

THE ROLE OF THE LARGE RAPHE NUCLEUS AT THE HEART ARRHYTHMIA DURING THE ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA

E.V. Prokopenko, Y.I. Pivovarov.

(Irkutsk State Medical University)

It is shown the involvement role of one serotonergic structures in the brain trunk at the heart arrhythmia development during the acute myocardial ischemia.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Кривонкин К.Ю. Роль серотонина и его рецепторов в генезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 1992. – №11-12. – С.5-9.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М.: Медицина, 1978. – 294с.
3. Лебедев С.А. Влияние гиперактивности симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга на ритмическую деятельность сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1984.
4. Меерсон Ф.З., Скибицкий В.В. Сравнительная антиаритмическая эффективность активаторов стресс-лимитирующих систем организма у больных с нарушениями ритма сердца // Кардиология. – 1992. – №4. – С.25-29.
5. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и проблема от сердечных аритмий // Кардиология. – 1987. – №7. – С.5-11.
6. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы организма и проблема защиты от сердечных аритмий // Оренбург, 1986. – 55с.
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам // М.: Медицина, 1988. – 256с.
8. Метелица Т.В. Серотонин. Его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин // Кардиология. – 1988. – Т.29, №9. – С.120-125.
9. Михайлова С.Д., Косицкий Г.И., Семушкина Т.М. Роль нейрогенных механизмов в развитии ишемической фибрилляции сердца // В кн.: Вопросы регуляции дыхания и кровообращения. – 1985. – С.73-76.
10. Нервная регуляция деятельности сердца // Сборник научных работ под ред. В.М. Покровского – Краснодар, 1981. – 195с.
11. Пивоваров Ю.И. Центрогенный генераторный механизм сердечных аритмий: Дисс. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 1994. – 220с.
12. Dampney R.A.L. Functional Organization of Central Pathways Regulating the Cardiovascular System // Phys. Reviews. – 1994. – Vol.74, N.2. – P.323-359.

© ШПРАХ В.В., НЕФЕДОВА Е.В., БРОВИНА Ф.Я., ВЕРХОЗИН И.А., СОКОЛОВА Т.И. –
УДК 616.833-002-031.14-008.64:616-08

ТИОКТАЦИД В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В.В. Шпрах, Е.В. Нефедова, Ф.Я. Бровина, И.А. Верхозин, Т.И. Соколова.

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – член-корр. РАМН А.А. Дзизинский, кафедра невропатологии и нейрохирургии, зав. – проф. В.В. Шпрах, Иркутский областной эндокринологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Ф.Я. Бровина)

Резюме. Проведено исследование клинической эффективности тиоктовой кислоты у 10 больных с диабетической полинейропатией (ДПН): 4 – были инсулинзависимым (I тип) и 6 – инсулиннезависимым (II тип) сахарным диабетом получали трометамоловую соль тиоктовой кислоты (Тиоктацид® 600 Т фирмы ASTA Medica AG, Германия) в дозе 600 мг на 200 мл физиологического раствора внутривенно инфузионно ежедневно в течение 1-2 недель. В дальнейшем все больные принимали Тиоктацид орально в дозе 600 мг ежедневно в течение 4 недель. Установлено, что кратковременная инфузионная терапия Тиоктацидом 600 Т вызывала существенное улучшение неврологических симптомов сенсорной ДПН. Значительное уменьшение таких симптомов ДПН, как боли и парестезии, было достигнуто не только при внутривенном, но также при последующем оральном применении Тиоктацида. Результаты исследования подтверждают клиническую эффективность Тиоктацида в лечении диабетической полинейропатии.

Поражение нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) является одной из наиболее актуальных проблем современной диабетологии, имеющей не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость. Это связано с тем, что диабетическая гангрена, возникающая

вследствие несвоевременно диагностированного синдрома диабетической стопы (СДС), занимает первое место среди причин нетравматических ампутаций нижних конечностей [1].

У большинства больных СД рано или поздно развивается СДС – специфическое патологическое

состояние стоп больного СД, которое обусловлено поражением периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими трофическими язвами, костно-суставными изменениями и гнойно-некротическими процессами [1,3]. Ведущим патогенетическим фактором в развитии СДС является диабетическая полинейропатия (ДПН). Сенсорно-моторные и вегетативно-трофические нарушения в дистальных отделах нижних конечностей способствуют формированию трофических язв. Нейропатическая форма СДС встречается значительно чаще, чем ишемическая, которая возникает вследствие атеросклероза и окклюзии сосудов нижних конечностей [3].

Эпидемиологические исследования показали, что ДПН является одним из наиболее распространенных и ранних осложнений СД. Распространенность ДПН прогрессивно нарастает с увеличением длительности и тяжести СД, а также с увеличением возраста больных. Как при СД I типа, так и при СД II типа наиболее часто встречаются симметричная дистальная сенсорно-моторная полинейропатия и вегетативная (автономная) нейропатия. При СД II типа ДПН существует более длительное время и часто выявляется на поздней стадии [4,6].

Основопологающим методом лечения осложнений СД является строгий метаболический контроль, поддерживающий нормогликемию. Доказано, что это снижает риск развития ДПН у больных СД I типа более чем на 60% [12]. Однако в медицинской практике такой оптимальный гликемический контроль не достигается у всех больных. Таким образом, необходимо специфическое патогенетическое лечение ДПН в условиях основного лечения СД [15].

Патогенез диабетической нейропатии (ДН) является многофакторным, в нем играют роль как метаболические, так и микрососудистые нарушения. Согласно современной концепции патогенеза ДН, триггерным фактором является длительная гипергликемия у лиц, генетически предрасположенных к СД. Гипергликемия вызывает функциональные и морфологические нарушения в нерве посредством повышения содержания сорбитола и фруктозы, истощения запасов миоинозитола со снижением активности Na-K-АТФазы, ферментативного и неферментативного гликирования белков с образованием конечных продуктов усиленного гликозилирования, что приводит к замедлению скорости проведения импульса по нерву, прогрессированию микроангиопатии и структурному повреждению нервов [4].

Ключевым патогенетическим феноменом в развитии ДН является окислительный стресс, обусловленный увеличением продукции свободных радикалов (окислителей) и снижением эффективности эндогенных антиоксидантных защитных систем в нерве. Патологические нарушения фор-

мируют замкнутый круг: эндоневральная микроангиопатия и аксональная гипоксия ведут к усилению окислительного стресса, который в свою очередь может индуцировать нейроваскулярные дефекты [4,13].

В последние годы проводятся многочисленные исследования по изучению клинической эффективности антиоксидантов в лечении осложнений СД. Доказано, что антиоксидантная терапия улучшает метаболизм глюкозы и липидов, снижает окислительный стресс и гликозилирование белков у больных СД [2,5], предупреждает невральную дисфункцию при экспериментальном СД [7]. Физиологический антиоксидант α -липоевая кислота является мощным липофильным акцептором свободных радикалов, а также коэнзимом митохондриальных ферментов и оказывает двойное – антиоксидантное и метаболическое действие. Липоевая кислота снижает окислительный стресс, который имеется уже в ранней стадии СД, способствует утилизации и транспорту глюкозы в периферических нервах и мышцах, улучшает редуцированный эндоневральный кровоток и невральную проводимость [8,9]. В настоящее время липоевая кислота является единственным лекарственным средством для патогенетического лечения ДПН с доказанной многочисленными клиническими исследованиями эффективностью [10, 14,15].

Фармацевтическая фирма ASTA Medica AG (Германия) производит препарат Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой (тиоктовой) кислоты). Клиническое применение тиоктацида в России проводится с 1998 года. Показаны высокая эффективность и быстрота наступления терапевтического действия при внутривенном введении тиоктацида у больных СД II типа с ДПН [2]. Установлено, что тиоктовая кислота улучшает утилизацию глюкозы и уменьшает инсулинорезистентность у больных СД II типа [8].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности тиоктацида в лечении ДПН у больных СД I и II типа с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

Материалы и методы

Исследование проводилось в областном эндокринологическом диспансере (стационар – поликлиника) г.Иркутска. Под динамическим наблюдением сотрудников диабетологического центра находились 10 больных, из них 4 – СД I типа, 6 – СД II типа. Среди них было 7 мужчин и 3 женщины в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст составил $52,8 \pm 6,5$ лет). Средняя продолжительность заболевания СД была $10,6 \pm 4,3$ лет, ДПН – $4,3 \pm 2,2$ лет.

Диагноз ДПН устанавливался на основании жалоб больных, данных клинического и неврологического обследования. Субъективные жалобы больных (боли, парестезии в ногах, особенно в ночное время, судороги икроножных мышц, сла-

бость нижних конечностей, затруднения при ходьбе) выявлялись с помощью опросника для больных. Оценка тяжести болевого синдрома проводилась по шкале в баллах (0 – нет боли, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – сильные). Проводилось объективное исследование чувствительности на нижних конечностях: тактильная чувствительность определялась с помощью монофиламента, болевая чувствительность – с помощью укола булавкой, температурная чувствительность – с помощью инструмента в виде цилиндра с пластмассовой и металлической головками. Исследование двигательной сферы включало определение глубоких рефлексов, тонуса и силы мышц нижних конечностей. При осмотре стоп оценивались вегетативно-трофические нарушения кожи, мягких тканей, костей и суставов (сухость кожи, бледность, гиперемия или цианотичность кожи, температура кожи на ощупь, наличие гиперкератоза, трещин, трофических язв, деформация стоп и голеностопных суставов).

По данным клинико-инструментального исследования, у 4 больных была выявлена ДПН легкой степени, у 4 – средней, у 2 – тяжелой (у одного из них имела нейропатическая форма СДС).

Все больные получали трометамоловую соль тиоктовой кислоты (Тиоктацид 600 Т) в дозе 600 мг на 200 мл физиологического раствора в виде внутривенных инфузий ежедневно в условиях стационара в течение 7-14 дней. Продолжительность курса инфузионной терапии зависела от выраженности болевого синдрома и степени тяжести ДПН. У больных с ДПН легкой степени боли и парестезий в ногах уменьшились после 3-5 инфузий, с ДПН средней степени – после 7-10 инфузий, а с ДПН тяжелой степени – существенное улучшение симптомов отмечалось только после 12-14 инфузий тиоктацида. Все больные отмечали хорошую переносимость препарата. Случаев побочных эффектов во время инфузионной терапии тиоктацидом не было. В дальнейшем все больные принимали тиоктацид перорально в дозе 600 мг ежедневно однократно (за 30 минут до завтрака) в течение 4 недель. Известно, что пероральная биодоступность липоевой кислоты у больных СД не нарушена [11].

Неврологическое обследование проводили до начала лечения тиоктацидом, после окончания курса инфузионной терапии и курса орального приема препарата. Клинические и лабораторные исследования выполнялись до начала и после окончания курса лечения тиоктацидом.

У всех больных к моменту назначения тиоктацида была удовлетворительная компенсация СД (уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1) был $9,5 \pm 1,6\%$). Больные СД I типа получали интенсивную инсулинотерапию, больные СД II типа – пероральные сахароснижающие препараты (манинил, глюренорм, диабетон). В период лечения тиоктацидом больные не принимали других

медикаментов, которые могли бы влиять на симптомы ДПН.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения у всех обследованных больных отмечалось субъективное улучшение самочувствия (уменьшение выраженности или исчезновение болей, парестезий, судорог в нижних конечностях, улучшение ночного сна, увеличение двигательной активности). После внутривенных инфузий тиоктацида у 5 больных болевой синдром полностью регрессировал, у других 5 – значительно уменьшился. По шкале оценки болевых ощущений групповая сумма баллов до начала лечения тиоктацидом составила 21 (100%), после курса инфузионной терапии – 9 (42,8%), после курса оральной терапии – 6 (28,5%). Наиболее отчетливо анальгезирующий эффект тиоктацида отмечался в период инфузионной терапии.

По данным объективного исследования, после окончания лечения тиоктацидом у 6 больных была выявлена ДПН легкой степени, у 3 – средней, у 1 – с нейропатической формой СДС наблюдалось уменьшение размеров поверхностной трофической язвы стопы, потепление кожи стоп на ощупь, улучшение тактильной чувствительности на тыльной поверхности обеих стоп.

У 4 больных с гиперхолестеринемией отмечено статистически недостоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови (уровень ОХС до начала лечения тиоктацидом был $8,4 \pm 1,44$ ммоль/л, после – $6,3 \pm 1,5$ ммоль/л). Показатели углеводного обмена у всех исследуемых были стабильными (уровень HbA1 после окончания лечения тиоктацидом составил $9,2 \pm 1,4\%$). Следовательно, положительная динамика симптомов ДПН на фоне субкомпенсации углеводного обмена была обусловлена прямым терапевтическим действием тиоктацида.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают клиническую эффективность тиоктацида в лечении ДПН. Терапевтическое действие препарата было наиболее выражено в отношении болевого синдрома ДПН. Кроме того, было отмечено уменьшение вегетативно-трофических нарушений при нейропатической форме СДС. Клиническая эффективность тиоктацида зависела от степени тяжести ДПН: при тяжелой степени требовался более продолжительный курс инфузионной и пероральной терапии, чем при ДПН легкой и средней степени. После внутривенного введения тиоктацида необходимо продолжить поддерживающую пероральную терапию для достижения ремиссии болевого синдрома и регресса неврологических симптомов ДПН. Целесообразно применение тиоктацида на ранней стадии ДПН для предупреждения прогрессирования этого осложнения и развития синдрома диабетической стопы.

THIOCTACID IN THE TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

V.V. Shprakh, E.V. Nefedova, F.Y. Brovina, I.A. Verkchozin, T.I. Sokolova

(Irkutsk State Postgraduate Medical Training Institute, Irkutsk Regional Endocrinologic Dispensary)

The clinically efficacy of thioctic acid therapy were studied in 10 patients (4 type I and 6 type II diabetics) with diabetic polyneuropathy. All the patients first received either the trometamol salt of thioctic acid (Thioctacid® 600 T) in dosage 600 mg daily intravenously (in 200 ml 0,9% isotonic saline) for one or two week. After this period they received further oral therapy with 600 mg Thioctacid daily for four weeks. It was established that short-term infusion therapy with Thioctacid 600 T produced a marked improvement of neurologic symptoms of sensory diabetic polyneuropathy. The study demonstrated that a significant improvement of symptoms such as pain and paresthesias in patients with diabetic polyneuropathy was achieved not only with Thioctacid 600 T infusion but also by oral follow-up therapy with 600 mg Thioctacid daily. The findings confirm the clinically efficacy of Thioctacid in the treatment of diabetic polyneuropathy.

Литература

1. Консенсус научно-практической конференции "Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом" // Диабетография. – 1997. – №10. – С.1-4.
2. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической нейропатии // Журн. неврол. и психиатр. – 1999. – №6. – С.18-22.
3. Cameron N.E., Cotter M.A., Maxfield E.K. Antioxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats // Diabetologia. – 1993. – N.36. – P.299-304.
4. Edmonds M.E. Диабетическая стопа // Диабетография. – 1996. – №8. – С.1-4.
5. Garcia de los Rios M., Durroty P. Патология физиология диабетической нейропатии // Диабетография. – 1993. – №13. – С.2-5.
6. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Сахарный диабет, гипертензия и сердечно-сосудистая патология: какова роль окислительного стресса? // Диабетография. – 1997. – №10. – С.21-22.
7. Jacob S., Henriksen E.J., Tritschler H.J. et al. Improvement of insulin stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid // Exp. Clin. Endocrin. Diabetes. – 1996. – N.104. – P. 284-288.
8. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care. 1995. – N.8. – P.1160-1167.
9. Reichel G. Der Einfluss der α -Liponsäure auf die Kardionewopathie // In: Diabetische Neuropathie: Joint Spring Meeting. Abstract. ASTA Medica AG, Munchen, 17-19 Marz, 1995.
10. Rosak C., Hoffgen P., Batles W. et al. Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von alpha-Liponsäure by Typ-I und Typ-II-Diabetikern mit Diabetischer Neuropathie // Diabetes und Stoffwechsel. – 1996. – N.5. – P.23-26.
11. Ruas M.M.A. Автономная нейропатия: патофизиология и клиника // Диабетография. – 1996. – №7. – С.1-3.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995). The effect of intensive diabetes therapy of the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995. – N.122. – P.561-568.
13. Wolff S.P. Diabetes mellitus and free radicals // Br. Med. Bull. – 1993. – N.49. – P.642-652.
14. Ziegler D., Conrad F., Ulrich H. et al. Effects of treatment with antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients // Diabetes Care. – 1995. – N.3. – P.369-383.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. – 1995. – N.38. – P.1425-1433.