

УДК 616-03+616.4+616.8-07

А. В. БИЛЬЧЕНКО¹, И. Г. ГУПАЛОВ²¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 16 Днепропетровского городского совета»/

Поражения нервной системы при сахарном диабете

Резюме

Одними из наиболее часто возникающих осложнений сахарного диабета являются поражения центральной и периферической нервной системы. У больных сахарным диабетом риск инсульта в 2,5 раза выше, чем у лиц без этой патологии. Попытки повлиять на функцию центральной нервной системы с помощью препаратов, обладающих «нейротропным» эффектом, в остром периоде инсульта не увенчались успехом, а в периоде восстановления после ишемического инсульта применение ипидакрин эффективно у больных с легкой и средней тяжестью пареза. Для выявления тяжести этих нарушений используются стандартные опросники: MMSE; Mini-Cog; MoCA; AD8; оценка повседневной активности IADL; оценка поведения NPI-Q.

Ключевые слова: ипидакрин, инсульт, сахарный диабет, периферическая полинейропатия, фармакотерапия

«...Оптимальное ведение больного с сахарным диабетом (СД) требует организованного системного подхода с вовлечением координированной команды профессионалов системы здравоохранения, приоритетом работы которых является ориентированная на больного система лечения высокого качества...» [1]. Такой подход к ведению больных с сахарным диабетом предложен в рекомендациях Американской диабетологической ассоциации (АДА) (2019) из-за многообразия возникающих осложнений, которые требуют предотвращения и лечения с привлечением различных специалистов.

Одними из наиболее часто возникающих осложнений СД являются поражения нервной системы. К числу ранних проявлений таких поражений, методов клинической оценки которых пока не существует, относится повышение порога болевой чувствительности, что приводит к увеличению частоты эпизодов «немой» ишемии, в том числе «немых» инфарктов миокарда.

В ходе прогрессирования СД поражается как центральная, так и периферическая нервная система (рис. 1).

Поскольку поражения периферической нервной системы относятся к микроваскулярным осложнениям, они, как правило, возникают несколько позже, чем макроваскулярные, наиболее грозным из которых является церебральный инсульт. У больных сахарным диабетом риск инсульта в 2,5 раза выше, чем у лиц без СД [2].

По данным когортных исследований, от 37 до 45 % пациентов, выживших после инсульта, имеют функциональные нарушения через 1 год после события. Более 30 % выживших после инсульта зависимы от посторонней помощи при выполнении одного или нескольких видов повседневной деятельности, таких как питание, одевание, купание, уборка, уход за собой, способность передвигаться. Ограничения в повседневной жизни связаны со сни-

жением её качества и потребностью в уходе дома или в домах престарелых [3]. Ожидается увеличение числа лиц, имеющих функциональную инвалидность после инсульта, вследствие старения населения, увеличения распространенности сахарного диабета и снижения смертности в остром периоде инсульта.

К сожалению, попытки повлиять на функцию центральной нервной системы с помощью препаратов, обладающих «нейротропным» эффектом, в остром периоде инсульта не увенчались успехом, вследствие чего эксперты АНА/ASA в рекомендациях по лечению инсульта в раннем периоде (2018) подчеркивают, что «...в настоящее время ни фармакологическое, ни не-фармакологическое лечение с целью нейропротекции не показало позитивного влияния на исходы у больных в остром периоде ишемического инсульта и, следовательно, нейропротективные препараты не рекомендованы» [4].

Иная ситуация в периоде восстановления после перенесенного ишемического инсульта. Применение ипидакрин в такой ситуации эффективно у больных с легкой и средней тяжестью пареза. Назначение ипидакрин данной группе больных способствовало более полному восстановлению двигательных, чувствительных и вегетативно-трофических нарушений, по сравнению с больными контрольной группы (рис. 2) [5].

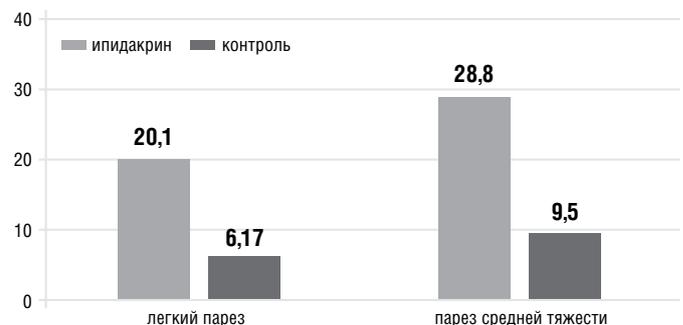


Рис. 2. Прирост суммарного балла по шкале Линдмарк в группах стандартной терапии и с добавлением к терапии ипидакрин у больных, перенесших инсульт, с легким парезом и парезом средней тяжести

Церебральный инсульт

Когнитивные нарушения

Периферическая полинейропатия

Рис. 1. Варианты поражения нервной системы при сахарном диабете

Большим с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения ипидакрин (Параплексин®) назначают по схеме: при стабилизации состояния по 1 мл 5 мг раствора 2 раза в сутки с 1-го по 3-й день, по 1 мл 15 мг раствора 2 раза в сутки с 4-го по 20-й день. Далее следует переход на таблетированную форму – 40 мг в сутки с 20-го по 80-й день. Применение препарата в острый период допустимо только после стабилизации состояния больного.

Более старые ингибиторы холинэстеразы воздействуют лишь на один из механизмов, обеспечивающих проведение возбуждения. Они уменьшают метаболизм ацетилхолинэстеразы только в холинергических синапсах, способствуют накоплению ацетилхолина в синаптической щели и увеличению его стимулирующих воздействий на постсинаптическую клетку.

В отличие от других ингибиторов холинэстеразы, ипидакрин (Параплексин®):

- стимулирует пресинаптическое нервное волокно, в результате чего увеличивается выброс ацетилхолина в синаптическую щель;
- уменьшает разрушение ацетилхолина ферментами, продлевая его эффект;
- может ингибировать, кроме ацетилхолинэстеразы, и другой фермент, разрушающий ацетилхолин – бутирилхолинэстеразу;
- повышает активность постсинаптической клетки.

Помимо нарушений двигательных функций, инсульт может приводить к когнитивным нарушениям, однако, только при поражении определенных структур головного мозга. Один из основных вопросов во взаимосвязи между инсультом и деменцией, возникающей после цереброваскулярного события, заключается в том, вызывает ли инсульт ухудшение когнитивной функции, способствует ли он данному ухудшению или просто акцентирует внимание врачей на проблеме, которая была у больного и до инсульта. Вопрос остается без ответа, но, несомненно, около трети выживших после инсульта обнаруживают значительную степень когнитивных нарушений в течение первых месяцев после события.

Принимать решение о диагностике когнитивных нарушений рекомендуется не ранее чем через 6 месяцев после инсульта, поскольку повторные тестирования через несколько недель после инсульта показывают значительное улучшение функций.

Однако, и без перенесенного инсульта у больных с СД 2-го типа часто выявляются когнитивные нарушения, которые чаще развиваются как сосудистая деменция вследствие болезни мелких сосудов, реже – в виде болезни Альцгеймера. Артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, а также гиподинамия определяют 50 % риска развития когнитивных нарушений и деменции в популяции [6].

Когнитивные дисфункции выявляются почти у половины пациентов с СД 2-го типа и связаны с нарушением памяти, психомоторной скорости, исполнительной функции, скорости обработки информации, сложной двигательной функции, беглости речи и внимания (рис. 3). Наиболее часто страдают память, психомоторная скорость и исполнительная функция [7].

Для оценки риска развития деменции у больных с сахарным диабетом разработана специальная шкала, использующая простые клинические критерии. Риск деменции у больных с СД 2-го типа оценивается по количеству баллов, от -1 до 19 [6].

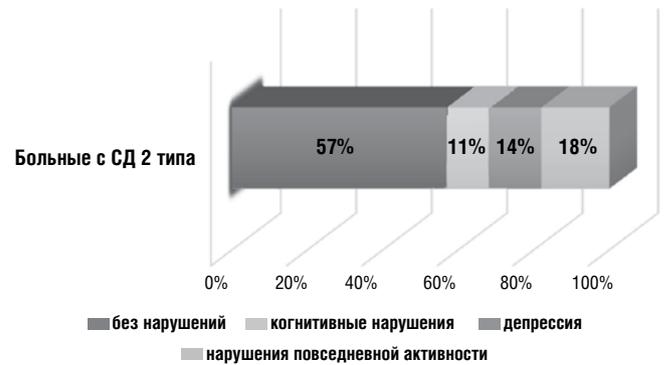


Рис. 3. Выявляемость нарушений когнитивных функций у больных сахарным диабетом

Выявление уже существующих нарушений когнитивных функций проводится на основании 10 ключевых признаков:

- потеря памяти;
- трудность выполнения знакомых заданий;
- проблемы с речью;
- дезориентация во времени и месте;
- сниженная способность рассуждать;
- проблемы с абстрактным мышлением;
- неуместные вещи в поведении;
- изменения в настроении или поведении;
- изменения в личности;
- потеря инициативы.

Для выявления этих нарушений используются стандартные опросники (в скобках указано время, необходимое для проведения оценки): MMSE (30 мин), Mini-Cog (3 мин), MoCA (10 мин), AD8 (2–3 мин), оценка повседневной активности IADL (10–15 мин), оценка поведения NPI-Q (5 мин) [8].

Выбор того или иного опросника определяется задачами, стоящими перед врачом, и временем, которое он может затратить на оценку когнитивных функций у больного с СД. Для скрининга чаще используется тест Mini-Cog, однако, он позволяет выявить только грубые нарушения когнитивных функций. Более глубокую оценку позволяет провести опросник MMSE. У больных, перенесших инсульт, для оценки когнитивных функций рекомендуется использовать Канадский опросник MoCA.

Для улучшения когнитивных функций рекомендовано применение ингибиторов холинэстеразы. Первым препаратом, для которого было зарегистрировано данное показание, является ипидакрин. При использовании ипидакрина (Параплексин®) любой положительный эффект (улучшение, временная стабилизация или снижение скорости прогрессирования) в целом отмечается примерно у 80 % пациентов, у 35–50 % пациентов после начала приема ИХЭ отмечается клинически значимое улучшение (оценка по опроснику MMSE увеличивается на 1–2 пункта) и у 12–20 % пациентов отмечается значительное «драматическое» улучшение с увеличением оценки по MMSE на 3 пункта и более (рис. 4).

Эффективность ИХЭ зависит от дозы препарата, до достижения определенной максимальной дозы, поэтому для получения максимального клинического эффекта рекомендуется повышать дозу до целевой. При этом дальнейшее повышение дозы не дает увеличения клинического эффекта, однако, увеличивает количе-

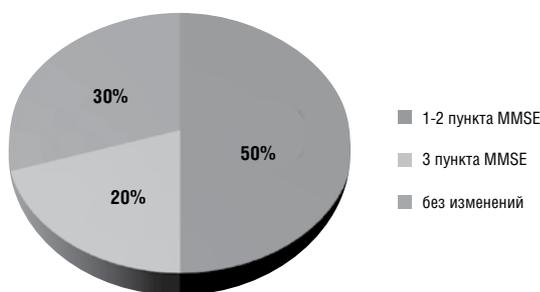


Рис. 4. Клиническая эффективность ингибиторов холинэстеразы у больных с когнитивными нарушениями (по изменению количества пунктов опросника MMSE после курса терапии)

ство побочных эффектов. Эффективность ИХЭ зависит не только от дозы, но и от длительности терапии, что было показано в продолжительных исследованиях, длительностью до 5 лет.

У больных с деменцией ипидакрин (Параплексин®) применяется перорально по 10 мг 2 раза в сутки с повышением дозы в течение 4 недель до 40 мг 2 раза в сутки или по 20 мг 3 раза в сутки длительностью от 3 месяцев до 1 года. Возможна курсовая терапия по 3–6 месяцев с перерывами 1–2 месяца.

Более эффективной является комбинированная терапия – прием ингибитора холинэстеразы и когнитивные тренировки. Британские Рекомендации института NICE по поддержке людей с деменцией подчеркивают, что когнитивно-стимулирующая терапия, наряду с обычной терапией для людей с деменцией от легкой до умеренной степени, является более эффективной, чем обычное лечение [9].

Таблица 1. Классификация АДА (2017) нейропатии у больных с сахарным диабетом

А. Диффузная нейропатия
Дистальная симметричная полинейропатия
<ul style="list-style-type: none"> Первичная нейропатия мелких волокон Первичная нейропатия крупных волокон Смешанная нейропатия
Сердечно-сосудистая
<ul style="list-style-type: none"> Снижение вариабельности сердечного ритма Тахикардия в покое Ортостатическая гипотензия Внезапная смерть (аритмическая)
Желудочно-кишечная
<ul style="list-style-type: none"> Диабетический гастропарез Диабетическая энтеропатия (диарея) Гипомоторика кишечника (запор)
Урогенитальная
<ul style="list-style-type: none"> Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь) Эректильная дисфункция Женская сексуальная дисфункция
Судомоторная дисфункция
<ul style="list-style-type: none"> Дистальный гипогидроз/агидроз Повышенное слюновыделение
Нечувствительность к гипогликемии
Аномальная функция сосочков языка
В. Мононейропатия
С. Радиклопатия

Одним из осложнений, вызванных микроваскулярными поражениями, является полинейропатия. Основные варианты нейропатии были суммированы в классификации АДА (2017) [10] (табл. 1).

Стандарты ведения больных с сахарным диабетом включают также обследование на наличие полинейропатии. Все больные с СД 1-го типа длительностью более 5 лет и все больные с СД 2-го типа должны обследоваться, как минимум, ежегодно, на наличие диабетической полинейропатии на основании опроса и простых тестов.

Симптомы диабетической полинейропатии (ДПН) варьируют в зависимости от класса вовлеченных сенсорных волокон. Наиболее частые ранние симптомы обусловлены вовлечением мелких волокон и проявляются болью и дизэстезией (неприятными ощущениями при давлении). Вовлечение более крупных волокон сопровождается снижением защитной чувствительности и отражает наличие дистальной сенсорно-моторной полинейропатии, которая в дальнейшем приводит к появлению язв стоп [11].

Сбор анамнеза у больного с СД должен включать выявление наличия микроваскулярных осложнений: ретинопатии, нефропатии, нейропатии, нарушения чувствительности и трофики ног, сексуальной дисфункции и пареза желудка. При физикальном обследовании больного необходимо проводить обследование стоп, оценку пульса на *a. dorsalis pedis* и *a. posterior tibialis*, а также оценку ахиллова рефлекса и чувствительности, в том числе вибрационной. Для оценки функции мелких волокон используется укол специальной иглой и проверка температурной чувствительности, для оценки функции больших нервных волокон используется вибрационный тест; протективная чувствительность оценивается тестом с использованием 10-граммовой монеты. Необходимость проведения специфических нейрофизиологических тестов возникает редко, только в случае атипичной клинической картины и сложности постановки диагноза.

Проведение тестов дает информацию не только для постановки диагноза, но и для оценки прогноза развития поражения стоп.

Диагноз ДПН устанавливается путем исключения других причин полинейропатии, включая токсическую (алкогольную), воздействие нейротоксических препаратов (химиотерапия), дефицит витамина B_{12} , гипотиреозидизм, заболевания почек, онкологические заболевания (множественная миелома, бронхогенная карцинома), ВИЧ-инфекцию, хроническую воспалительную демиелинизирующую нейропатию, наследственные нейропатии и васкулиты.

Одобреными препаратами для лечения периферической полинейропатии в Северной Америке и Европе являются прегабалин и дулоксетин (табл. 2).

Рекомендованный ранее amitriptilin, как препарат первого выбора при лечении периферической полинейропатии, не рекомендован из-за проблем с безопасностью. Трициклические антидепрессанты, включая amitriptilin, не имеют зарегистрированного показателя для устранения боли при периферической полинейропатии. Эти препараты могут рассматриваться у отдельных больных, однако их применение требует большой осторожности ввиду серьезных побочных эффектов [10].

Также в ряде стран в стандарты фармакотерапии полинейропатии включен ипидакрин [12]. Ипидакрин (Параплексин®) применяется при остром процессе по 1–2 мл 5 мг или 1 мл 15 мг раствора в сутки в течение 10–15 дней. Далее показан переход

Таблиця 2. Фармакотерапія периферическої полінейропатії [1, 12]

Група	Препараты	Дозирование
Антиконвульсанты	Прегабалин	Начальная 25–75 мг 1–3 раза в сутки Эффективная 300–600 мг в сутки
	Габапентин	Начальная 100–300 мг 1–3 раза в сутки Эффективная 900–3600 мг в сутки
Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина	Дулоксетин	Начальная 20–30 мг в сутки Эффективная 60–120 мг в сутки
Ингибиторы холинэстеразы	Ипидакрин	10–20 мг 1–3 раза в сутки Курс – 1–2 месяца

на таблетированную форму – по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом от 1 месяца. При хроническом процессе назначают таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 месяцев. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают с инъекций 15 мг раствора 2 мл в сутки 1–2 раза, длительностью 10 дней.

Ипидакрин также уменьшает урогенитальные проявления периферической полинейропатии, в частности, доказано улучшение эректильной функции при использовании этого препарата [13]. На фоне сексуальной активности происходит повышение уровня ацетилхолина, и этот нейромедиатор выполняет одну из важнейших нейрорегуляторных функций, влияющих на сексуальное поведение и функционирование. Ингибиторы холинэстеразы (которые продлевают действие ацетилхолина) целесообразно использовать для улучшения всех компонентов нейрорегуляторных процессов, обеспечивающих сексуальную активность [14].

Опиоидные анальгетики, включая тапентадол и трамадол, не рекомендованы для устранения боли при периферической полинейропатии – ни как препараты первого, ни как препараты второго ряда, ввиду побочных эффектов, включая зависимость [10].

Лечение больных сахарным диабетом по-разному влияет на развитие поражений нервной системы. Стандарты АДА (2019) для большинства больных предлагают целевой уровень HbA1c <7%. Более жесткий контроль гликемии не уменьшает количества инсультов, когнитивных нарушений, однако, существенно снижает частоту периферической нейропатии у больных с СД 1-го типа и незначительно уменьшает ее у больных с СД 2-го типа. Для предупреждения инсультов у больных с СД 2-го типа гораздо важнее то, какие препараты используются для контроля гликемии. Именно с целью снижения количества инсультов и других сердечно-сосудистых катастроф предпочтение следует отдавать ГЛП-1 (агонистам глюкагоноподобного пептида-1) и НЗКТГ-2 (ингибиторам глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа), в добавление к метформину, и по-возможности избегать применения препаратов сульфонилмочевины [1].

Контроль артериального давления является наиболее эффективным инструментом для уменьшения количества церебральных инсультов у больных с СД. Кроме того, контроль АД на протяжении длительного периода позволяет уменьшить когнитивные нарушения в пожилом возрасте, но не влияет на развитие периферичес-

кой полинейропатии. Рекомендуется целевой уровень «офисного» систолического АД 120–130 мм рт. ст. и диастолического АД – менее 80 мм рт. ст. [15]. При этом крайне важно контролировать ночное АД, для чего, возможно, переносить прием одного из антигипертензивных препаратов на вечернее время.

Применение статинов эффективно уменьшает количество церебральных инсультов, но не влияет на развитие когнитивных нарушений и не предотвращает развитие периферической полинейропатии.

Таким образом, ведение больного сахарным диабетом в соответствии с современными стандартами позволяет значительно уменьшить риск развития церебральных инсультов и когнитивных нарушений, однако, мало влияет на предотвращение периферической полинейропатии, которая, как правило, требует специфической терапии.

Предпочтение следует отдавать ипидакрину (Параплексин®), который используется для восстановления после инсульта, улучшения когнитивных функций и терапии периферической полинейропатии. Ипидакрин (Параплексин®) обладает уникальным двойным механизмом действия – блокирует калиевые каналы и ингибирует холинэстеразу, тем самым действует на все звенья в цепи процессов, обеспечивающих проведение возбуждения, восстанавливает и стимулирует проведение импульса в центральной и периферической нервной системе, ускоряет процессы нейропластичности. Ипидакрин (Параплексин®) имеет высокий уровень безопасности и хорошую переносимость.

Дополнительная информация. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

- Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (Supplement 1). – P. S7–S12. DOI: 10.2337/dc19-S001
- Chen R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes / R. Chen, B. Ovbigele, W. Feng // Am. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 351 (4). – P. 380–6. DOI: 10.1016/j.ajms.2016.01.011.
- Multiple Chronic Conditions and Functional Outcome after Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Jiang, L. B. Morgenstern, C. T. Cigolle [et al.] // Neuroepidemiology. – 2019. – Vol. 20. – P. 1–9.
- On behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol. 49. – P. e46–e110.
- Катунина Е. А. Применение ипидакрин в восстановительном периоде ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Е. А. Катунина // ПМЖ. – 2019. – № 11. – URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Primenenie_ipidakrina_v_vosstanovitelnom_periode_ishemicheskogo_insulyta_1/
- Van Duinkerken E. Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span / E. van Duinkerken, C. M. Ryan // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 5. – P. 134.
- Hye-Geum Kim Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus / Hye-Geum Kim // Yeungnam Univ J. Med. – 2019. – Vol. 36 (3). – P. 183–191.
- James E. Galvin. NINCDS-ADRDA Practical Guidelines for the Recognition and Diagnosis of Dementia / James E. Galvin, Carl H. Sadowsky // J. Am. Board. Fam. Med. – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 367–382.
- Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK) / British Psychological Society, 2007.
- Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, A. J. M. Boulton, E. L. Feldman [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – P. 136–154.

11. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Classification and Diagnosis of Diabetes: Complications and Foot Care // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, Suppl. 1
12. Консенсус по ведению больных с диабетической нейропатией в общей врачебной практике, утвержденный Советом экспертов 8 апреля 2017.
13. Bykov V. N. Pharmaceutical Compositions Containing Ipidacrine And Use Thereof

- To Treat Potency Disorders And Other Sexual Activity Disorders / EP 2 886 119 A1, WO 2014/031034 (27.02.2014 Gazette 2014/09)
14. Mitsushima D. Sex steroids and acetylcholine release in the hippocampus / D. Mitsushima // *Vitam Horm.* – 2010. – Vol. 82. – P. 263–277.
15. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.

Резюме

Ураження нервової системи при цукровому діабеті

О. В. Більченко¹, І. Г. Гупалов²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна
²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 16 Дніпровської міської ради»

Одним з ускладнень цукрового діабету, що виникає найчастіше, є ураження центральної і периферійної нервової системи. У хворих на цукровий діабет ризик інсульту в 2,5 рази вищий, ніж в осіб без цієї патології. Спроби вплинути на функцію центральної нервової системи за допомогою препаратів, що мають «нейротропний» ефект, у гострому періоді інсульту не увінчалися успіхом, а в періоді відновлення після ішемічного інсульту застосування іпідакрину виявилось ефективним у хворих з легким та середньотяжким парезом. Для виявлення цих порушень використовуються стандартні опитувальники: MMSE; Mini-Cog; MoCA; AD8; оцінка повсякденної активності IADL; оцінка поведінки NPI-Q.

Ключові слова: іпідакрин, інсульт, цукровий діабет, периферійна полінейропатія, фармакотерапія

Summary

Strain of the nervous system in case of cerebral diabetes

O. V. Bilchenko¹, I. G. Gupalov²

¹Kharkiv Medical Academy of Higher Education, Kharkiv, Ukraine
²Municipal Non-profit Enterprise «City Clinical Hospital № 16 of Dnieper City Council»

One of the acceleration of cerebral diabetes, which is the most important, the most central and peripheral nervous system. In ailments for tsukrovia diabetes mellitus insult, 2.5 times higher, less in particular without pathological pathology. Try to interfere with the function of the central nervous system for ancillary drugs, but they could not have a "neurotropic" effect, they didn't succeed at the state-run period, and in the period of time they had a better period of time. For the appearance of such a shortage, the standard standard wiring boxes are: Victorized: MMSE; Mini-cog; MoCA; AD8; Assessment of IADL Increased Activity; Assessment of behavior NPI-Q.

Key words: ipidacrine, stroke, diabetes mellitus, peripheral polyneuropathy, pharmacotherapy