



¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России»

² ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России»

³ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Влияние терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на показатели вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа

Д. м. н., проф. Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА^{1,2},
к. м. н. О.К. ХМЕЛЬНИЦКИЙ³, к. м. н. О.В. МАМОНТОВ^{1,2},
к. м. н. А.Ю. БАБЕНКО^{1,2}

Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее раннее и частое хроническое осложнение сахарного диабета, ее своевременное выявление и лечение имеют большое практическое значение. Самой опасной формой ДН является нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, приводящее к развитию эпизодов безболевой ишемии миокарда, безболевых и асимптомных форм инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тяжелых нарушений ритма сердца, гипертрофии левого желудочка, эпизодов ночного апноэ и синдрома внезапной смерти. В этой связи полученные данные, свидетельствующие о возможности существенного улучшения основных показателей вегетативной регуляции под влиянием препарата альфа-липоевой кислоты, представляются чрезвычайно важными. Установлено, что назначение препарата альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) именно на субклиническом этапе развития автономной нейропатии сердечно-сосудистой системы (АНС) позволяет добиться не только регресса ее основных маркеров, но и их полного исчезновения (отмечено в 17,96% случаев). Делается вывод, что, по аналогии с другими хроническими осложнениями СД, можно рекомендовать проводить лечение АНС препаратом альфа-липоевой кислоты не только на этапе клинически явных проявлений, но и на субклинической стадии.

Наиболее частым хроническим осложнением сахарного диабета (СД) 1 типа является диабетическая нейропатия, которая в зависимости от длительности заболевания и использованных методов обследования может быть диагностирована у 30–90% больных [1–3]. Диабетическую нейропатию принято подразделять на автономную (вегетативную) и периферическую, при этом наиболее грозной формой автономной нейропатии является вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы, или автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы (АНС) [4–8]. Важность изучения этого осложнения у больных СД 1 типа обусловлена данными о его негативном влиянии на качество жизни, стоимость лечения, прогноз заболевания и инвалидизацию больных, а если учесть, что пациенты с СД 1 типа – это люди молодого, тру-



доспособного возраста, эта проблема приобретает и большое социально-экономическое значение. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о роли АНС в развитии безболевого ишемии миокарда, асимптомных форм инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тяжелых нарушений ритма сердца, гипертрофии левого желудочка, ночного апноэ и синдрома внезапной смерти [9–12].

В развитии АНС можно выделить две стадии: субклиническую и клинически выраженную. Наибольший интерес представляет выявление больных с субклинической АНС, морфологически проявляющейся дегенеративно-дистрофическими изменениями в нервном волокне и поэтому обратимой, в отличие от клинически манифестной формы, в основе которой лежат необратимые тяжелые атрофические явления в нервных волокнах [13, 14].

В настоящее время при лечении диабетической полинейропатии широко используются препараты альфа-липоевой кислоты, способные не только существенно уменьшить клинические проявления нейропатии, но и влиять на электрофизиологические параметры нервной ткани [15–18]. Кроме того, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о способности препаратов альфа-липоевой кислоты вызывать регрессию морфологических нарушений как в периферических, так и в вегетативных нервных волокнах [19]. В этой связи терапия препаратами альфа-липоевой кислоты у больных СД 1 типа, имеющих ранние, субклинические формы АНС, представляется наиболее перспективной.

Материалы и методы исследования

Было проведено курсовое лечение препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) 39 больных (16 мужчин и 23 женщины) СД 1 типа в возрасте от 22 до 44 лет, средний возраст составил $33,3 \pm 3,8$ года. В исследование не включали па-

циентов с явными клиническими признаками АНС, больных с сопутствующей артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также с хроническими осложнениями СД: синдромом диабетической стопы, диабетической ретинопатией, нефропатией. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных на момент обследования не превышал 7,5%.

Пациентам были проведены следующие обследования: анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), определение индекса 30:15, индекса Вальсальвы; холодовая проба, проба с пассивным ортостазом; исследовались кардиопульмональный и спонтанный барорефлексы [2, 20, 21].

Курс лечения препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) состоял из 10 внутривенных капельных инфузий по 600 мг препарата на физиологическом растворе с последующим приемом таблетированных форм по 600 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев. Исследования проводили до лечения и через 1 и 3 месяца постоянной терапии препаратом Берлитион®.

Таблица 1. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у больных СД 1 типа через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липоевой кислоты

| Показатель | Больные СД 1 типа | | | Контрольная группа |
|---------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| | До лечения | Через 1 мес. лечения | Через 3 мес. лечения | |
| R–R, мс | 0,76 ± 0,12 | 0,80 ± 0,09* | 0,80 ± 0,08* | 0,83 ± 0,18 |
| СКО, % | 21,07 ± 16,85 | 29,63 ± 14,11* | 29,90 ± 15,11* | 44,25 ± 19,59 |
| TP, мс ² * | 590,37 ± 615,79 | 832,72 ± 715,58* | 855,92 ± 598,40* | 2241,04 ± 1441,51 |
| dR–R, мс ² * | 0,095 ± 0,057 | 0,111 ± 0,061 | 0,118 ± 0,047** | 0,17 ± 0,06 |
| dLP/TP, мс ² * | -0,026 ± 0,173 | -0,127 ± 0,200* | -0,123 ± 0,146* | -0,14 ± 0,15 |

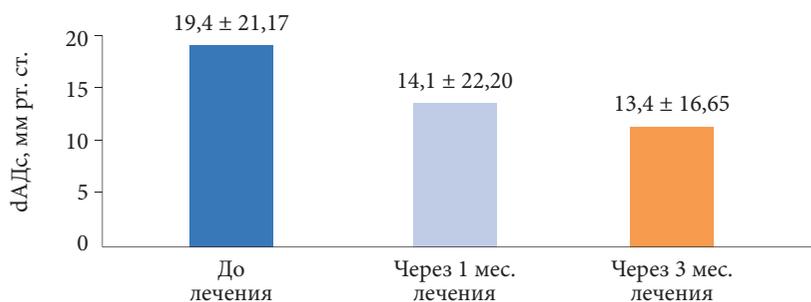
R–R – средняя длина R–R интервала, СКО (σ) – среднее квадратичное отклонение, TP – общая мощность, dR–R – динамика средней длины R–R интервала в ортостазе, dLP/TP – динамика отношения низкочастотной к общей мощности в ортостазе.

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями (p < 0,05).

** Достоверные отличия по сравнению со значениями, зарегистрированными через 1 месяц после начала терапии (p < 0,05).

В настоящее время при лечении диабетической полинейропатии широко используются препараты альфа-липоевой кислоты, способные не только существенно уменьшить клинические проявления нейропатии, но и вызывать регрессию морфологических нарушений как в периферических, так и в вегетативных нервных волокнах.

В качестве контрольной группы было обследовано 40 практически здоровых лиц в возрасте $30,0 \pm 6,1$ лет (19 мужчин и 21 женщина). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica. Данные приведены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи t-теста Стьюдента, дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического критерия Манна –



dАДс – динамика систолического артериального давления в течение всего ортостатического периода.

Рис. 1. Динамика снижения систолического артериального давления в течение всего ортостатического периода через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

Таблица 2. Динамика показателей маневра Вальсальвы, индекса 30:15 и холодовой вазоконстрикции у больных СД 1 типа через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

| Показатель (относительные единицы) | Больные СД 1 типа | | | Контрольная группа |
|------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| | До лечения | Через 1 мес. лечения | Через 3 мес. лечения | |
| Маневр Вальсальвы | 1,31 ± 0,22 | 1,33 ± 0,23 | 1,36 ± 0,20 | 1,71 ± 0,291 |
| Индекс 30:15 | 1,107 ± 0,118 | 1,148 ± 0,094* | 1,142 ± 0,107* | 1,141 ± 0,095 |
| Холодовая вазоконстрикция | 0,31 ± 0,12 | 0,37 ± 0,13* | 0,36 ± 0,09* | 0,45 ± 0,072 |

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика артериального и кардиопульмонального барорефлекса через 1 и 3 месяца после начала терапии препаратом альфа-липовой кислоты

| Показатель | До лечения | Через 1 мес. лечения | Через 3 мес. лечения | Контрольная группа |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| АБР (мс/мм рт. ст.) | 4,1 ± 2,19 | 4,4 ± 2,67 | 5,0 ± 2,01* | 12,9 ± 6,5 |
| КПБР (относительные единицы) | 0,10 ± 0,22 | 0,26 ± 0,13* | 0,22 ± 0,12* | 0,34 ± 0,09* |

АБР – артериальный барорефлекс, КПБР – кардиопульмональный барорефлекс.

* Достоверные отличия по сравнению с исходными значениями (p < 0,05).

Уитни; различий в одной группе в разных точках – при помощи t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона. Частоту встречаемости признака оценивали по методу расчета

критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Использовались методы корреляционного и регрессионного анализа, в том числе метод множественной пошаговой регрессии.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения препаратом альфа-липовой кислоты (Берлитион®) 39 больных СД 1 типа отмечено достоверное увеличение показателей, отражающих общую вариабельность сердечного ритма в покое и ортостазе (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что на фоне терапии препаратом Берлитион® отмечалось достоверное увеличение как временной составляющей вариабельности сердечного ритма – среднеквадратичного отклонения, так и его частотной характеристики – общей мощности, а также восстановление реакции симпатического компонента спектра ВСР в ходе пассивного ортостаза – dLP/TP. Проведенное лечение привело к достоверному снижению систолического артериального давления, что установлено в процессе проведения ортостатической пробы (рис. 1). У лиц контрольной группы этот показатель составил 7,4 ± 4,93 мм рт. ст.

Параллельно с этим через 3 месяца терапии выявлено достоверное увеличение реакции ритма сердца на ортостатическую пробу как по сравнению с исходным значением, так и с величиной показателя через 1 месяц после начала лечения: 0,095 ± 0,057; 0,11 ± 0,061 и 0,118 ± 0,047 мс², p = 0,002 и 0,038 соответственно. Отмеченные изменения наблюдались на фоне сохраняющегося достоверного урежения сердечного ритма – R-R (табл. 1).

В результате проведенного лечения отмечено статистически достоверное (p < 0,05) увеличение индекса 30:15, а также холодовой вазоконстрикции сосудов предплечья (p < 0,001) (табл. 2).

Было изучено влияние лечения препаратом альфа-липовой кислоты на состояние барорефлекторной регуляции. Установлено, что на фоне лечения наблюдалось улучшение барорефлекторной регуляции системы кровообращения (табл. 3).

Как видно из представленных данных, достоверный прирост спонтанного артериального баро-



Курс лечения препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) состоял из 10 внутривенных капельных инфузий по 600 мг препарата на физиологическом растворе с последующим приемом таблетированных форм по 600 мг 1 раз в сутки в течение трех месяцев. В 17,96% случаев отмечено полное исчезновение маркеров АНС, что позволяет рекомендовать раннее начало терапии альфа-липоевой кислотой и ее продолжение в течение не менее трех месяцев.

рефлекса зарегистрирован лишь через три месяца после начала терапии: $4,1 \pm 2,19$ и $5,0 \pm 2,01$ мс/мм рт. ст. ($p = 0,013$), однако полной нормализации этого показателя не произошло. Проведенный анализ полученных данных показал, что динамика артериального барорефлекса у обследуемых больных СД под влиянием терапии препаратом Берлитион® напоминала изменчивость хронотропной реакции в ответ на ортостаз. В ходе корреляционного анализа было выявлено, что исходная величина спонтанного артериального барорефлекса прямо коррелировала с величиной ортостатической реакции R-R интервалов ($r = 0,41$; $p = 0,0014$), а динамика артериального барорефлекса через три месяца лечения – с динамикой dR-R ($r = 0,32$; $p = 0,014$). Аналогичные взаимосвязи выявлены и для исходной величины и динамики артериального барорефлекса через три месяца терапии с начальным значением и динамикой индекса Вальсальвы: $r = 0,65$ ($p < 0,001$) и $r = 0,37$ ($p = 0,004$). Кроме того, чувствительность артериального барорефлекса коррелировала с величиной низкочастотного и высокочастотного компонентов и общей вариабельностью сердечного ритма ($p < 0,001$ для всех связей).

Изменения кардиопульмонального барорефлекса на фоне терапии препаратом Берлитион® показывали достоверный прирост уже после 1 месяца терапии по сравнению с исходным значением $0,10 \pm 0,22$ и $0,26 \pm 0,13$ относительных единиц соответственно ($p < 0,001$). Однако дополнительного прироста через три месяца терапии препаратом Берлитион® не было, при этом сохранилось достоверное отличие по сравнению с начальным значением: $0,10 \pm 0,23$ и $0,22 \pm 0,12$ относительных единиц соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено, что терапия препаратом альфа-липоевой кислоты приводила к регрессу маркеров АНС. В частности, была выявлена положительная динамика маркеров ортостатической устойчивости: улучшение реакции симпатического компонента спектра ВСР и уменьшение снижения систолического давления в ходе пассивного ортостаза. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении физиологической реакции на ортостаз. Следовательно, препараты альфа-липоевой кислоты могут применяться как патогенетическая терапия начальных (субклинических) проявлений ортостатической гипотензии. У обследованной группы больных СД 1 типа под влиянием проводимой терапии было также выявлено улучшение показателей общей вариабельности и суммарной мощности спектра сердечного ритма. Кроме того, полученные данные, указывающие на восстановление маркеров ортостатической устойчивости, свидетельствуют об улучшении симпатических влияний, а восстановление холодовой вазоконстрикторной реакции говорит о положительной динамике показателей парасимпатической иннервации.

На фоне продолжения терапии препаратом Берлитион® в течение трех месяцев отмечалось дальнейшее улучшение показателей АНС, в частности улучшилась реакция симпатического компонента спектра ВСР и уменьшилось снижение систолического давления в ходе

пассивного ортостаза, а также наблюдалось дальнейшее улучшение показателей общей вариабельности сердечного ритма, индекса 30:15 и холодовой вазоконстрикторной реакции. Полученные данные свидетельствуют о дальнейшем восстановлении вегетативной регуляции. Показатели кардиопульмонального и артериального барорефлексов на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты также значительно улучшились, причем эти изменения четко коррелировали с улучшением остальных показателей, что описано выше.

Важно подчеркнуть: у некоторых больных (10,26%) на фоне лечения в течение месяца произошло полное восстановление всех показателей. На фоне продолжения терапии через 3 месяца процент таких больных возрос до 17,96. Полученные данные свидетельствуют о необходимости рекомендовать раннее начало терапии альфа-липоевой кислотой и ее продолжение в течение не менее трех месяцев.

В заключение необходимо особо отметить, что даже в относительно небольшой группе больных СД 1 типа без клинически и лабораторно значимых хронических осложнений, находящихся в состоянии стойкой нормогликемии, наличие АНС было выявлено у 68,3% обследованных, что свидетельствует о широкой распространенности этого диабетического осложнения. Кроме того, продемонстрированы положительные результаты терапии АНС у больных СД 1 типа препаратом альфа-липоевой кислоты. При этом именно на субклиническом этапе возможен регресс маркеров АНС, а в 17,96% случаев – ее полное исчезновение, тогда как на поздних стадиях заболевания такого значительного эффекта достичь, по-видимому, невозможно. Именно поэтому, по аналогии с другими хроническими осложнениями СД, можно рекомендовать проводить не только раннее лечение АНС на этапе явных клинических проявлений, но и на субклинической стадии развития автономной дисфункции. ☀