

Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Невропатия является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и встречается примерно у 60% пациентов. Больные СД типа 2 могут быть с данным осложнением уже после нескольких лет плохого гликемического контроля, а иногда эти пациенты уже имеют невропатию на момент постановки диагноза СД. Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – разновидность диабетической периферической полиневропатии. В свою очередь, кардиальная автономная полиневропатия (КАН) – разновидность диабетической автономной полиневропатии, наиболее часто диагностируемая форма ДАН. В настоящее время известно, что 50% больных СД с диабетической невропатией имеют бессимптомную КАН – разновидность диабетической автономной полиневропатии (ДАН), в то время как 100% больных с симптоматикой КАН имеют классическую диабетическую невропатию. Ортостатическая гипотензия (ОГ) – классическое проявление КАН. В целом распространенность ОГ среди пожилых пациентов медицинских учреждений – 54–68%, в общей популяции – 6%. ОГ – серьезная проблема в первую очередь – из-за ее влияния на хронические соматические заболевания. Наличие ОГ является независимым фактором риска заболеваемости инфарктом миокарда (и смертности от него), инсультом, сердечной недостаточностью, аритмиями. В статье описаны пять стандартных тестов по Ewing для выявления патологии сердечно-сосудистой системы. В качестве возможной патогенетической терапии ДАН обсуждаются препараты α -липовой кислоты, витаминов группы В, комплексы витаминов группы В и биологически активных веществ. Кокарнит – комплексный препарат, содержащий витамины группы В и метаболически активные вещества, способный улучшить состояние пациентов с ДАН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная невропатия, кардиальная автономная полиневропатия, ортостатическая гипотензия, Кокарнит.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 28–30.

Cardiac autonomic neuropathy: role of metabolic therapy

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM) and affects about 60% of patients. Patients with type 2 DM can have this complication after several years of poor glycemic control, and sometimes these patients already have neuropathy at the time of DM diagnosis. Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a type of diabetic peripheral neuropathy. Whereas, cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a type of diabetic autonomic neuropathy and the most commonly form of DAN. It is now known that 50% of patients with DM suffering from diabetic neuropathy have asymptomatic CAN (form of diabetic autonomic neuropathy – DAN), while 100% of patients with symptoms of DAN have classic diabetic neuropathy. Orthostatic hypotension (OH) is a common manifestation of CAN. In general, the prevalence of OH among elderly patients is 54–68% and 6% in the general population. OH is a serious problem primarily because of the impact on the course of chronic somatic diseases. The existence of OH is an independent risk factor for incidence of myocardial infarction (and for mortality as well), stroke, heart failure and arrhythmias. This article deals with Ewing's five standard tests for diagnosing cardiovascular pathology. This article discusses the possibility of prescribing preparations of α -lipoic acid, vitamin B preparations, preparations containing vitamin B-complex and biologically active substances in the capacity of possible pathogenetic DAN therapy. Cocarnit is a complex preparation, containing vitamins B and metabolically active compounds, which can improve total somatological state of patients with DAN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, cardiac autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, Cocarnit.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Cardiac autonomic neuropathy: role of metabolic therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 28–30.

Невропатия является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и встречается примерно у 60% пациентов. Больные СД типа 2 могут быть с данным осложнением уже после нескольких лет плохого гликемического контроля, а иногда эти пациенты уже имеют невропатию на момент постановки диагноза СД [1].

По некоторым оценкам, 193 млн людей с СД не знают о своем диагнозе и, следовательно, являются уязвимой группой риска по развитию осложнений [2].

Наиболее распространенный тип диабетической невропатии (ДН) – симметричная, дистальная с преимущественным поражением чувствительных волокон – показывает сильную корреляцию между прогрессирующим поражением как соматических, так и вегетативных волокон.

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – разновидность диабетической периферической полиневропатии. Распространенность ДАН постепенно увеличивается с возрастом пациента, длительностью течения СД и при плохом гликемическом контроле. ДАН может затрагивать все органы и системы либо только некоторые из них (например, сердечно-сосудистую, мочеполовую систему, желудочно-кишечный тракт), проявляясь клинически или протекать субклинически [3]. Несмотря на потенциальное негативное влияние ДАН на качество жизни пациентов, это заболевание относится к числу наименее изученных и диагностируемых осложнений СД, хотя ДАН можно обнаружить у 25% пациентов с СД типа 1 и в 34% у больных СД типа 2 [4]. В свою оче-

редь, кардиальная автономная полиневропатия (КАН) – разновидность диабетической автономной полиневропатии, наиболее часто диагностируемая форма ДАН. В настоящее время известно, что 50% больных СД с ДН имеет бессимптомную КАН – разновидность диабетической автономной полиневропатии (ДАН), в то время как 100% больных с симптоматикой КАН имеют классическую ДН [5, 6]. Дисбаланс в вегетативной нервной системе происходит в самом начале развития СД, на том этапе, когда активное вмешательство в процесс может замедлить прогрессирование ДН [7].

КАН может проявляться тахикардией в покое, фиксированным сердечным ритмом с отсутствием реакции на вагусные пробы (симптом денервации сердца), ортостатической гипотензией, ортостатической тахикардией и брадикардией, изменениями на электрокардиографии (удлинение QT и др.), эпизодами кардиореспираторного ареста, повышенным риском дисфункции левого желудочка, ишемии и инфаркта миокарда. Эта форма автономной невропатии выявляется наиболее часто, развивается уже в первые 3–5 лет течения диабета.

Недавние исследования обращают внимание на то, что КАН независимо связана с хроническим заболеванием почек у пациентов с СД типа 2 [8], кроме того, ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9].

Ортостатическая гипотензия (ОГ) – классическое проявление КАН, она определяется как снижение перифе-

рического систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 20 или 10 мм рт. ст. соответственно, после принятия вертикального положения из положения лежа. В целом распространенность ОГ среди пожилых пациентов медицинских учреждений оценивается в 54–68%, в общей популяции – 6% [10].

ОГ серьезная проблема в первую очередь из-за влияния ее на хронические соматические заболевания. Наличие ОГ является независимым фактором риска заболеваемости инфарктом миокарда (и смертности от него), инсультом, сердечной недостаточностью, аритмиями. ОГ может осложнить лечение гипертонии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, привести к инвалидности. У пациентов могут быть падения и травматические повреждения вследствие обмороков (ОГ – 3-я по частоте причина обмороков после вазовагальных и кардиальных синкоп) [11]. У пациентов с ОГ имеется повышенный уровень смертности, и увеличение этого риска происходит независимо от основных факторов риска сосудистых и сердечных заболеваний [12].

В ретроспективном исследовании было показано, что в течение 10-летнего периода наблюдения пациенты с СД типа 1 с КАН имели смертность в 5 раз выше, чем пациенты без КАН, а наличие кардиальной формы ДАН было самым сильным предиктором смертности у данной категории больных. В общей сложности 278 пациентов были включены в исследование и разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия КАН (КАН+ – 111, КАН- – 167 человек). Группы были сравнены исходно и через 10 лет. За 10-летний период в общей сложности умерли 18 пациентов: КАН+ – 14 (12,6%) человек; КАН- – 4 (2,4%); $p < 0,001$. Исходно пациенты с КАН были старше (47 лет против 33 года; $p < 0,001$), имели большую продолжительность диабета (20 лет против 12 лет; $p < 0,05$), плохой гликемический контроль (оценивали по уровню гликированного гемоглобина): 73 ммоль/моль против 68 ммоль/моль; $p < 0,05$, у них было выше САД (130 против 120 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и ДАД (80 мм рт. ст. против 70 мм рт. ст.; $p < 0,01$), большее количество осложнений СД. Авторы обнаружили, что наиболее сильным предиктором смертности было наличие КАН ($p < 0,01$) и значение АД на исходном уровне ($p < 0,05$). Другие исходные характеристики, включая продолжительность диабета, возраст и наличие микро- и макрососудистых осложнений, не были статистически значимыми [13].

Для **диагностики ДАН** используют ряд тестов, среди которых исследование кардиоваскулярных рефлексов (пять стандартных тестов по Ewing), с целью выявления патологии сердечно-сосудистой системы [14, 15].

Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца (норма > 15).

Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется. Отношение величины максимального R–R-интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R–R во время пробы менее 1,20 свидетельствует о наличии КАН.

Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин. Падение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии КАН с

нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт. ст.).

Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го *R-R*-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием КАН ($N > 1,04$).

Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о КАН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего субклинического вегетативного поражения. Они предложены как стандарт для диагностики ДАН, но в большей степени это относится к патологии сердечно-сосудистой системы.

Лечение ДАН должно быть направлено как на метаболические, так и на сосудистые нарушения. Главным в профилактике и замедлении развития ДН является, несомненно, достижение и поддержание нормальных значений глюкозы крови либо значений, максимально приближенных к нормальным. Также актуально назначение пациентам с СД и наличием ДН метаболических препаратов.

В настоящее время отдается предпочтение комплексным метаболическим препаратам, так как их применение связано с повышением эффективности терапии и комплаентности лечения [16]. К таким препаратам относится Кокарнит, который представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов. В 1 ампуле (лиофилизированная масса розового цвета) содержится трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг, кокарбоксилаза 50 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг.

Трифосаденин является производным аденозина, который стимулирует метаболические процессы, оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии, улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей, обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. После парентерального введения проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты расщепления включаются в синтез аденозинтрифосфата. Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамин В₁). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов, снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы, улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксидезоксицианокобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – это ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а следовательно, ДНК и РНК. При недостаточности витамина в данной реакции его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевозависимые реакции метаболизма; 5-дезоксидезоксицианокобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В₁₂ приводит к нарушению пролиферации быстро делящихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также образования миелиновой оболочки нейронов.

Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке,

улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание. Кокарнит назначают внутримышечно в ягодичную мышцу, вводить препарат нужно глубоко. Стандартная схема введения Кокарнита: 1 ампула 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. Рекомендуются курсы лечения 3–9 инъекций в зависимости от тяжести заболевания.

Кокарнит активизирует процессы аэробного окисления глюкозы, а также обеспечивает регулирующее воздействие на окисление жирных кислот. Введение препарата в комплексную терапию больных с КАН улучшает диастолическую функцию левого желудочка и положительно влияет на баланс симпатического и парасимпатического контроля (по данным вариабельности сердечного ритма), что обеспечивает регрессию клинических симптомов КАН [17].

Необходимо помнить, что помимо контроля уровня гликемии в лечении больных СД должны входить нелекарственные методы терапии: образовательные программы, коррекция образа жизни пациента (диета, отказ от курения, поддержание или достижение нормальной массы тела, лечебная гимнастика, повседневная активность). В России в качестве возможной патогенетической терапии ДАН обсуждаются препараты α -липоевой кислоты, витаминов группы В, комплексы витаминов группы В и биологически активных веществ. Кокарнит – комплексный препарат, содержащий витамины группы В и метаболически активные вещества, способный улучшить состояние пациентов с ДАН.

Литература/References

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43 (4): 817–24; pmid:8469345 doi: 10.1212/wnl.43.4.817
2. Timar B, Timar R, Gaiã L. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0154654; doi: 10.1371/journal.pone.0154654. eCollection 2016
3. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 928–30.
4. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
5. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003; 27: 646–61.
6. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 2113–21.
7. Vinik AI, Casellini C, Névoret ML. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. *Rev Neurobiol* 2016; 127: 235–85; doi: 10.1016/bs.im.2016.03.010
8. Tahrani AA, Dubb K, Raymond NT et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetologia* 2014; 57 (6): 1249–56; doi: 10.1007/s00125-014-3211-2. pmid:24623102
9. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5 (1): 17–39; doi: 10.4239/wjdv5.i1.17. pmid:24567799
10. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR et al. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2007; 120 (11): 975–80.
11. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (7): 848–60.
12. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F et al. Orthostatic changes in blood pressure and mortality in the elderly: the Pro.VA Study. *Am J Hypertens* 2015.
13. Lacigova S, Brozova J, Cechurova D et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients: 10-year follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160 (1): 111–7; doi: 10.5507/bp.2015.063
14. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–8.
15. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. Фарматека. 2012; 6: 40–4. / Kotova O.V. Diabeticheskaia avtonomnaia polinevropatiia. *Farmateka*. 2012; 6: 40–4. [in Russian]
16. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. Поликлиника. 2015; 1 (2): 36–9. / Kotova O.V. Diabeticheskaia neiropatiia. *Primenenie neirotropnykh vitaminov*. *Poliklinika*. 2015; 1 (2): 36–9. [in Russian]
17. Popov SV, Melekhovets' OK, Demikhova NV, Vynnychenko LB. Drug with a high metabolic activity, cocarnit, in the treatment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Lik Sprava* 2012; 3–4: 75–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-невролог ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова