

Метаболический синдром в практике невролога: особенности терапии неврологических пациентов

В рамках III Национального конгресса «Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания» состоялась школа профилактики инсульта. Кардиолог и эндокринолог в междисциплинарном аспекте рассмотрели проблему неврологических рисков у пациентов с метаболическим синдромом.

Заведующая кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко проанализировала данные о метаболическом синдроме (МС) и сахарном диабете (СД) 2 типа как факторах сердечно-сосудистого риска в свете рекомендаций европейских и американских экспертных ассоциаций.



Коморбидность метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний является повседневной реальностью современной клинической практики. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2013 г., сердечно-сосудистые заболевания, к которым относятся и инсульт, лидируют в структуре причин смертности населения Украины (68%), в то время как летальность по причине диабета равна 0%. Дело в том, что большинство пациентов с СД умирают от инфарктов (54,7%), на втором месте среди причин смертности – инсульты (29%), в то время как риск умереть непосредственно от декомпенсации углеводного обмена (диабетической комы) составляет всего 3%.

У 35% пациентов, перенесших инсульт, выявляется артериальная гипертензия, у 25% – гиперхолестеринемия, у 18% – ожирение. Все это – компоненты МСф, каждый

из них является независимым фактором риска и в разы повышает вероятность мозговой катастрофы (Straus S.E. et al., 2002). Относительно недавно было доказано, что МС является фактором риска не только ишемического инсульта, но и спонтанных внутричерепных кровоизлияний (Park Y.K., 2012).

Скрининг и коррекция компонентов МС и СД рекомендуются экспертными организациями как эффективные меры первичной и вторичной профилактики инсульта. В мае 2014 г. опубликованы обновленные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) по вторичной профилактике инсульта и транзиторных ишемических атак. Пересмотрены целевые значения артериального давления, к которым следует стремиться у пациентов, перенесших инсульт: <140/90 мм рт. ст. А у больных с лакунарным инсультом рекомендуемый уровень систолического артериального давления (САД) составляет <130 мм рт. ст. **Добавлены новые положения, которые предписывают врачам проводить оценку и коррекцию других компонентов МС – дислипидемии, ожирения и нарушений углеводного обмена. У всех пациентов, перенесших инсульт, следует выполнять липидограмму крови, определять индекс массы тела и уровень гликемии натощак или уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).**

Рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS, 2013) по ведению пациентов с дислипидемиями выделяют атерогенную дислипидемию как независимый

фактор сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Резистентность тканей к инсулину, интенсивный липолиз и повышенное поступление в печень свободных жирных кислот приводят к нарушениям синтеза липопротеинов с преобладанием липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности и уменьшением пула антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Всех пациентов с МС и СД следует рассматривать как группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных СД не рекомендуется использовать шкалы прогнозирования риска, разработанные для общей популяции. Рекомендуется жесткий контроль гликемии с целевым HbA_{1c} близким к норме (<7,0%), для профилактики микро- и макрососудистых осложнений при СД обоих типов.

Хроническая гипергликемия при СД также является причиной поражения аксонов и нервных волокон с развитием разных клинических форм центральных и периферических нейропатий. Наличие нейропатии следует учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска. Так, в рекомендациях ESC/EAS 2013 г. указано, что у больных СД необходимо проводить скрининг по поводу безболевой ишемии миокарда, поскольку при нарушении иннервации сердца пациенты могут не чувствовать боли даже при развитии инфаркта.

Нейропатия может развиваться не только у больных СД, но и на фоне МС. Высокая инсулинорезистентность при МС, так же как и при СД, приводит к повреждению периферических нервных волокон, что клинически проявляется нейропатией. При обследовании 249 пациентов с идиопатической аксональной полинейропатией Visser N.A. и соавт. (2013) обнаружили соответствие критериям МС у 138 из них (55%), а в подгруппе с болевой сенсорной полинейропатией частота обнаружения МС была еще большей – 62%. По результатам многофакторного анализа из компонентов МС с полинейропатией в наибольшей степени ассоциировались артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение.

Основными факторами поражения нервной системы у пациентов с СД и МС являются повышенная продукция провоспалительных медиаторов и окислительный стресс, вследствие накопления токсичных метаболитов глюкозы. С этой точки зрения в лечении обосновано использование антиоксидантов.

Мощным антиоксидантом, повышающим чувствительность тканей к инсулину, является альфа-липовая (тиоктовая) кислота. В исследовании Zhang Y. и соавт. (2011) (рис. 1) двухнедельная терапия альфа-липовой кислотой в дозе 600 мг внутривенно 1 раз в сутки у участников с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе привела к достоверному повышению индекса чувствительности к инсулину на 31%, снижению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, продуктов окисления (малонового диальдегида, 8-изопростагландина) и маркеров воспаления (фактора некроза опухоли, интерлейкина-6). Полученные результаты указывают на то, что терапия альфа-липовой кислотой повышает чувствительность к инсулину и улучшает липидный профиль крови посредством нейтрализации окислительного стресса и подавления хронической воспалительной реакции у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью.

Альфа-липовая кислота представлена в Украине большим количеством препаратов, среди которых можно выделить оригинальный препарат второго поколения –

Тиоктацид (MEDA Pharmaceuticals Switzerland). Именно этот препарат изучали в большинстве международных клинических исследований, сформировавших доказательную базу применения альфа-липовой кислоты при нейропатиях у пациентов с нарушением углеводного обмена.

Доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчук (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины») представила современные возможности терапии неврологических осложнений при МС.



Критерии МС, которые впервые предложил в 1988 г. G. Reaven, претерпели много изменений и дополнений, существуют различия в трактовке этого состояния разными экспертными организациями. Тем не менее в обобщенном виде МС можно

охарактеризовать как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и липидного метаболизма, а также системной гемодинамики, обусловленный совокупностью генетических, средовых факторов и ассоциированный с высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии.

Критерии диагностики МС, предложенные ВОЗ, включают такие компоненты, как артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП в плазме крови, индекс массы тела >30 кг/м² и альбуминурия. Центральными нарушениями считаются инсулинорезистентность и нарушения утилизации глюкозы (клинически манифестный СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе).

Если раньше СД считали вершиной или исходом МС, то сегодня все-таки принято рассматривать его в структуре МС, поскольку другие его компоненты продолжают взаимодействовать между собой и усиливаются на фоне клинически манифестного диабета. СД – распространенное метаболическое расстройство, приводящее к тяжелым множественным поражениям органов и систем организма посредством хронического воздействия на ткани токсических концентраций продуктов метаболизма глюкозы и окислительного стресса.

Поскольку нарушения углеводного и липидного метаболизма выступают главными патогенетическими механизмами как при МС, так и при СД, в терапии этих состояний обосновано применение метаболически активных препаратов. Одной из эндогенных молекул со свойствами нормализации реакций углеводно-липидного обмена является альфа-липовая кислота. Она синтезируется в организме человека в небольших количествах и присутствует во всех тканях организма с преобладанием в печени, почках и сердце. Альфа-липовая кислота принимает участие в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата, выступает как кофермент в окислительном декарбоксилировании пирувоиноградной кислоты в цикле Кребса, способствуя ликвидации метаболического ацидоза, облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Посредством этих метаболических эффектов альфа-липовая кислота мобилизует липиды из жирового депо для последующей их утилизации в реакциях энергетического обмена, сдвигает

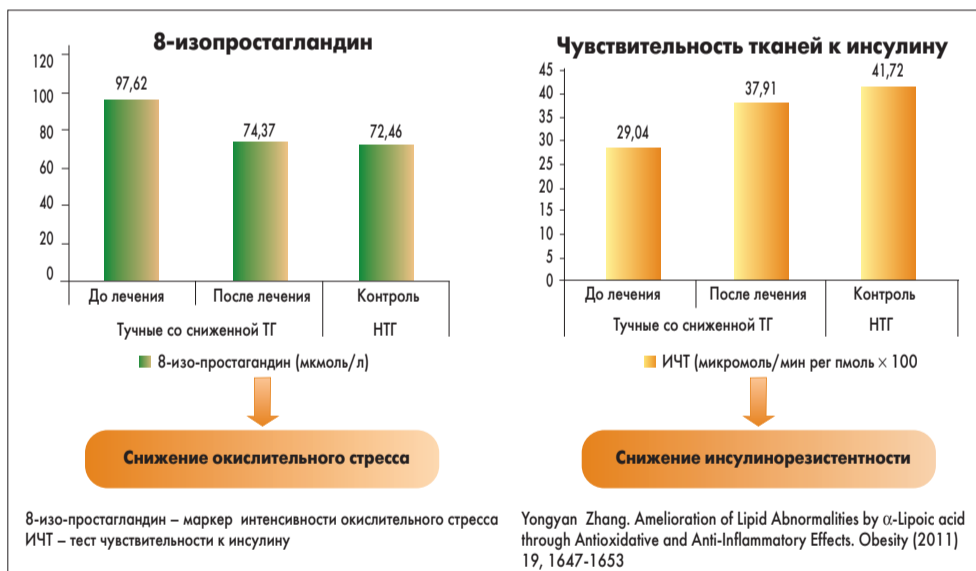


Рис. 1. Влияние двухнедельной терапии α -липовой кислотой 600 мг/сут внутривенно на показатели инсулинорезистентности и маркер окислительного стресса у тучных пациентов со сниженной толерантностью к глюкозе

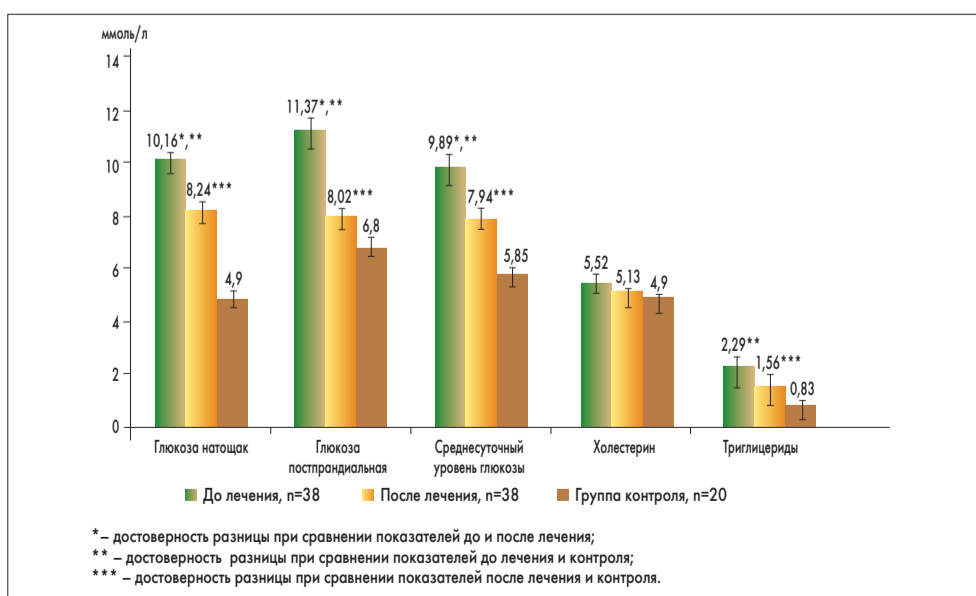


Рис. 2. Показатели метаболизма углеводов и жиров после лечения АЛК

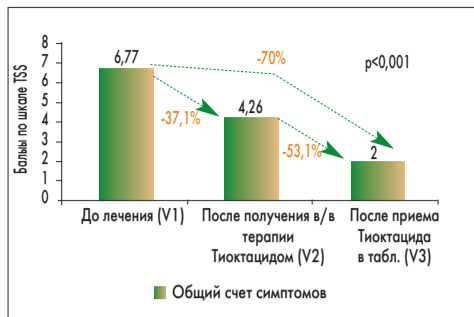


Рис. 3. Результати дослідження STEP: динаміка симптомів

ліпідний спектр крові в сторону преобладання ненасичених жирних кислот, **предотвращая таким образом прогрессирование атеросклероза, стимулирует белок-синтетическую функцию печени.**

Кроме того, альфа-липоєва кислота являється потужним природним антиоксидантом, а її відновлена форма – дигідроліпоєва кислота – служить донором електронів для інших ендогенних антиоксидантів (вітаміна С, вітаміну Е, глутатіону).

При МС і СД найбільше кількість альфа-ліпоєвої кислоти, які синтезуються в організмі передположително кишкової мікрофлорою, не забезпечують оптимального метаболізму, тому були розроблені лікарські засоби на основі альфа-ліпоєвої кислоти.

Оригінальний препарат тіоктової кислоти – Тіоктацид, представлений в двох лікарських формах: Тіоктацид Т – триметамолова сіль тіоктової кислоти і Тіоктацид HR – таблетки з технологією швидкого высвобождения. В нинішнє час альфа-ліпоєва кислота являється єдиним засобом патогенетичної терапії одного з поширених ускладнень СД – діабетичної нейропатії (ДН). Все європейське дослідження, в яких була доведена клінічна ефективність альфа-ліпоєвої кислоти в ліченні різних клінічних форм ДН (ALADIN I-III, ORPIL, SYDNEY I-II, DEKAN, NATHAN), проводились саме з Тіоктацидом.

На базі клініки Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України проведено дослідження ефективності препарату Тіоктацид 600Т при призначенні внутрішньо по 600 мг/сут

в течение 20 днів пацієнтам з СД і ДН (рис. 2). Обстежено 38 учасників: 22 чоловіки і 16 жінок середнього віку 53,87 рока (8 – СД 1 типу і 30 – СД 2 типу). Довготривалість діабету складала в середньому 10,89 рока, довготривалість ДН – 5,83 рока.

Після курсу терапії відзначалося достовірне зниження глікемії натощак, постпрандіальної глікемії і середньодобового рівня глюкози, а також тенденція до нормалізації рівня холестерину і тригліцеридів. У пацієнтів з СД 2 типу суттєво зменшилися концентрації вільних жирних кислот і продуктів перекисного окислення (малонового діальдегіда, дієно-вих кон'югатів). У хворих СД 2 типу і відносній інсулінової недостаточності після лічення альфа-ліпоєвою кислотою достовірно знизилась рівень інсуліну в плазмі крові натощак і індекси інсулінорезистентності.

Крім того, показано позитивний вплив терапії альфа-ліпоєвою кислотою на інтенсивність болювого синдрому ДН, який оцінювався по візуальним шкалам і шкалі NSC (Neuropathy Symptoms and Change).

Лектор також представила результати постмаркетингового багатоцентрового спостережного дослідження STEP (Symptomatic Treatment of diabetic Polyneuropathy), яке проводилось в українській популяції хворих СД 1 і 2 типів з ДН.

Курс лічення включав два етапи: 10 днів внутрішньовенних інфузій препарату Тіоктацид 600Т (1 ампула містить еквівалент 600 мг тіоктової кислоти) і 2 місяця пероральної терапії Тіоктацидом 600HR (1 таблетка 600 мг в сутки).

В дослідження включили 1368 пацієнтів середнього віку $57,07 \pm 0,38$ рока, 617 чоловіків і 751 жінку. 23% популяції склали хворі СД 1 типу, 77% – СД 2 типу.

Динаміку симптомів ДН оцінювали існуючи і на трьох візитах по шкалі TSS (Total Symptom Score), яка враховує всі основні прояви ДН: нейропатичну біль, жінження, онемієння, парестезію в уражених кінцівках.

В цілому після курсу лічення Тіоктацидом клінічні прояви ДН по шкалі TSS достовірно зменшилися на 70% від початкових показувачів в загальній популяції

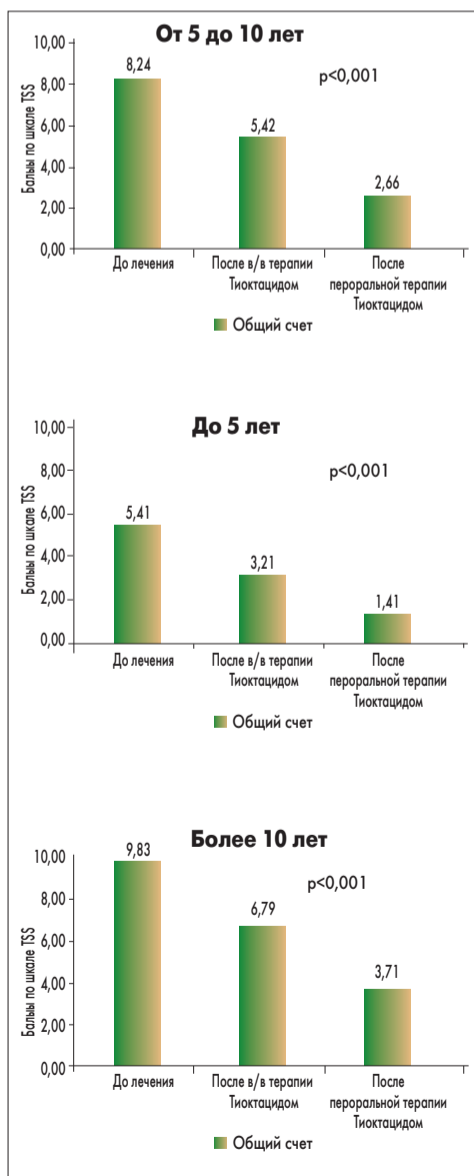


Рис. 4. Результати дослідження STEP: довготривалість нейропатії

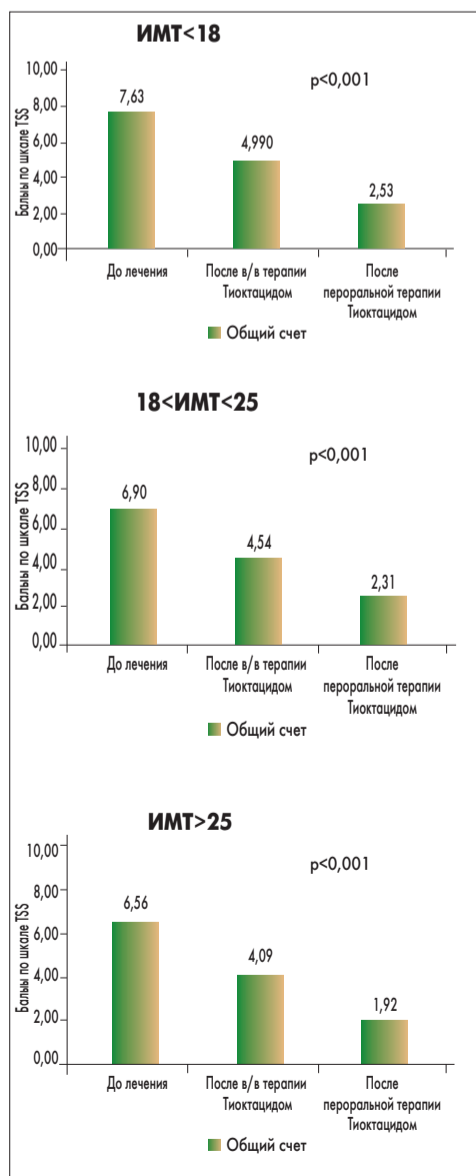


Рис. 5. Результати дослідження STEP: індекс маси тіла

Тіоктацид® HR створює терапевтично ефективний рівень α-ліпоєвої кислоти в плазмі крові*



Рис. 6. Концентрації альфа-ліпоєвої кислоти через 30 хвилин після прийому Тіоктацида і інших пероральних форм ліпоєвої кислоти. Адаптовано із: MMW special issue, May 1999.

дослідження: со середніх 6,77 до 2 балів ($p < 0,001$). Назначення внутрішньовенних інфузій Тіоктацида 600Т в перші 10 днів знизило вираженість симптомів на 37%. Після наступної пероральної терапії Тіоктацидом HR більш ефективно зменшувала симптоми нейропатії (-53,1%), що підтверджує необхідність призначення таблетованої форми всім пацієнтам не менше ніж на 2 міс (рис. 3).

Представляють практичний інтерес результати терапії в окремих підгрупах хворих. У пацієнтів з СД 1 типу ДН проявлялась більш вираженою клінічною симптоматикою (біль, жінження, онемієнням, парестезією), але ефективність терапії альфа-ліпоєвою кислотою була сопоставимою з підгрупою СД 2 типу: 69 і 71% зниження симптомів по TSS відповідно.

У хворих з довготривалістю ДН більш 10 лет (їх кількість складала 14% популяції) оцінки по шкалі TSS були вище по порівнянню з учасниками, у яких стаж ДН складав 5-10 лет і менше 5 лет. При цьому терапія Тіоктацидом також була ефективною в цій підгрупі (рис. 4).

При аналізі індексу маси тіла (ІМТ) пацієнтів, більш виражений болювий синдром при ДН відзначався у пацієнтів з низьким індексом маси тіла (<18), тому у них цілеспрямовано продовжувати курс внутрішньовенних інфузій Тіоктацида 600Т більш 10 днів (рис. 5).

Також слід відзначити, що пероральна форма Тіоктацида – Тіоктацид 600 HR – відрізняється від інших пероральних форм альфа-ліпоєвої кислоти низьким рівнем варіабельності всасування ліпоєвої кислоти, що забезпечує достатній рівень її в плазмі крові для забезпечення клінічного ефекту (рис. 6).

В заключенні Н.А. Кравчун відзначила, що лічення пацієнтів з МС повинно бути комплексним і включати заходи по нормалізації маси тіла (корекція дієти, дозовані фізичні навантаження), прийом препаратів, підвищують чутливість тканин до інсуліну (бігуаніди), а також медикаментозне лічення складових МС – гіпотензивні, гіполіпідемічні препарати, антиоксиданти, антикоагулянти.

Підготував **Дмитрий Молчанов**



Тіоктацид®

Ощущение жизни

Оригінальний препарат α-ліпоєвої кислоти для лічення діабетичної нейропатії¹

- Ефективність, доведена дослідженнями¹
- Лікарські форми, забезпечуючі максимальну ефективність і безпеку^{1,2}

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тіоктацид®

Склад лікарського засобу: Тіоктацид® 600 Т: 1 ампула (24 мл) розчину містить триметамолову сіль тіоктової кислоти 952,3 мг (що відповідає 600 мг тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти). Тіоктацид® 600 HR: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг тіоктової (α-ліпоєвої) кислоти. **Показання.** Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тіоктової кислоти та інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Тіоктацид® 600Т: внутрішньовенно вводити 1 ампулу на добу, у важких випадках вводити до 1200 мг на добу протягом 2-4 тижнів. Внутрішньовенне введення нерозведеного розчину слід проводити повільно за допомогою шприца для ін'єкцій і перфузора зі швидкістю не більше 2 мл розчину Тіоктацид® 600Т в хв (час введення має становити 12 хвилин). Препарат вводити внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, перед чим ампулу препарату Тіоктацид® 600 Т розводити в 0,9% розчині натрію хлориду до 100-250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно захистити від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Захистити таким чином розчин може зберігатися протягом 6 год. Тіоктацид® 600HR: Дорослим призначати по 1 таблетці Тіоктацид® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодини до першого прийому їжі. Препарат приймати натще, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. **Побічні реакції.** В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, біль у шлунку і кашлюк, а також діарея; можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, кропивниця і свербіж; через поліпшене засвоєння глюкози може знизитись рівень цукру в крові. У таких випадках описані симптоми подібні до гіпоглікемічних, що включають в себе запаморочення, пітливість, головний біль і розлад зору. При швидкому внутрішньовенному введенні можливі підвищення внутрішньочерепного тиску, затримка дихання. У деяких випадках після внутрішньочерепного введення спостерігалися судом, диплопія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «МЕДА» Менсфелдері ГмбХ, Р.Л. UA/5289/01/01 від 25.11.2011. Р.Л. UA/6616/01/01 від 19.07.2012.

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА

Для довготривалої терапії ускладнень діабета*

Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату.

* Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії.

1. Исследования: ALADIN, ALADIN 2, ALADIN 3, ORPIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1, NATHAN 2.
2. Rosok et al. MMW 1994.

МЕДА Фармасьютикалз Світсленд ГмбХ
Представительство в Україні і країнах СНГ:
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57Б, 6 этаж.
Тел. +38 044 482 482 1551. Факс +38 044 482 1599.

МЕДА
www.meda.ua

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.