

Коррекция метаболических нарушений у больных сахарным диабетом в лечении дистальной полинейропатии

А.Н.Бегма, И.В.Бегма
Федеральное бюро медико-социальной
экспертизы, Москва

Сахарный диабет 2 типа является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. При выраженном снижении сывороточного уровня калия развивается периферическая полинейропатия, признаком которой служат парестезии. Диабетическая нейропатия не только наиболее часто встречающееся позднее осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного, но и серьезный фактор риска развития других поздних осложнений этого заболевания, и прежде всего, синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии и нефропатии.

Широкий спектр воздействия на метаболические процессы на клеточном уровне позволяет ионам калия и магния воздействовать комплексно, регулируя и уравнивая процессы жизнедеятельности, энергетического обмена, клеточного дыхания, уменьшая проявления диабетической полинейропатии (ДПН). В данной статье рассмотрены вопросы терапии ДПН с использованием препарата Калия и магния аспарагинат Берлин-Хеми/А.Менарини.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы, гипокалиемия, гипомagneмия.

Correction of metabolic disturbances in patients with diabetes mellitus during treatment of distal polyneuropathy

A.N.Begma, I.V.Begma
Federal Bureau of Medico-Social Expertise,
Moscow

Diabetes mellitus type 2 is a one of main causes of early disability and death in patients of able-bodied age. Distal polyneuropathy develops at markedly decreased serum potassium level. Diabetic polyneuropathy not even most frequent late complication of diabetes with decreasing quality of life but also severe risk factor for development of diabetic foot syndrome, dia-

betic retinopathy and nephropathy. Complex positive influence of potassium and magnesium ions may decrease of diabetic polyneuropathy signs and symptoms. In this article treatment of diabetic polyneuropathy with medication containing potassium aspartate and magnesium aspartate are discussed.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetic foot syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) в настоящее время является наиболее распространенным эндокринным заболеванием. По данным статистических исследований, им страдают около 4% населения (Государственный регистр сахарного диабета). В России число лиц с нарушением углеводного обмена приближается к 8 млн человек. Наряду со столь высокой распространенностью, СД 2 типа является и одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. Данная категория пациентов имеет высокий риск ампутации нижних конечностей при гангрене, развившейся на фоне артериальной и венозной недостаточности. Наиболее частой причиной среди соматических заболеваний, приводящих к поражению периферической нервной системы, является диабетическая нейропатия, встречается в 20–40% случаев. Социально-экономическую значимость проблемы диабетической нейропатии трудно переоценить, поскольку сахарный диабет – одно из самых распространенных заболеваний современности. По оценкам ВОЗ, более 180 млн человек в мире больны диабетом, и к 2030 г. эта цифра может более чем удвоиться. Полинейропатии характеризуются диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов, и занимают ведущее место среди неврологических осложнений соматических заболеваний. Как правило, клинические симптомы развиваются спустя 5–10 лет от начала основного заболевания, считается, что не менее чем у 10% пациентов сахарный диабет и верифицируется только после манифестации нейропатии. К факторам риска развития полинейропатии у больных диабетом относят длительность самого заболевания, уровень и значительные колебания HbA_{1c} (гликозилированный гемоглобин является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60–90 дней) в крови, дислипидемию, высокий индекс массы тела, альбуминурию, артериальную гипертензию и курение.

Необходимо помнить, что ключевая роль в патогенезе нейропатии принадлежит хронической гипергликемии, которая является пусковым механизмом каскада биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервного волокна. Помимо этого, определенный вклад в развитие ДПН вносит гипогликемия. Данные ряда исследований показывают, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии могут быть ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга.

Ряд авторов выделяет несколько теорий патогенетических механизмов развития нейропатии, среди которых: повышение внутриклеточной осмолярности, как следствие накопления сорбитола и образующейся из него фруктозы, не способных преодо-

Сведения об авторах:

Бегма Андрей Николаевич – к.м.н., хирург высшей категории.

Бегма Инна Валерьевна – эндокринолог высшей категории, зав. отделением эндокринологии ФГУ ФБ МСЭ.

левать клеточную оболочку, тем самым повреждая клетку; нарушение деятельности K^+/Na^+ насоса; нарушение трофики нерва и др. Нарушение обмена K^+ приводит к изменению возбудимости нервов и мышц. Активный ионный транспорт поддерживает высокий градиент K^+ через плазменную мембрану. Отдельно рассматривают гипокалиемию, не связанную с потерями калия, а обусловленную его перемещением из плазмы крови и внеклеточного пространства внутрь клеток. Снижение сывороточного уровня калия, индуцированное избытком инсулина, секретировавшегося в ответ на гипергликемию или при введении его препаратов, нередко наблюдают у больных сахарным диабетом. Считается, что улучшение контроля гликемии предотвращает прогрессирование ДПН, хотя не приводит к ее обратному развитию. При выраженном снижении сывороточного уровня калия развивается периферическая полинейропатия, признаком которой служат парестезии. Диабетическая нейропатия не только наиболее часто встречающееся позднее осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного, но и серьезный фактор риска развития других поздних осложнений этого заболевания, и прежде всего, синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии и нефропатии.

Интерес к применению препаратов калия и магния в лечении больных возродился в последние годы. Широкое использование так называемой поляризующей смеси (точнее, реполяризующей: глюкоза + инсулин + калий + магний), предложенной еще Н.Laborit, основано на эффекте переключения метаболизма гипоксически поврежденного миокарда с неэкономичного окисления свободных жирных кислот на энергетически более выгодную в условиях гипоксии глюкозу. Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. В частности, от наличия достаточного количества магния в организме зависит нормальное функционирование рибосом и связывание с ними информационной РНК – ключевой механизм биосинтеза белка. Кроме того, магний, вступая в обратимые хелатоподобные связи со многими органическими веществами, обеспечивает возможность метаболизма около 300 ферментов: креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, K^+-Na^+-ATP -азы, $Ca-ATP$ -азы, ATP -синтетазы. Особо важна роль магния в процессах мембранного транспорта, где он является естественным антагонистом кальция. Магний способствует торможению сократительной активности гладкой и поперечной мускулатуры за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. Известно, что магний способствует нормализации внутриклеточного содержания калия и кальция и тем самым снижает тонус сосудов, предотвращает некроз клеток и их электрическую нестабильность, причем магний конкурирует с кальцием на одном и том же канале клеточной мембраны сократительного аппарата. Важнейшая роль магния состоит в том, что он служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям.

Интересно, что магниевый дефицит уменьшал чувствительность инсулина, а при устранении магниевых дефицита во время 4-недельного периода

исследования улучшалась утилизация глюкозы в тканях у пожилых людей с диабетом. У пациентов с диабетом 2 типа пероральный прием магния во время 16-недельного периода исследования улучшал чувствительность инсулина в тканях. Высказано предположение, что гипомагниемия может изменять транспорт глюкозы в клетку и снижать чувствительность клеточных рецепторов к инсулину. Гипомагниемия часто присутствует у больных сахарным диабетом, однако нет точного разъяснения механизма развития последствий дефицита магния при сахарном диабете. С другой стороны, замечено, что несоответствующий метаболический контроль может привести к уменьшению в крови концентрации магния, вызывая гипомагниемия, которая в свою очередь может непосредственно вызывать микро- и макрососудистые осложнения, ретинопатию и нейропатию, то есть недостаток магния приводит к более раннему развитию осложнений сахарного диабета. В экспериментах на животных длительный дефицит магния вызвал истощение и гибель β -клеток поджелудочной железы. Родригес-Моран и Герреро-Ромеро предположили что гипомагниемия может быть связана с высоким риском развития язв на стопах у больных с сахарным диабетом. Действительно, они чаще наблюдали гипомагниемия среди своих пациентов с язвами диабетической стопы по сравнению с пациентами без язвенных поражений (93,9% – пациенты с язвами диабетической стопы по сравнению с 73,1% пациентами без язв).

Учитывая прогрессирующий характер заболевания, весьма актуальной является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии. При нарушениях, приводящих к снижению качества жизни пациента, наряду с базовыми антидиабетическими препаратами, рекомендуют применять также специфическое лечение поражённых нервных волокон и сосудов микроциркуляторного русла.

Много лет раствор магнезии использовался для быстрого снижения артериального давления, улучшения течения острого инфаркта миокарда. В настоящее время появились новые, хорошо очищенные от примесей формы препаратов для парентерального введения. Клинические эффекты магния с высокой и умеренной степенью достоверности, согласно международным критериям, следующие: антиаритмический; антиишемический; снижение артериального и внутричерепного давления; спазмолитический; противосудорожный; диуретический; седативный; снотворный; наркотический.

Большой интерес вызывает использование в комплексном лечении нейропатии у больных СД препарата Калия и магния аспарагинат Берлин Хеми /А. Менарини далее – КМА. И.Н.Иежица в 2008 г. представил результаты исследования, в котором провел сравнительную оценку скорости компенсации дефицита Mg^{2+} различными органическими и неорганическими солями Mg^{2+} . В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита Mg^{2+} в эритроцитах исследуемые соли были ранжированы в следующем порядке: аспарагинат > цитрат > нитрат > оротат > лактат > тиосульфат > сукцинат > гидрофосфат > оксид > сульфат = карбонат > силикат. Таким образом, аспарагиновая кислота оказалась наиболее эффективной солью для компенсации дефицита Mg^{2+} .

В экспериментальных исследованиях было показано, что препарат КМА регулирует метаболические

процессы, способствует восстановлению электролитного баланса, участвует как в проведении импульсов по нервным волокнам, так и в их синаптической передаче, в осуществлении мышечных сокращений, поддержании нормальной сердечной деятельности. Участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, в регуляции проницаемости мембран, в процессах нервно-мышечной возбудимости. Это приводит к повышению энергетического статуса клеток и интенсификации их метаболизма. Препарат КМА не содержит глюкозы, однако способствует быстрому проникновению калия и магния в клетки для восстановления дефицита этих электролитов, так как содержит аспарагиновую кислоту, улучшающую транспорт калия и магния внутрь клетки. Кроме того, раствор КМА содержит ксилитол, способствующий удержанию калия и магния внутри клетки и являющийся источником энергии. Следует отметить, что содержание калия и магния в данном препарате находится в оптимальном соотношении 2:1, что позволяет считать КМА уникальным, наиболее сбалансированным и безопасным полиионным раствором, у которого нет аналогов в России.

Раствор КМА выпускается во флаконах, содержащих по 250 и 500 мл препарата, то есть его удобно применять, в том числе и у пациентов с ограниченными возможностями инфузионной нагрузки. Препарат КМА удачно расфасован так, что при стремлении ограничить инфузионную нагрузку больного можно выбрать малые флаконы этого средства по 250 мл раствора. Отсутствие побочных реакций и противопоказаний к использованию делает раствор КМА надежным инструментом метаболического воздействия на нейрон, предполагает ускоренное заживление. Препарат обладает антиаритмическим эффектом, умеренным гипотензивным и реологическим действием.

В нашей клинике раствор КМА используется в комплексном лечении больных СД, страдающих поражением нижних конечностей. Задачей планируемого исследования было обобщение, анализ, дальнейшее изучение и теоретическое обоснование показаний к применению данного препарата.

Проведено исследование в 2-х группах пациентов по 30 человек, страдающих диабетической дистальной полинейропатией (таблица). Всем больным были проведены следующие обследования:

1. Уровень компенсации углеводного обмена определялся по содержанию среднесуточного уровня сахара крови (измерение уровня сахара крови по стандартной методике 6 раз в сутки) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c});
2. Состояние липидного спектра сыворотки крови с помощью определения общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности;
3. Состояние периферического артериального кровотока оценивалось по данным ультразвуковой доплерографии с подсчетом лодыжечно-плечевого индекса. В исследование не включались пациенты с уровнем ЛПИ $>0,90$.
4. Оценка степени периферической нейропатии методом подсчета НДС (нейропатический дисфункциональный счет).

При этом вибрационная чувствительность определялась с помощью градуированного камертона в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1 пальца). Тактильная чувствительность определялась с помощью стандартизированного 10-граммового монофиламент. Температурную чувствительность исследовали стандартным цилинд-

КМА

Берлин-Хеми

(калия и магния аспарагинат)

Есть



– нет аритмии!



ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛА

для максимально эффективного
лечения и профилактики аритмий

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Характеристика пациентов		
Параметры	1-я группа (с КМА)	2-я группа (без КМА)
СД 1 тип	4	6
СД 2 тип (инсулинпотребный/ССП)	25	24
Муж/жен	11/18	7/23
Средний возраст (годы)	62,1	63,7
Длительность диабета (годы)	10,8	11,3
Гликемия натощак (ммоль/л)	9,6	10,1
Гликемия после еды (ммоль/л)	12,2	11,9
Средний показатель НДС до лечения (баллы)	21,5	22,5
Средний показатель НДС после лечения (баллы)	14,5	20,5
HbA _{1c} (ср) %	8,7	8,3

ром тип-терм. Изменение болевой чувствительности определяли при помощи иглы. Сухожильные коленный и ахиллов рефлексы определялись при помощи неврологического молоточка. В исследование включались пациенты со значением НДС от 14 баллов и выше, то есть с выраженной нейропатией. Длительность сахарного диабета у исследуемых пациентов была не менее 7 лет.

Схема приема препарата была следующей: Калия и магния аспарагинат Берлин Хеми/А.Менарини по 250 мл внутривенно капельно – 14 дней.

Первая группа больных получала внутривенные капельные инфузии препарата КМА наряду с общепринятым лечением осложнений СД. Вторая (контрольная) группа не получала лечения КМА. Всем пациентам основной и контрольной группы проводился комплекс физической нагрузки (дозированная ходьба), рекомендуемый при диабетической полинейропатии.

Аллергической реакции на вводимый препарат не отмечено. У одного пациента наблюдались диспепсические явления в виде тошноты и сухости во рту. Один пациент после 6-й инфузии отказался от дальнейшего лечения.

При оценке нейропатии по шкале НДС в 1-й группе количество баллов к концу лечения снизилось на 7, а во 2-й группе – на 2 балла. Значительные снизились болевые ощущения в голенях и стопах. Значительный положительный эффект от проводимого лечения наблюдался у пациентов с выраженной

нейропатией на фоне высокой гликемии. Менее выраженный эффект наблюдался – у пациентов с длительным стажем диабета.

Таким образом, можно утверждать, что комплексное лечение дистальной полинейропатии у больных с СД, включающее препарат калия и магния – КМА Берлин-Хеми/А.Менарини уменьшает проявления нейропатии.

Выводы

1. Комплексная терапия с использованием раствора Калия и магния аспарагината Берлин Хеми/А.Менарини не только восполняет дефицит ионов калия и магния, но и уменьшает симптомы дистальной полинейропатии у больных СД.
2. Терапия ДПН должна проводиться параллельно с компенсацией нарушений углеводного обмена сразу по установлении диагноза диабетической полинейропатии.
3. Препарат КМА является оптимальной комбинацией солей калия и магния и для лечения больных с дистальной полинейропатией при СД, так как является наиболее сбалансированным полиионным раствором в России, потому что содержит идеальное соотношение Калия и Магния 2:1.
4. Раствор КМА содержит аспарагиновую кислоту, улучшающую транспорт Калия и Магния в клетку, а также данный препарат содержит ксилит, который способствует удержанию Калия и Магния в клетке.

Информация о препарате

КАЛИЯ И МАГНИЯ АСПАРАГИНАТ (Берлин-Хеми/Менарини Групп, Германия)
Калия гидроксид 3,854 г, Магния оксид 1,116 г
Раствор для инфузий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, влияющее на метаболические процессы. Препарат, восполняющий дефицит ионов калия и магния в организме.

Аспарагинат переносит ионы K⁺ и Mg²⁺ и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство. Поступая в клетки, аспарагинат включается в процессы метаболизма.

Улучшает обмен веществ в миокарде, повышает переносимость сердечных гликозидов. Обладает антиаритмической активностью.

ПОКАЗАНИЯ

Гипокалиемия; инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии); сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); нарушения сердечного ритма, в том числе при аритмии, вызванные передозировкой сердечных гликозидов (в составе комбинированной терапии); гипомagneмия (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен только для в/в введения.

Доза подбирается индивидуально, в зависимости от показаний. Средняя рекомендуемая суточная доза составляет 1–2 в/в вливания по 500 мл ин-

фузионного раствора. Скорость введения – 15–45 капель/мин в зависимости от индивидуальной переносимости.

За неделю до кардиохирургического вмешательства и в течение недели после операции на сердце вводят по 500 мл препарата в сутки.

Для в/в инфузии можно использовать только прозрачные растворы в неповрежденных флаконах. После вскрытия флакона раствор следует использовать сразу.

Если при смешивании с другими инъекционными или инфузионными растворами появляется помутнение или опалесценция, то такие смеси использовать нельзя.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая и хроническая почечная недостаточность; гиперкалиемия; гипермагнемия; недостаточность коры надпочечников; шок; А-V блокада; тяжелая миастения; дегидратация; повышенная чувствительность к ксилиту.

Разделы: Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература

1. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром диабетической стопы. М.: 2000; 40.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение. М.: 1998.
3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М: «Боргес», 2007; 198.
4. Бегма А. Н. Бегма И. В. Современные взгляды на метаболическую терапию диабетической полинейропатии. Фарматека. 2005; 12.
5. Бегма А.Н., Бегма И.В. Комплексное лечение язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы. Фарматека. 2004; 19–20.
6. Городецкий В. В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Метод. рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2002; 36.
7. Семиголовский Н.Ю. Поляризирующая смесь и 7. Калий-магний аспарагинат в терапии кардиологических больных. Трудный пациент. 2006; 8.
7. Верещагина Г.С., Касатова Т.Б., Малышева Н.В., Постникова С.Л. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2007; 20.
8. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? Antioxid Redox Signal. 2005;7 (7–8): 1032–9.
9. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review. Magnesium & Trace Elements. 1991; 10: 167–171.
10. Dipalma J.R. Magnesium replacement therapy. Amer. Pharm. Pract. 1990; 11: 173–176.
11. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review. J. Clin. Chem. & Clin. Biochem. 1998; 18: 257–270.
12. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care. 2003; 26 (4): 1147–52.
13. Lima M.L., Cruz T., Pousada J.C., Rodrigues L.E., Barbosa K., Cangucu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998; 21 (5): 682–6.