

# Инсульт и хроническая ишемия мозга у больных сахарным диабетом: особенности течения и терапии

**Высокая медико-социальная значимость сахарного диабета (СД) определяется его вкладом в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и их необратимых последствий, включая мозговую инсульт. У каждого второго пациента с диабетом при первом же квалифицированном обследовании выявляются неврологические осложнения: диабетическая полинейропатия, в том числе вегетативная, диабетическая (дисметаболическая) энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения. В рамках традиционной научно-практической конференции с международным участием «Карпатские чтения» (6-8 июня, г. Ужгород) профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Елена Игоревна Чуканова прочла лекцию о проблеме терапии инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у пациентов с СД.**

— Относительный риск возникновения инсульта у больных СД 2 типа, по разным данным, в 1,8-6 раз превышает таковой у лиц без СД. Параллельно СД увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в 2 раза. Существуют данные о том, что у пациентов молодого возраста (до 40 лет) при недлительном течении СД чаще происходят внутримозговые кровоизлияния, а при длительном (более 15-20 лет) течении заболевания чаще развиваются ишемические инфаркты мозга. Ранний СД у молодых лиц часто приводит к параллельному формированию микро- и макроангиопатии, что при активном образе жизни с частыми колебаниями артериального давления создает предпосылки к повреждению внутримозговых сосудов и геморрагическому инсульту. У больных СД пожилого возраста более важную роль играют сопутствующие артериальная гипертензия и атеросклероз. У них успевает развиться хроническая ишемия мозга (ДЭ), которая обуславливает «готовность» мозга к ишемическому инсульту. При обоих типах СД возникают осложнения, приводящие к ранней инвалидизации (85-89% страдающих СД составляют лица трудоспособного возраста) и повышающие летальность.

Высокая частота ишемических инсультов при СД 2 типа во многом определяется его вкладом в развитие атеротромбоза — одного из основных механизмов возникновения ишемического инсульта. В то же время в подавляющем большинстве проспективных исследований не отмечено достоверных корреляционных связей между ведущим фактором риска атеросклероза — гиперхолестеринемией — и частотой развития инсульта, хотя такая связь существует с инфарктом миокарда. В исследовании POSCH снижение уровня холестерина привело к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности, но не уменьшило риск возникновения инсульта. Это можно объяснить с позиции современных представлений о происхождении и патофизиологии атеросклероза. Атеросклероз — генетически детерминированное состояние, которое развивается абсолютно у всех людей, но прогностически неблагоприятным является атеросклероз, сопровождающийся системным воспалительным ответом и дисфункцией эндотелия сосудов. По-видимому, именно системное воспаление и эндотелиальная дисфункция вносят наиболее существенный вклад в патогенез сердечно-сосудистых

осложнений атеросклероза, включая инсульт. Поэтому констатации наличия гиперлипидемии и атеросклеротических бляшек уже недостаточно для корректной оценки риска сердечно-сосудистых катастроф, что определяет интерес исследователей и клиницистов к так называемым новым факторам риска. Эти факторы тесно сопряжены с воспалением и дисфункцией эндотелия, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и могут и должны быть использованы в качестве дополнительных маркеров при оценке риска инсульта. Наибольшие перспективы связывают с исследованием маркеров воспаления (С-реактивный белок, молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин, повышение количества лейкоцитов, уровня провоспалительных цитокинов), а также гомоцистеина, тканевого активатора плазминогена, липопротеина (а).

Метаболические и гемодинамические нарушения, которые формируются при СД, приводят к дисфункции эндотелия. Возникает дисбаланс между сосудорасширяющими, сосудосуживающими и антитромботическими, а также между пролиферативными и провоспалительными факторами. Осложнения СД — это в основном результат эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушениями клеточного энергетического метаболизма сосудов капиллярного уровня, в том числе микрососудов, питающих периферические нервы (vasa nervorum) и сами сосуды (vasa vasorum). Клинически этот процесс проявляется развитием диабетических микро- и макроангиопатий.

Патогенез поражения церебральных структур при ишемии мозга (острой или хронической) однотипен и представляет собой последовательно нарастающий комплекс патобиохимических расстройств, вызванных снижением уровня кислорода в артериальной крови (гипоксемии). Жизнеспособность клеток, попавших в зону ишемии, определяется степенью нарушения баланса синтеза и потребления энергетических субстратов. При постоянно сниженной перфузии мозга кровью (в пределах 35-39 мл/мин) развивается хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Снижение кровотока в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабжения мозга) приводит к нарушению функций соответствующих участков мозга. При снижении артериального кровотока до 8-10 мл/мин (инфарктный порог кровоснабжения мозга) начинается

гибель нервных клеток. Прекращение кровотока на 5-8 мин ведет к развитию в ткани мозга необратимых изменений, опосредованных окислительным стрессом и патологическим апоптозом.

Как известно, окислительный стресс представляет собой процесс образования «активных форм кислорода» (супероксидов и перекиси водорода) — сильных окислителей, которые разрушают клеточное содержимое, включая ДНК. Исходной причиной окислительного стресса служит нарушение функции митохондрий и их деструкция. Острый или длительно действующий окислительный стресс является важным звеном патогенеза ишемического инсульта, нейродегенеративной патологии, травматических повреждений нервной системы. Окислительный стресс создает предпосылки для запуска естественного механизма клеточной смерти — апоптоза и в то же время активирует нейротрофины, которые регулируют репаративные процессы в нервной ткани.

Апоптоз — естественный морфобиохимический процесс уничтожения старых, поврежденных и ненужных клеток, регулируемый механизмом упорядочения качественного состава клеточной популяции. Патологический апоптоз происходит при ишемических, дегенеративных и травматических повреждениях нейрональных структур. Пусковым фактором патологического апоптоза служит нарушение окислительного метаболизма в митохондриях (окислительный стресс). Апоптоз последовательно проходит стадии биохимических процессов, которые приводят к характерным изменениям морфологии клетки: потере симметрии мембраны, сжатию клетки, фрагментации ядра и, наконец, разделению клетки на апоптотические тела. При физиологическом апоптозе апоптотические тела (фрагменты разрушенной клетки) полностью утилизируются фагоцитами. При патологическом апоптозе этого не происходит, и фрагменты погибших нейронов могут нарушать функционирование нервной ткани.

Клиническое течение острых нарушений мозгового кровообращения у больных СД имеет свои особенности. Инфаркт мозга у них чаще возникает днем, в период активности, нередко развивается на фоне повышенного артериального давления. У некоторых пациентов наблюдается псевдотуморозное течение инсульта с медленным развитием симптоматики на протяжении

нескольких дней. На фоне СД всегда отмечается более тяжелое течение инсульта с высокой летальностью, чаще возникает отек мозга.

Выделяют следующие причины частых летальных исходов у данной категории больных:

- затруднения ранней диагностики инсульта (ошибочно ставится диагноз диабетической или гипогликемической комы);
- декомпенсация диабетических обменных нарушений;
- наличие сопутствующей соматической патологии и осложнений СД (инфаркт миокарда, нефропатия, повышенная ранимость кожных покровов и др.);
- обширность очагов инфаркта мозга;
- трудности проведения рациональной фармакотерапии в связи с одновременным лечением по поводу инсульта и СД.

У всех пациентов с СД, перенесших инсульт, обязателен адекватный контроль показателей углеводного обмена (уровня глюкозы крови, концентрации гликозилированного гемоглобина), а также осмолярности плазмы. В остром периоде инсульта из-за нарушений приема пищи у больных, которые получают сахароснижающие препараты, нередко возникает гипогликемия. Так как гипогликемия может существенно осложнить течение инсульта и стать причиной нарастания неврологического дефицита, уровень глюкозы в крови у таких пациентов следует контролировать особенно тщательно. При гипогликемии (<2,8 ммоль/л) показано внутривенное введение 10-20% раствора глюкозы. При гипергликемии (>10 ммоль/л) рекомендуется снижение уровня глюкозы путем введения инсулина.

Такое рутинное мероприятие, как адекватное кормление больных, в том числе парентеральное питание при необходимости (например, при нарушениях глотания), позволяет избежать множества осложнений и, в конечном счете, влияет на исход заболевания.

Наличие СД не только осложняет острый период инсульта, но и затрудняет проведение постинсультной реабилитации в восстановительном периоде. У пациентов с диабетом программа двигательной реабилитации должна быть составлена с учетом возможных поражений периферической нервной системы, сосудов, а также других органов и систем. Наличие сенситивной атаксии вследствие диабетической полинейропатии в определенной степени ограничивает возможность двигательной реабилитации, а кожные поражения могут становиться противопоказанием для массажа. Не следует забывать и о высоком риске развития диабетической стопы. Для профилактики этого грозного осложнения больным необходимо дать рекомендации по подбору обуви.

Адекватный контроль факторов риска (антигипертензивная терапия, назначение статинов, антикоагулянтов и ангиопротекторов) может существенно снизить риск

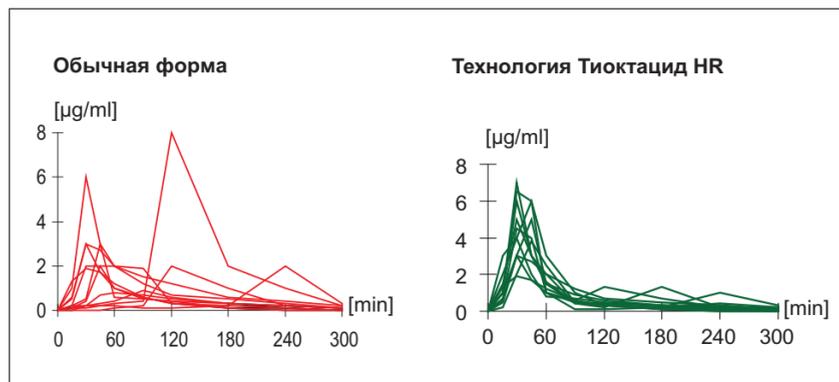


Рис. 1. Вариабельность абсорбции обычной формы альфа-липовой кислоты и стабильность достижения пиковой концентрации в плазме крови после приема таблетки Тиоктацид HR

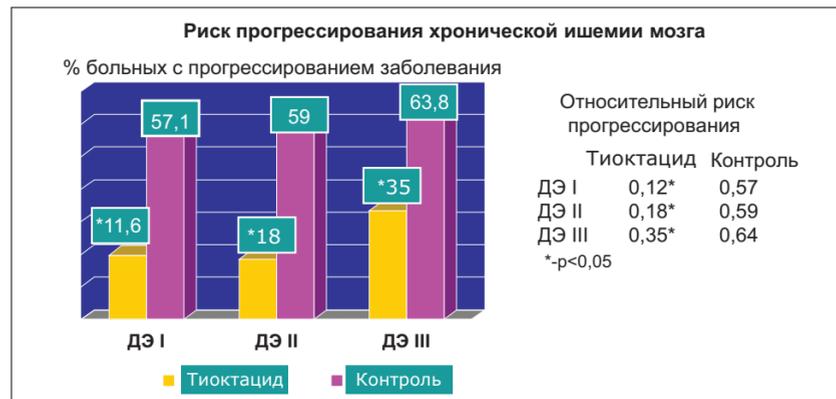


Рис. 2. Замедление темпов прогрессирования ДЭ после двух курсов терапии препаратом Тиоктацид HR

возникновения повторного инсульта, который повышен у пациентов с СД.

Лечение инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного инсульта отделения с координированным мультидисциплинарным подходом к ведению больных, который включает мероприятия, направленные на поддержание перфузии, оксигенации и гомеостаза нервной ткани: коррекцию дыхательных нарушений, артериального давления, гемостаза, гликемии, снижение внутричерепного давления, медикаментозную нейропротекцию, а также двигательную и логопедическую реабилитацию.

Критерии оценки эффективности нейропротекторной терапии остаются дискуссионными. Клинические исследования, в которых изучались возможности медикаментозной нейропротекции при инсульте, активно обсуждались на последнем европейском конгрессе по проблеме инсульта (22<sup>nd</sup> European Stroke Congress), который проходил в Лондоне (Великобритания) с 28 по 31 мая.

Исходя из важной патогенетической роли окислительного стресса и апоптоза при инсульте, в комплекс лечения целесообразно включать препараты с антиоксидантным и антиапоптотическим эффектом.

Одним из хорошо изученных нейропротекторов с мультимодальным действием является оригинальный препарат Тиоктацид (Meda, Швейцария), содержащий альфа-липовую (тиоктовую) кислоту. Альфа-липовая кислота — эффективный нейтрализатор свободных радикалов, физиологический антиоксидант, который входит в состав эндогенной антиоксидантной системы организма, кофактор ряда метаболических процессов, направленных на нормализацию энергетического, углеводного и липидного обменов. Кроме того, альфа-липовая кислота подавляет транскрипционный фактор NF-κB, регулирующий процессы апоптоза, и является хелатором меди и железа, служащих катализаторами ряда окислительных процессов. Тиоктацид оказывает мультимодальное действие на факторы риска инсульта и ишемический каскад: снижает количество свободных радикалов, подавляет системный воспалительный ответ, предупреждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и переход атеросклероза в неблагоприятную токсико-воспалительную форму, ликвидирует метаболический ацидоз, тормозит процессы патологического апоптоза.

Тиоктацид представлен в двух формах: Тиоктацид 600 Т — раствор для внутривенного введения и Тиоктацид 600 HR — таблетки для перорального приема. На первом этапе лечения препарат вводится внутривенно капельно в дозе 600 мг 1 раз в сутки 15 инъекций, затем переходят на таблетированную форму: 1 таблетка (600 мг) утром натощак, за 30 мин до еды. Длительность курса лечения зависит от степени тяжести заболевания и определяется лечащим врачом.

Данные, полученные для препарата Тиоктацид, не могут быть экстраполированы на другие препараты альфа-липовой кислоты в силу различий их фармакокинетики. Тиоктацид 600 HR — единственная форма альфа-липовой кислоты, которая обеспечивает низкую вариабельность абсорбции и быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови независимо от индивидуальных особенностей всасывания у разных пациентов (рис. 1), и это единственная форма альфа-липовой кислоты, которая изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях.

В 2005 г. мы опубликовали результаты собственного многоцентрового клинического исследования, в котором Тиоктацид применялся для лечения больных с ДЭ I, II и III стадий. Пациенты основной группы (n=128) получали Тиоктацид перорально по 1200 мг/сут в первые 7 дней, затем по 600 мг/сут в течение 23 дней в дополнение к базисной терапии ДЭ (индапамид 2,5 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, дипиридамол 150 мг/сут, глицин 900 мг/сут, эналаприл в индивидуально подобранных дозах). Курс лечения Тиоктацидом

больные проходили дважды за год — в первый и шестой месяцы. 118 пациентов контрольной группы получали только базисную терапию. Неврологический статус больных оценивался до начала включения в исследование, а затем через 1, 3, 6, 7 и 12 мес наблюдения.

В результате на 12-м месяце исследования, после проведения двух курсов лечения Тиоктацидом, у пациентов с ДЭ разных стадий отмечалась достоверно значимая стабилизация прогрессирования заболевания (рис. 2). В подгруппах пациентов с ДЭ II и III стадий, которые получали Тиоктацид, достоверно реже за весь период наблюдения развивались транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульты.

Еще одна необходимая составляющая сосудисто-метаболической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, особенно у лиц с сопутствующими поражениями периферических артерий и СД, — Солкосерил. Это — депротенизированный гемодериват, содержащий широкий спектр

органических низкомолекулярных компонентов с высокой биологической активностью (аминокислоты, нуклеозиды, нейромедиаторы и их предшественники, микро- и макроэлементы). Оригинальная технология двухэтапной очистки (диализ + ультрафильтрация) обеспечивает высокое содержание действующих веществ в 1 мл раствора (42,5 мг/мл в пересчете на сухое вещество), что повышает эффективность однократной инъекции.

Уникальные компоненты Солкосерила — серофендиковая кислота и гексосилкератид. Гексосилкератид — необходимая субстанция для синтеза миелина, активирует ангиогенез, ускоряя реваскуляризацию в среднем на 7 дней. Серофендиковая кислота была впервые обнаружена именно при производстве Солкосерила. Ее молекула состоит из двух частей: одна из них (атизандериват) обеспечивает нейропротекторные свойства, другая (диметилсульфоксид) — антиоксидантную защиту клеток мозга. Именно поэтому Солкосерил используется

в неврологии не только как активатор клеточного метаболизма, но и как средство нейропротекции и антиоксидантной защиты.

В механизме действия Солкосерила ведущим является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма физиологическим путем: стимуляция поступления кислорода и транспорта глюкозы в клетки, повышение энергообразования, блокада перекисного окисления и усиление антиоксидантной защиты. Эффекты Солкосерила наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, находящихся в состоянии метаболической недостаточности.

Предложенные подходы к лечению позволяют ускорить реабилитацию пациентов с СД после перенесенного инсульта, снизить вероятность развития осложнений и повысить качество жизни.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Солкосерил**

**Загальна характеристика: основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина жовтого або жовтуватого кольору, з характерним запахом солкосерилу. **Ліквісний та кількісний склад:** діюча речовина: солкосерил — депротенизований гемодериват з крові телет (Bos Taurus), стандартизований хімічно і біологічно, в перерахунок на суху речовину — 42,5 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Форма випуску:** Розчин для ін'єкцій. **Імунологічні і біологічні властивості:** Солкосерил — це депротенизований гемодериват з крові телет, отриманий шляхом діалізу та ультрафільтрації, який містить широкий спектр природних низкомолекулярних речовин з молекулярною масою 5 000 Да, і лише деякі з них описані хімічно та фармакологічно. Солкосерил захищає тканини, які знаходяться у стані гіпоксії та дефіциту живлення, сприяє регенерації тканин, прискорює та поглищує загоєння ран. **Показання для застосування:** Окклюзивне захворювання периферичних артерій (стадії III–IV за Fontaine) у пацієнтів з протипоказаннями або непереносимістю інших вазоактивних лікарських засобів. Хронічна венозна недостатність зі стійкими до терапевтичної дії виразами геміолі. **Побічна дія.** Дуже рідко (менше 0,1%) можуть розвинути алергічні або анафілактичні реакції, які обумовлені, можливо, імуноглобуліном класу E (IgE). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Пакування.** Розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах № 25 та по 5 мл в ампулах № 5 у картонній коробці. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Legas Farmaceutikalas Svitselelend GmbH, Швейцарія. Рибергштрассе 21, CH-4127 Бірфельден, Швейцарія. **Заявник.** МЕДА Фармасьютикалз Світселенд ГмбХ (MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH), Швейцарія. Хернауштрассе 60, CH-8602 Ванген — Брюттзелен, Швейцарія. Р.П. UA/6029/01/01 від 01.07.2008, 284/11-300200000 від 22.12.2011, 284/11-300200000 від 22.12.2011.

# Солкосерил

## Физиологическое восстановление метаболизма

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тиоктацид®**

**Склад лікарського засобу: Тиоктацид® 600 Т:** 1 ампула (24 мл) розчину містить трометамолової солі тійоктової кислоти 952,3 мг (що відповідає 600 мг тійоктової (α-ліпової) кислоти). **Тиоктацид® 600 HR:** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг тійоктової (α-ліпової) кислоти. **Показання.** Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної поліневропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тійоктової кислоти та інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Тиоктацид® 600Т:** Внутривенно вводять 1 ампулу на добу, у важких випадках вводять до 1200 мг на добу протягом 2–4 тижнів. Внутривенне введення нерозведеного розчину слід проводити повільно за допомогою шприца для ін'єкцій і перфузора зі швидкістю не більше 2 мл розчину Тиоктацид® 600 Т в хв (час введення має становити 12 хвилин). Препарат вводять внутривенно капельно протягом 30 хв, перед чим ампулу препарату Тиоктацид® 600 Т розводять в 0,9% розчину натрію хлориду до 100–250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно захищати від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Захисний таким чином розчин може зберігатися протягом 6 годин. **Тиоктацид® 600HR:** Дорослим призначають по 1 таблетці Тиоктациду® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодини до першого прийому їжі. Препарат приймають натще, не розжовуючи і запиваючи достатньо кількістю води. **Побічні реакції.** В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, біль у шлунку і кишечнику, а також діарея; можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, кропивниця і свербіж; через поглинання засвоєної глюкози може знизитися 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 внутривенному введенні можливі підвищення внутрішньочерепного тиску, затримка дихання. У деяких випадках після внутривенного введення спостерігалися судом, диплопія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «МЕДА Менюфакчеринг ГмбХ». Р.П. UA/5289/01/01 від 25.11.2011. Р.П. UA/6616/01/01 від 19.07.2012.

# Тиоктацид®

## Ощущение жизни

**Оригинальный препарат α-липовой кислоты для лечения диабетической нейропатии<sup>1</sup>**

- Эффективность, доказанная исследованиями<sup>1</sup>
- Лекарственные формы, обеспечивающие максимальную эффективность и безопасность<sup>1,2</sup>

**Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.**

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

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

**МЕДА Фармасьютикалз Світселенд ГмбХ**  
Представительство в Украине и странах СНГ:  
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57Б, 6 этаж.  
Тел. +38 044 482 482 1551. Факс +38 044 482 1599.  
www.meda.ua