

- после окончания инициирующего курса назначается поддерживающая терапия — 600 мг орально 1 раз в сутки от 3 до 6 месяцев;
- альтернативная схема (для тех, кто не может провести инфузионную терапию): 3 недели по 1 таб. 3 раза в день (суточная доза 1800 мг), далее поддерживающая терапия по 1 таб. в сутки 2–3 мес.

Тиоктацид хорошо переносится пациентами как при внутривенном, так и при оральном способе приема препарата. При внутривенном введении возможны местные ощущения «чувства жара», ощущение тяжести по ходу вены.

При тяжелых формах диабетической полинейропатии может быть использован другой препарат из этой группы — Эспа-липон в дозе 600–900 мг в сутки внутривенно, капельно с физиологическим раствором в течение 2–4 недель, с дальнейшим курсом поддерживающей терапии таблетированными формами в дозе 400–600 мг в сутки.

Эффективность производного α -липоевой кислоты — Берлитиона® (этилендиаминовая соль α -липоевой кислоты) оценивалась в ходе клинического исследования. Рекомендуется для профилактики и лечения различных стадий диабетической полинейропатии. Курс лечения также предусматривает 2 этапа: первый — назначение 600 мг Берлитион® 300 ЕД внутривенно в течение 3 недель; второй — 600 мг Берлитион® 300 ЕД в сутки перорально на протяжении 3 месяцев.

Таким образом, применение производных α -липоевой кислоты в комплексном лечении автономной нейропатии у больных сахарным диабетом значительно улучшается качество жизни больных не только за счет ограничения симптоматики, но и за счет снижения риска гипогликемических реакций и риска внезапной смерти, улучшения степени компенсации СД.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Определение нейропатии.
2. Этиология развития АН.
3. Патогенез развития АН.
4. Лабораторно-инструментальные методы исследования ЩЖ.
5. Классификация АН.
6. Современные подходы в диагностике АН.
7. Принципы симптоматического лечения АН.
8. Этиопатогенетическая терапия АН.
9. Особенности лечения АН в зависимости от клинической формы.
10. Профилактика развития АН.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Балаболкин М.И. Диагностика и лечение диабетической полинейропатии // Новые возможности лечения полинейропатии: Тез. докл. науч. симпоз., Москва, 19 сент. 1996 г. / Российский эндокринологический научный центр РАМН. – М., 1996. – С. 1–4.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
4. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Метод. рекомендации / И.В. Гурьева, Е.Ю. Комелягина, И.В. Кузина. – М., 2000. – 23 с.
5. Williams G., Pickup C. Handbook of diabetes. – London, 1996. – 206 p.

Дополнительная

1. Мохорт Т.В., Ромейко Д.И. Диабетическая полинейропатия: Метод. руководство. – Мн., 2000. – 40 с.
2. Петровский Б.В. Вегетативная нервная система. 3-е изд. // БМЭ. – М., 1976. – Т. 4. – С. 60–81.
3. Adlerberth A.M., Rosengern A., Wilhelmsem L. Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 539–545.
4. Katouchkina A., Mokhort T., Romeiko D. Correlation diabetic neuropathy and bone mineral density of diabetic foot // The diabetic foot Third international symposium: Abstract-book, Noordwijkerhout, The Netherlands, 5–8 May. – 1999. – P. 29.
5. Prendergast J.J. Autonomic Dysfunction and Diabetic Autonomic Neuropathy – Detection, Prevention and Treatment / DiabetesWell, 2002. – 20 p.
6. Ward J.D. Improving Prognosis in Type 2 Diabetes / Diabetic neuropathy is in trouble // Diabetes Care. – March, 1999. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. B84–B88.

Учебное издание

**Шепелькевич Алла Петровна,
Забаровская Зоя Викторовна**

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А.П. Шепелькевич
Редактор Л.И. Жук
Компьютерный набор А.П. Шепелькевич
Компьютерная верстка Н.М. Федорцовой

Подписано в печать _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл.-печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж ____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение —

Белорусский государственный медицинский университет
ЛВ № 02330/0056970 от 01.04.2004; ЛП № 02330/0056679 от 29.03.2004.
220050, г. Минск, Ленинградская, 6.