

УДК 616.831-002-08:616.379-008.64

М.О. Мироненко, Т.В. Мироненко

Государственный медицинский университет, г. Луганск, Украина  
Кафедра нервных болезней с нейрохирургией

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

### Аннотация

В статье рассмотрены современные подходы к комплексной терапии такого частого осложнения сахарного диабета, как диабетическая энцефалопатия. Уделено внимание патогенетическому обоснованию адекватной медикаментозной коррекции клинических синдромов заболевания.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, лечение.

Лечение диабетической энцефалопатии представляет собою пролонгированный по времени, многоэтапный процесс, направленный на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, контроль гликемии, коррекцию артериальной гипертензии, гиперлипидемии, активацию мозговой перфузии и функциональной активности нейронов [14,10].

Основным условием стабилизации и предупреждения дальнейшего прогрессирования хронической ишемии мозга у больных СД является, безусловно, нормализация уровня гликемии [1,60].

Особое значение в лечебном процессе также имеет адекватная гипотензивная терапия [3,10,11,12,15]. При СД применяют все четыре базисных класса антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (ангиотензин превращающего фермента), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-адреноблокаторы [24,11,25]. Предпочтительнее отдавать комбинированной гипотензивной терапии, даже на ранних этапах лечения [59,41,42]. При этом, убедительные данные доказательной медицины по профилактике цереброваскулярных катастроф определены для ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретиков [15,36,57,59].

С целью коррекции гиперлипидемии целесообразна гипохолестериновая диета, направленная на нормализацию углеводного обмена. При отсутствии эффекта от диетотерапии при СД, назначают гиполипидемические средства: статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты. Наибольшую доказательную базу, по выраженности гиполипидемического эффекта, имеют статины [9, 17,34,48,49].

Профилактической мерой предотвращающей ишемические эпизоды у больных с СД, является длительный прием антитромбоцитарных препаратов: аспирин, дипиридамола, клопидогреля, кардиомагнила.

Поскольку важное место в патогенезе ДЭ занимают ишемия и нарушения микроциркуляции, обосновано применение средств, улучшающих церебральную гемодинамику. Успешно применяются актовегин, латрен, кавинтон - форте, сермион.

В плане нейрометаболической терапии целесообразно применение препаратов антиоксидантной активности: производные альфа-липоевой кислоты (берлитион, эспа-липон, тиогамма).

ДЭ, как известно одна из основных причин нарушения когнитивной функции у больных СД, в этой связи, улучшению когнитивных функций способствуют препараты с нейропротективным действием: тиоцетам, цитиколин, глиатилин, кортексин, фенотропил, танакан.

В материалах руководства по диагностике и лечению СД и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology - ESC) совместно с ев-

ропейской ассоциацией по изучению СД (European Association for the Study of Diabetes - EASD) (2007) представлены рекомендации по лечению больных с нарушением мозгового кровообращения при СД [54]:

1. Всем пациентам с СД рекомендуется нормализация артериального давления для профилактики мозговых инсультов. Для профилактики инсульта сам факт снижения АД более важен, чем выбор класса применяемых гипотензивных средств.

2. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может быть целесообразно у больных СД с нормальным АД.

3. Больные с СД без мозгового инсульта и с ним должны получать лечение статинами.

4. Для первичной и вторичной профилактики мозговых инсультов показано проведение антиагрегантной терапии АСК (ацетилсалициловая кислота).

5. Следует стремиться к достижению оптимизации метаболического статуса, включая контроль гликемии.

Гликемический контроль способен снижать частоту микроваскулярных осложнений, что было показано в крупных клинических исследованиях. Строгий гликемический контроль рекомендован с целью, как первичной, так и вторичной профилактики мозговых инсультов и кардиоваскулярных осложнений [39, 44]. Данные о влиянии гликемического контроля на снижение макроваскулярных осложнений не многочисленны. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) установлено, что уровень HbA1c тесно связан с вероятностью наступления летального исхода вследствие мозговых инсультов: повышение его концентрации на 1% сопровождалось увеличением частоты мозгового инсульта на 17% [50]. Результаты ЭССТ показали, что жесткая регуляция глюкозы в крови все же не исключает развитие диабетических макрососудистых осложнений [46]. Анализ данных полученных в этих испытаниях предполагает непрерывное снижение частоты сосудистых событий по мере приближения уровня глюкозы к нормальному.

Исследование UKPDS включало в себя 3867 больных с впервые выявленным СД 2 типа, которых лечили и наблюдали в течении 10 лет. Сравнивали эффект интенсивного контроля уровня глюкозы препаратами сульфонилмочевины, бигуанидов, инсулином и традиционного лечения гипогликемической диетой. За период наблюдения в группе активного вмешательства уровень HbA1c составил 7%, против 7,9% в группе, получавших только диетотерапию. Количество микрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля уровня глюкозы, достоверно снизилось на 25 %, суммарный риск фатального и нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти, соответственно на 16 %, что не было статистически значимым. Частота мозговых инсультов между группами существенно не различалась.

Результаты этих двух крупных клинических исследований указывают на то, что у больных СД 1 и 2 типа интенсивный контроль за уровнем глюкозы достоверно снижает риск микрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и риск смертности. Связь между макрососудистыми заболеваниями и гипергликемией кажется менее очевидной, чем в случае микроангиопатии, однако это утверждение необоснованно. Результаты недавнего исследования EDIC (11-летнее наблюдение, являющееся продолжением DCCT) убедительно свидетельствуют о том, что лечение диабета с целевой установкой на тщательный гликемический контроль (средний уровень около 7% в течение первых 7-10 лет), эффективно сокращает частоту манифестации кардиологических и других макрососудистых осложнений, снижает сердечно-сосудистый риск на 42 % [56]. Вероятность возникновения инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также летальных исходов вследствие указанных сердечно-сосудистых заболеваний, в этом исследовании снижались на 57%.

В прямой зависимости от уровня глюкозы крови находится и уровень HbA<sub>1c</sub> важнейшего предиктора диабетических осложнений. В исследовании Steno-2 использовался мультифакторный подход к терапии, направленный на достижение целевого уровня HbA<sub>1c</sub> ниже 6,5, по сравнению 7,5% в контрольной группе. Исследователи отмечают значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе интенсивной терапии на протяжении семи, восьми лет [54]. Результаты исследования Steno-2 подчеркнули, что именно интенсивный подход к терапии СД 2 типа у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к достоверному снижению риска развития всех осложнений СД, в том числе, наиболее опасных макрососудистых на 53%.

Снижение уровня HbA<sub>1c</sub> и инсулинорезистентности ассоциировалось с уменьшением на 16 % конечных точек сердечно-сосудистых заболеваний, таких как летальный исход, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, что продемонстрировано в исследовании PROactive (PROspective PioglitAzone Clinical Trial 1n MacroVascular Eventens).

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) проанализировано влияние интенсивного контроля гликемии как на макро-, так и на микрососудистые осложнения. В исследовании 11140 пациентов с СД 2 типа были рандомизированы в группы интенсивной терапии гликлазидом и стандартной терапии. В группе интенсивного лечения получено достоверное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки макро- и микрососудистых осложнений (снижение относительного риска на 10%), что в основном было обусловлено достоверным снижением микрососудистых осложнений, в первую очередь нефропатии. В то же время, частота основных макрососудистых событий не снизилась, по сравнению с группой стандартной терапии [46, 50]. Также в этом исследовании не получено увеличения смертности в группе интенсивной терапии. Исследователи ADVANCE, сообщили, что интенсивный контроль СД 2 типа снижает комбинированные макро- и микроваскулярные осложнения до 18,1%, по сравнению с 20% пациентов без интенсивного контроля. Микроваскулярные осложнения, при этом, были снижены до 9,4%, по сравнению с 10,9%, в основном вследствие снижения случаев диабетической нефропатии. Не отмечено достоверного эффекта от результатов контроля СД 2 типа на развитие ретинопатии [40]. Иссле-

дование ADVANCE показало, что рутинное назначение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида пациентам с СД 2 типа сопровождалось со снижением риска возникновения основных сосудистых осложнений, включая смерть.

ESC и EASD предложены рекомендации по лечению СД, основанные на принципах доказательной медицины:

1. Гипергликемия рассматривается как независимый фактор риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. При этом, повышению HbA<sub>1c</sub> на 1%, соответствует более чем двукратное повышение риска манифестации указанных заболеваний.

2. Контроль гликемии на уровне HbA<sub>1c</sub> - 6,5% и ниже (IDF - International Diabetes Federation) или HbA<sub>1c</sub> - 7% и ниже (ADA - American Diabetes Association) обеспечивает наиболее оптимальное улучшение выживаемости, снижение смертности и осложнений СД [24,25].

3. Инициальный выбор гипогликемической терапии должен быть осуществлен с учетом глюкометаболической ситуации. Дефицит инсулина требует назначения инсулина, производных сульфанилмочевины, глинидов. При постпрандиальной гипергликемии назначают ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды, инсулин короткого действия. Гипергликемия натощак корректируется назначением бигуанидов, производных сульфанилмочевины пролонгированного действия, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулинов длительного действия. Резистентность к инсулину является показанием к назначению бигуанидов, глитазонов, ингибиторов альфа-глюкозидазы.

Наиболее решающим фактором в профилактике цереброваскулярной патологии является оптимальный контроль АД [42, 48, 52, 53, 59], при этом, хроническая гипергликемия способствует повышению артериального давления у больных СД [3]. Оптимальное АД у больных СД не должно превышать 130/80 мм.рт.ст. При этом, у пациентов СД и поражением почек, проявляющимся микроальбуминурией и протеинурией, необходимо стремиться к поддержанию более низких показателей АД, не превышающих 125/75 мм.рт.ст. Медикаментозное лечение больных СД должно проводиться при показателях АД 140/90 мм.рт.ст. и выше. Препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии являются препараты, доказавшие свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых событий у больных СД - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, антагонисты кальция [3]. Ингибиторы АПФ относятся к препаратам первого ряда, применяемых при лечении артериальной гипертензии у больных СД [3,10]. Установлено, что при терапии больных СД с помощью данных препаратов снижается риск заболевания мозговым инсультом. Больным СД в возрасте старше 45 лет следует назначать иАПФ, независимо от выраженности артериальной гипертензии (даже при нормальном артериальном давлении). По данным многоцентровых исследований для поддержания целевого уровня АД, 70% больным целесообразно назначение комбинации трех-четырёх антигипертензивных препаратов.

Концепция «кальциевой гибели клетки» при церебральной ишемии получила широкое распространение и при СД. Полагают, что ионы кальция поступают в клетку через потенциал зависимые (потенциал регулируемые) каналы. В связи с этим, обоснованной стратегией нейропротекции при СД стала разработка использования антагонистов потенциал-зависимых кальциевых каналов. Наиболее изученным в этом направлении, оказался дериват дигидроперицидина, нимодипин – жи-

норастворимый, препарат, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. Побочные эффекты его связаны с вазодилатационными свойствами и могут привести к ортостатической гипотонии, что обосновывает ограничение для применения препарата при СД.

Жесткий контроль АД у больных с СД продемонстрировал достоверное снижение частоты возникновения мозгового инсульта. В исследовании UKPDS пациенты с диабетом и хорошо контролируемым АД имели относительный риск инсульта на 44% меньше, по сравнению с пациентами с недостаточным контролем АД.

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension Study) продемонстрировано, что у пациентов с СД и гипертрофией левого желудочка лечение лозартаном вызывало снижение количества мозговых инсультов на 40%, по сравнению с результатами использования ателолола [40,41].

Результаты исследования HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) показали, что у пациентов группы высокого риска мозговых инсультов, терапия рамиприлом приводила к снижению их частоты на 20% [55, 62].

В клиническом испытании EUROPA (European Trial on Reducyion of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) установлено, что лечение пириндоприлом сопровождается снижением риска кардиоваскулярных событий, в том числе инсультов, на 20% у пациентов группы низкого риска [56].

На сегодняшний день применение средств, уменьшающих содержание в крови ХС ЛПНП, является одним из обязательных компонентов лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний сосудов или их эквивалентов, к которым относится СД. Коррекция липидного обмена - обязательное звено в профилактике цереброваскулярной патологии у больных СД [18, 27,60]. В исследовании UKPDS было показано, что повышение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с возрастанием частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 57%, а увеличение концентрации ЛПВП на 0,1 ммоль/л - со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 15%.

Согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по ведению пациентов с диабетической дислипидемией и ее коррекции, препаратом первого выбора являются статины [54]. Для больных СД рекомендовано достижение следующих показателей липидного обмена: 1) общий холестерин меньше 4,5 ммоль/л, 2) ЛПНП меньше 2,5 ммоль/л, 3) триглицериды меньше 1,7 ммоль/л, 4) ЛПВП больше 1,0 ммоль/л.

Липидснижающие средства из фармакологической группы ингибиторов ГМГ-КоА (гидрокси-метил-глутарил коэнзима А) редуктазы или статины составляют основу современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [2,9,17]. Нормализация показателей липидного обмена у таких больных напрямую связана с улучшением прогноза, снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Использование статинов сопровождается уменьшением количества сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности от них в среднем на 30% [49].

Эффективность статинов доказана в ряде крупных рандомизированных исследований: 4S, CARE, HPS, ASCOT-LLA, CARDS. Ретроспективный анализ этих работ показал, что в подгруппах пациентов с СД (по сравнению с пациентами без СД) профилактическое действие статинов выражено в большей степени.

Улучшение микроциркуляторных процессов в значительной степени способствует устранению циркулятор-

ной гипоксии органов и тканей и препятствует прогрессированию ишемических повреждений и развитию гипоксического отека головного мозга [44]. Для этой цели в клинической практике широко используются антиагрегационные средства и артериальные вазодилаторы [39]. Список лекарственных веществ, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, достаточно велик, но на основании данных отечественной и зарубежной литературы можно утверждать, что для оптимизации микроциркуляции, наиболее широко востребованными средствами являются латрен (трентал, пентоксифилин), кавинтон-форте, сермион, дипиридабол (курантил), АСК (ацетилсалициловая кислота) и клопидогрель (плавикс).

Основной механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы-1, торможении синтеза простагландинов и продукции тромбоксана А<sub>2</sub>. Аспирин блокирует тромбоксан-А<sub>2</sub>-зависимую агрегацию тромбоцитов. Выявлено, что он и его основной метаболит салицилат натрия способны осуществлять защиту нервной ткани от нейротоксичности (эксайтотоксичности), вызванной неконтролируемым высвобождением в мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата [26, 43].

Клопидогрель оказывает быстрое и выраженное действие на формирование тромба. Такой эффект достигается за счет селективного и необратимого блокирования, связывания аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов, что препятствует активации тромбоцитов и их соединению с фибрином, то есть процессам агрегации и тромбообразования. Эффективность клопидогреля подтверждена при атеросклеротических поражениях мозговых артерий у пациентов с СД, является эффективным средством для профилактики атеротромботических событий [59].

Преимущества клопидогреля доказаны в крупных проспективных исследованиях. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel with Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) сравнивали эффекты клопидогреля в дозе 75 мг в сутки и АСК - 325 мг в сутки у 19 185 пациентов, имевших в анамнезе острый инфаркт миокарда и острый ишемический инсульт [17]. Частота тяжелых геморрагических осложнений в группе клопидогреля была на 9,5% ниже, чем в группе аспирина [28,32,51].

В исследовании CURE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) показано, комбинация клопидогреля и АСК сопровождалась снижением риска острого ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 20% [35, 45].

Латрен для улучшения церебральной гемодинамики, представляют производные метилксантина, которые являются антагонистами эффектов пуринергической (аденозиновой) медиации [61]. Аденозин и его фосфатные производные (АМФ, АДФ, АТФ) выполняют функции модуляторов высвобождения нейромедиаторов в ЦНС. При стимуляции пуринергических рецепторов в ткани головного мозга ограничивается выброс возбуждающих нейротрансмиттеров ацетилхолина, дофамина и глутамата. Цитотоксическое действие высоких концентраций возбуждающих нейромедиаторов хорошо известно и носит название эксайтотоксичности. Аденозин и его производные подавляют повышенную возбудимость нейронов головного мозга и препятствуют возникновению судорожной готовности. Блокада аденозиновых рецепторов метилксантинами приводит к уменьшению скорости оборота аденозина, снижению его нейропротекторного эффекта и стимуляции возбуждающей нейромедиаторной активности, накоплению в ткани мозга пуриновых оснований.

Известно, что вазоактивный препарат Кавинтон-форте, сермион обладает комплексным, имеющим различные точки приложения, механизмом действия. Основные их эффекты - церебропротекторный, вазоактивный и улучшающий микроциркуляцию. Церебропротекторный эффект кавинтона форте и сермиона подтвержден многочисленными клиническими исследованиями [22, 33].

Нейрометаболическую терапию в лечении ДЭ следует рассматривать не только как средство коррекции собственно ишемических повреждений нейронов головного мозга, но и как возможную возможность воздействия на нейромедиаторные процессы. С этой целью широко применяются ноотропы [4,5].

Клинические испытания, проверяющие множество потенциальных нейропротекторных веществ, немногочисленны. Метаанализ международных исследований нейропротекции, проведенный в США, выявил два нейропротектора — церебролизин и цитиколин, которые соответствуют критериям доказательной медицины. Это исследование нейрозащиты при остром ишемическом инсульте подтвердило данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования цитиколина, проведенного в нескольких медицинских центрах мира [12, 29, 47].

В основе терапевтического действия нейропротективных препаратов лежит несколько механизмов [4,5]: улучшение утилизации глюкозы; улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ); активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК (рибонуклеиновая кислота) и белков; усиление процессов синаптической передачи в ЦНС; мембраностабилизирующее действие (регуляция синтеза фосфолипидов и белков нервных клеток); антиоксидантное (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран); антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии); нейропротективное (повышение устойчивости нервных клеток, к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза) [6,7,8, 20, 27]. Благодаря этим свойствам, группу нейропротективных препаратов часто называют еще и «нейрометаболические церебропротекторы», что характеризует общее свойство препаратов данной группы стимулировать обменные процессы в нервной ткани и взаимодействовать с нейромедиаторными системами головного мозга. Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа, приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как «стимуляторы познания».

Среди большого числа препаратов с ноотропным действием обычно выделяют две группы веществ: ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом и нейропротекторы.

Первая группа препаратов включает в себя рацетамы - препараты преимущественно метаболического действия (тиоцетам, фенотропил, прамистар).

Группа нейропротекторов объединяет активаторы метаболизма (актовегин, танакан), стимуляторы нейротрансмиссии (глиатилин) и вещества, влияющие на систему ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) (пикамилон, фенибут).

Нарушения нейропластических свойств нейронов

являются одним из ранних проявлений структурно-функциональных сдвигов в ЦНС на молекулярном уровне в результате действия ишемического фактора. В частности, наличие у кортексина нейропластического потенциала, формируемого его способностью активировать синтез РНК и белков в головном мозге, позволяет рассматривать данное средство как возможный перспективный инструмент патогенетической терапии ДЭ. Важно подчеркнуть и наличие своеобразного нейромедиаторного механизма действия кортексина, в частности активацию биосинтеза ацетилхолина из холинорецепторов.

При лечении ДЭ, для избежания полипрагмазии, целесообразно выбирать препараты, сочетающие эффекты активации метаболизма, улучшения гемодинамики и нормализации углеводного обмена. Этим условиям отвечает препарат актовегин, обладающий антигипоксической активностью и улучшающий микроциркуляцию [1, 23]. Актовегин - высокоактивный стимулятор утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, увеличивающий транспорт и накопление глюкозы в клетках, что улучшает аэробный синтез макроэргических соединений и повышает энергетические ресурсы нейронов, препятствуя их гибели. Целесообразность выбора актовегина при СД в качестве нейропротектора связана с инсулиноподобным действием активной фракции препарата. Гликолипидная фракция актовегина, содержащая инозитолфосфоино-сахариды, вызывающая прямую активацию переносчиков, расположенных в мембране, при этом, один из переносчиков ответственен за транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер. То есть, актовегин повышает концентрацию в клетках мозга единственного энергетического субстрата - глюкозы. Также актовегин обладает высокой супероксиддисмутазной активностью, что дает право считать его одновременно и антиоксидантом. Под влиянием терапии актовегином улучшаются мыслительный процесс, концентрация внимания, память, уменьшаются головные боли ишемически-гипоксического характера [16], нивелируют основные клинические проявления ДЭ.

Глиатилин относится к препаратам смешанного типа (нейропротекторам) и включен в подгруппу холинергических [21]. Важнейшая сторона действия пиритинола заключается в его влиянии на энергетический метаболизм клетки. Под воздействием глиатилина, проникающего через гематоэнцефалический барьер, происходит усиление транспорта глюкозы и натрия в нейронах, а также замедление обмена фосфатов между нервной тканью и кровью, осуществляется накопление фосфатов - важнейшего субстрата энергетического обеспечения в нейронах. Для того чтобы оценить значение такого сочетания механизмов действия с точки зрения клинической практики, следует помнить, что детерминантным патологическим процессом при ишемии мозга является не недостаток кислорода (играющий только причинную роль), а порождаемый им энергетический дефицит. При этом, механическое повышение содержания кислорода в притекаемой к мозгу крови (оксигенация) или резкая вазодилатация не только не улучшают функционирование клеток, а наоборот - усиливают образование свободных радикалов и повреждение митохондриального аппарата нейронов. Только при наличии достаточного количества АТФ - главного субстрата энергообеспечения клетки - даже в анаэробных условиях, митохондрии способны восстанавливать и полноценно осуществлять свою функцию. Под влиянием глиатилина отмечается нормализация кровотока в ишемизированных регионах ЦНС, улучшения микроциркуля-

ции и реологических свойств крови, повышение эластичности эритроцитов и уменьшение вязкости крови (за счет повышения содержания АТФ в мембране эритроцитов) [19], усиливается синтез и нейротрансмиссия ацетилхолина, адреналина.

Нейропротекторным препаратом с метаболическим действием является сермион (ницерголин). Фармакологическая активность сермиона обусловлена его ингибирующим влиянием на альфа-адренорецепторы сосудов, вследствие чего препарат оказывает выраженное вазодилатирующее действие, а также положительным влиянием на церебральный метаболизм, активацию холинэргических, адренэргических, дофаминэргических проводящих систем головного мозга с подавлением процесса апоптоза клеток. Ницерголин улучшает обмен веществ в головном мозге в условиях ишемии и гипоксии, что проявляется увеличением захвата и утилизации глюкозы мозговой тканью, активацией синтеза белка и нуклеиновых кислот и возрастанием утилизации кислорода клетками [14].

Положительный фармакологический эффект тиоцетама обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама. Препарат проявляет противоишемические, антиоксидантные, мембраностабилизирующие и ноотропные свойства. Положительно влияет на метаболические процессы в ЦНС, стимулируя обмен макроэргических соединений. Тиоцетам способен ускорять окисление глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализовать биоэнергетические процессы, повышать фонд АТФ, стабилизировать метаболизм в тканях мозга [7].

В последнее десятилетие для лечения диабетической нейропатии широко применяются препараты, химическую основу которых составляет альфа-липоевая кислота [13, 63]. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ALADIN Study (Alpha - Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [64] и DEKAN Study (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [30] свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при лечении больных с различными формами диабетической нейропатии. Важным свойством альфа-липоевой кислоты (тиоктовой) является ее влияние на многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД. Альфа-липоевая кислота (берлитион, тиогамма) действует как коэнзим комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Препарат усиливает транспорт глюкозы и положительно влияет на энергетический обмен клетки, активируя ферменты митохондрий. Альфа-липоевая кислота тормозит процессы гликолизогенеза и кетогенеза, что способствует нормализации обменных процессов. Под воздействием альфа-липоевой кислоты усиливается взаимодействие инсулина и рецепторов, повышается активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы. Установлено, что препарат подавляет процессы липолиза и при его применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани снижается на 50%. Очень важна роль тиоктовой кислоты в обеспечении функции системы антиоксидантной защиты организма. Альфа-липоевая кислота способна непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них. Кроме того, она способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая, как донор 8Н-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой. Таким образом, можно сделать вывод, что альфа-липоевая кислота является препаратом выбора, способным разорвать цепь метаболических нарушений,

представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии [13, 15].

**Заключение.** Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДЭ трудно переоценить, учитывая распространенность заболевания, частоту вызываемого им развития инвалидирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а также колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение [10, 11]. Своевременная диагностика и рациональная терапия форм ДЭ - важнейшее условие снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности активной жизни больных СД.

В настоящее время не существует фармакологических препаратов, эффективно излечивающих или надежно предупреждающих развитие ДЭ. Вместе с тем, ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития этого осложнения.

Современная терапия ДЭ должна включать в себя несколько компонентов: 1) достижение и поддержание целевого уровня гликемии у НbA<sub>1с</sub>; 2) достижение и поддержание целевых уровней липидов крови; 3) достижение и поддержание целевого уровня АД; 4) первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов.

Компенсация углеводного обмена также имеет первостепенное значение у пациентов СД с ДЭ.

Адекватность и результативность фармакотерапии больных с ДЭ во многом зависит от понимания сущности сосудистых и метаболических изменений, приводящих к поражению ткани мозга и соответственно от эффективности ранних терапевтических воздействий, направленных на восстановление мозгового кровотока и защиту нейронов от гипоксии с максимально возможным восстановлением их метаболизма. Современное лечебное вмешательство в этапы патологического процесса с помощью препаратов восстанавливающих перфузию и метаболизм мозговой ткани, дает возможность оптимизированного лечения пациентов с ДЭ.

Многофакторность патогенеза ДЭ создает значительные трудности при выборе схем ее лечения. При этом, большинство терапевтических схем, использующихся в лечении ДЭ, сводятся к симптоматическому лечению. При этом, без учета данных электрофизиологического обследования головного мозга, несмотря на широкую популярность вазоактивных и вестибулокорректирующих средств, их роль в лечении ДЭ окончательно не определена. Кроме того, до сих пор не удалось продемонстрировать в контролируемых исследованиях эффективность средств, поддерживающих метаболизм нейронов и оказывающих нейропротекторное действие. Поэтому, чрезвычайно важно применение комплексной программы лечения ДЭ, способной влиять на несколько патогенетических звеньев, в частности, развитие вестибулоатактического синдрома, когнитивных дисфункций, что еще не нашло широкого применения.

Раннее выявление ДЭ и своевременное эффективное ее лечение позволят достигнуть желаемого терапевтического эффекта и смогут существенно улучшить прогноз и качество жизни больных СД с ДЭ.

#### **Литература:**

1. Актовегин. Новые аспекты клинического применения [Текст] / под ред. С.А. Румянцевой. – Москва, 2002. – 280 с.
2. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов [Текст] / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85-94.

3. Белокопытова, Н.В. Церебрососудистая патология у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Возможности фармакологической коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Белокопытова Наталья Владимировна. – Томск, 2006. – 28 с.
4. Бурчинский, С.Г. Современные подходы к нейропротекции [Текст] / С.Г. Бурчинский // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 10-11. – С. 6-7.
5. Бурчинский, С.Г. Метаболічна стратегія в терапії ішемії головного мозку [Текст] / С.Г. Бурчинский // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 82-83.
6. Воронина, Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов [Текст] / Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 2. – С. 10-14.
7. Воронина, Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов [Текст] / Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 2. – С. 10-14.
8. Воронина, Т.А. Ноотропные препараты, достижения, новые проблемы [Текст] / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61, №4. – С. 3-9.
9. Грицианский Н.А. Аторвастатин. Что показали результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеинов низкой плотности [Текст] / Н.А. Грицианский // Concilium Medicum. – 2007. – Т.1, №2. – С. 18-28.
10. Евстегнеев, В.В. Сравнительная ТКДГ-характеристика больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным ишемическим инсультом [Текст] / В.В. Евстегнеев, Е.А. Юршевич, О.А. Бузуева // Новости лучевой диагностики. – 2000. – №2. – С. 66-67.
11. Ермолаева, А.И. Особенности течения ишемических инсультов при сахарном диабете [Текст] / А.И. Ермолаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – №1. – С. 134-143.
12. Зозуля В.П. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу [Текст] : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Академія мед. наук ; [авт. В.П.Зозуля]. – Київ, 2005. – 63 с.
13. Корпачев, В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты [Текст] / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская // Проблемы эндокринной патологии. – 2006. – №1. – С. 74-84.
14. Маньковский, Б.Н. Терапия хронической цереброваскулярной недостаточности у больных сахарным диабетом препаратом сермион (ницерголин) [Текст] / Б.Н. Маньковский // Український медичний часопис. – 1999. – Т. IX/X, №5. – С. 26-28.
15. Можейко, М.Е. Смешанная гипертоническая и диабетическая энцефалопатия в пожилом возрасте: роль эспа - липона в патогенетической терапии [Текст] / М.Е. Можейко // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, №11. – С. 66-70.
16. Моргуева, Ф.Э. Диабетическая энцефалопатия и полинейропатии: терапевтические возможности актовегина. [Текст] / Ф.Э. Моргуева, А.С. Аметов, И.А. Строков // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №6. – С. 302-304.
17. Ольбинская, Л.И. Современные аспекты применения статинов и фибратов у больных с нарушениями липидного обмена [Текст] / Л.И. Ольбинская, В.А. Захарова // Международный мед. журн. – 2004. – Т.10, № 1. – С. 139-143.
18. Особенности дислиппротеинемий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне сахарного диабета 2 типа [Текст] / Г.Х. Божко, Т.Г. Перцева, В.С. Чурсина, В.Г. Соколик // Український вісник психоневрології. – 2004. – Т.12, №1. – С. 107-109.
19. Петелин, Л.С. Энцефабол в неврологической клинике [Текст] / Л.С. Петелин, В.Н. Шток, В.А. Пигаров // Энцефабол: аспекты клинического применения. – М., 2001. – С. 7-11.
20. Прихода, И.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии прамистаром и берлитином у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической энцефалопатией [Текст] / И.В. Прихода, В.С. Бондаренко // Сімейна медицина. – 2007. – №3. – С. 49-51.
21. Роль Энцефабола в лечении экстрапирамидных и мозжечковых синдромов наследственной этиологии [Текст] / Е.Д. Маркова, Н.Г. Инсаров, Н.З. Гурская [и др.] // Энцефабол: аспекты клинического применения. – М., 2001. – С. 23-26.
22. Сапари, Л. Влияние кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [Текст] / Л. Сапари, М. Сер // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 16-20.
23. Терапевтическая коррекция диабетической полинейропатии и энцефалопатии актовегином [Текст] / И.А. Строков, Ф.Э. Моргоева, К.И. Строков, А.С. Аметов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – №2. – С. 59-64.
24. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation [Text] // Diabetes Care. – 2004. – Vol 27. Suppl. 1. – P. 5-110.
25. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes [Text] // Diabetes care. – 2005. – Vol. 28. – P. 4-36.
26. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review [Text] / C.L. Campbell, S. Smyth, G. Montalescot S.R. // JAMA. – 2007. – Vol. 297(18). – P. 2018-2024.
27. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam [Text] / A. Ennaceur, A. Cavoy, J.C. Costa, J. Delacour // Behav Brain Res. – 1989. – Vol. 33(2). – P. 197-207.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [Text] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329.
29. D'Orlando, K.J. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injury [Text] / K.J. D'Orlando, B.W. Sandage // J. Neurol. Res. – 1995. – Vol. 17. – P. 281-284.
30. Effects of treatment with the antioxidant -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4-month randomized controlled multicenter trial [Text] / D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad, F.A. Gries, H. Ulrich, G. Reichel // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 369-373.
31. FERUM brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance [Text] / A. Fujinami, K. Ohta, H. Obayashi [et al.] // Clin Biochem. – 2008. – Vol. 41(10-11). – P. 812-817.
32. Gebel, J.M. The CAPRIE-like subgroups of CHARISMA: a CAPRIEciouly biased analysis of an unCHARISMAtic truth [Text] / J.M. Gebel // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50(17). – P. 1704-1705.
33. Guylyas, B. The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patient [Text] / B. Guylyas // Kluwer Acad. Publ. – 1998. – Vol. 5. – P. 291-306.

34. Haffner, S.M. Dyslipidemia management in adults with diabetes [Text] / S.M. Haffner // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27(1). – P. 68-71.
35. Hirsh, J. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies [Text] / J. Hirsh, D.L. Bhatt // *Arch Intern Med*. – 2004. – Vol. 164(19). – P. 2106-10.
36. High blood pressure in acute ischemic stroke and underlying disorders [Text] / K. Toyoda, Y. Okada, J. Jinouchi [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2006. – Vol. 22(5-6). – P. 355-361.
37. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies [Text] / A.A. Carr, P.R. Kowey, R.B. Devereux [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2005. – Vol. 96(11). – P. 1530-1536.
38. Jamieson, D.G. Update on the use of antiplatelet agents in secondary stroke prevention [Text] / D.G. Jamieson // *J Natl Med Assoc*. – 2007. – Vol. 99(3). – P. 306.
39. Jesberger, J.A. Oxygen free radicals and brain dysfunction [Text] / J.A. Jesberger, J.S. Richardson // *Int. J. Neurosci*. – 1991. – Vol. 57(1-2). – P. 1-17.
40. LIFE Study Investigators. Impact of diabetes mellitus on regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the prediction of outcome during antihypertensive therapy [Text] / P.M. Okin, R.B. Devereux, E. Gerds [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113(12). – P. 1588-1596.
41. LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients [Text] / P.M. Okin, R.B. Devereux, M.S. Nieminen [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113(1). – P. 67-73.
42. Mancia, G. New onset diabetes and antihypertensive drugs [Text] / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 24(1). – P. 3-10.
43. Moderation of the platelet releasate response by aspirin [Text] / J.A. Coppinger, R. O'Connor, K. Wynne [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109(11). – P. 4786-4792.
44. Momtselidze, N. Hemorheological disorders during ischemic brain infarcts in patients with and without diabetes mellitus [Text] / N. Momtselidze, M. Mantskava, G. Mchedlishvili // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2006. – Vol. 35(1-2). – P. 261-264.
45. Morais, J. Insights from CURE: using clopidogrel on top of standard therapy. [Text] / J. Morais // *Cerebrovasc Dis*. – 2002. – Vol. 13 (1). – P. 17-21.
46. New insights from ADVANCE [Text] / J. Chalmers, A.P. Kengne, R. Joshi, V. Perkovic, A. Patel // *J Hypertens Suppl*. – 2007. – Vol. 25(1). – P. 23-30.
47. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trial [Text] / A. Davalos, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2850-2857.
48. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial [Text] / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 3. – P. 363.
49. Owen, O.G. The collaborative atorvastatin diabetes study: preliminary results [Text] / O.G. Owen // *Int J Clin Pract*. – 2005. – Vol. 59(1). – P. 121-3.
50. Patel, A. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease [Text] / A. Patel, J. Chalmers, N. Poulter // *J Hum Hypertens*. – 2005. – Vol. 19, Suppl 1. – P. 27-32.
51. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism. Evidence from a clopidogrel-ticlopidine crossover study [Text] / G. Campo, M. Valgimigli, D. Gemmati [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50(12). – P. 1132-1137.
52. Predictors of ischemic versus hemorrhagic strokes in hypertensive patients [Text] / B.A. Khealani, N.A. Syed, S. Maken [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak*. – 2005. – Vol. 15(1). – P. 22-25.
53. Spotlight on statins [Text] / M.S. Weber, O. Stuve, O. Neuhaus [et al.] // *Int MS J*. – 2007. – Vol. 14(3). – P. 93-7.
54. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of cardiology (ESC). European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary [Text] / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2007. – Vol. 28(1). – P. 88-136.
55. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences [Text] / M.J. Mc Queen, E. Lonn, H.C. Gerstein, J. Bosch, S. Yusuf // *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. – 2005. – Vol. 240. – P. 143-156.
56. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) [Text] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
57. The impact of ACE inhibitors of angiotensin II type I receptors blockers on the development of new onset type 2 diabetes [Text] / E.L. Gillespie, C.M. White, M. Kardas, M. Lindberg, C.I. Coleman // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28(9). – P. 2261 – 2266.
58. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage [Text] / M.F. Stiefel, G.G. Heuer, J.M. Abrahams [et al.] // *J Neurosurg*. – 2004. – Vol. 101(4). – P. 594-599.
59. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States [Text] / M. Ezzati, S. Oza, G. Danaei, C.J. Murray // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(7). – P. 905-914.
60. Usefulness of fasting blood glucose to predict vascular outcomes among individuals without diabetes mellitus (from the Northern Manhattan Study) [Text] / K. Eguchi, B. Boden-Albala, Z. Jin [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol. 100(9). – P. 1404-1409.
61. Vakili, A. Post-ischemic treatment of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat [Text] / A. Vakili, M.Z. Khorasani // *Brain Res*. – January 2007. – Vol. 1144. – P. 186-191.
62. Yusuf, S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis [Text] / S. Yusuf // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89 (2A). – P. 18-25.
63. Ziegler, D. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy [Text] / D. Ziegler, F.A. Gries // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46(2). – P. 62-66.
64. Ziegler, D. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial. (ALADIN Study) [Text] / D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38. – P. 1425-1433.

### Summary

#### **MODERN DIRECTIONS ARE IN TREATMENT OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY. O. Myronenko, T.V. Myronenko**

*In the article the modern going is considered near complex therapy of such frequent complication of diabetes mellitus, as diabetic encephalopathy.*

*Attention the nosotropic ground of adequate medicinal correction of clinical syndromes of disease is spared.*

**Key words:** *diabetic encephalopathy, treatment, treating.*