

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_{1c} важнейшего предиктора диабетических осложнений. В исследовании Steno-2 использовался мультифакторный подход к терапии, направленный на достижение целевого уровня HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} на 1%, соответствует более чем двукратное повышение риска манифестации указанных заболеваний.

2. Контроль гликемии на уровне HbA_{1c} - 6,5% и ниже (IDF - International Diabetes Federation) или HbA_{1c} - 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 гликометаболической 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-четырех 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 дигидроперицинов, 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 вазодилататоры [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, пентоксифиллин), 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 А₂. Аспирин блокирует тромбоксан-А₂-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 разрывать 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_{1с}; 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. Mancina, G. New onset diabetes and antihypertensive drugs [Text] / G. Mancina, 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.*