

Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа препаратом Актовегин

Комелягина Е. Ю., Анциферов М. Б.

В статье обсуждаются возможности лечения диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2 типа препаратом Актовегин. Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 567 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным болевой формой ДПН. Курс лечения состоял из 20 внутривенных капельных инфузий препарата Актовегин, содержащего 2 г препарата (20% раствор) с последующим приемом 1800 мг в сутки в течение 140 дней. Эффективность оценивалась по динамике изменения по Шкале общей оценки симптомов (TSS) и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки), а также изменения Шкалы нейропатических нарушений нижних конечностей (NIS-LL) и качества жизни. В результате лечения достигнуто достоверное улучшение ОСС в группе пациентов, получавших Актовегин, по сравнению с плацебо ($p = 0,0003$), улучшение вибрационной чувствительности ($p = 0,08$), сенсорной составляющей NIS-LL ($p = 0,021$) и ментальной составляющей качества жизни. Таким образом, лечение болевой формы ДПН у больных сахарным диабетом 2 типа препаратом Актовегин по указанной схеме приводит к улучшению различных показателей функции периферических нервов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая периферическая полинейропатия, лечение препаратом Актовегин

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин [1].

В среднем частота ДПН составляет 20-30 %, или 2 % новых случаев в год [2]. Недавно получены данные о том, что ДПН распространена в 13 % случаев среди больных с нарушением толерантности к глюкозе и в 11,3 % случаев при нарушении уровня глюкозы натощак [3]. Эти данные говорят о том, что ДПН является не только одним из самых распространенных осложнений СД, но и развивается гораздо раньше клинической манифестации СД. В 16-26 % случаев ДПН сопровождается болевым синдромом [4, 5] и существенно снижает качество жизни больных за счет болевой симпто-

матики и психоэмоциональных факторов, ограничивающих как общение с окружающими, так и выполнение рутинных дел [6]. Однако наибольшая опасность ДПН заключается в том, что это основной фактор риска развития язвенных дефектов стоп (нейропатическая форма синдрома диабетической стопы) и нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Поэтому своевременное выявление и последующее лечение ДПН является чрезвычайно важной задачей клинической диабетологии.

Актовегин – депротеинезированный гемодиализат, который получают из крови телят методом ультрафильтрации. Препарат содержит низкомолекулярные частицы с максимальным весом, не превышающим 5000 Дальтон. В его состав входят как неорганические вещества (хлориды, фосфаты, натрий, калий, кальций, магний

и т. д.), так и органические компоненты (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, гликофинголипиды, продукты промежуточного обмена]. Актовегин не содержит протеины, за счет чего его антигенный потенциал является минимальным.

Спектр действия препарата достаточно широк и базируется на неспецифической стимуляции клеточного метаболизма. В результате усиливается захват клетками кислорода и глюкозы. Кроме того, Актовегин влияет на процессы окисления, сдвигая окислительно-восстановительный потенциал в сторону увеличения окисленных продуктов. Под его воздействием повышается содержание энергетически насыщенных субстанций, таких как АТФ и креатин фосфат. Хорошо известен инсулиноподобный эффект препарата, который, по мнению экспертов, может быть связан с наличием в его составе как инозитол-фосфат олигосахаридов, так и отдельной физиологической субстанции, ответственной за данный эффект [7, 8].

Благодаря указанным свойствам Актовегин применяется в неврологии при лечении нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатий различного генеза и т. д. Эти же свойства препарата легли в основу гипотезы о его положительном влиянии на течение ДПН. Актовегин способен предотвращать повреждение и гибель клеток вследствие гипоксии, что в условиях сниженного эндоневрального кровотока при ДПН имеет важное значение. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что Актовегин приводит к увеличению количества нейронов, аксональной длины, числа нейрональных синаптических связей и подавлению апоптоза. Данные свойства зависят от дозы препарата [9].

Впервые эффект препарата Актовегин на течение ДПН был оценен в 1987 г. в плацебо-контролируемом исследовании с участием 70 пациентов. Было продемонстрировано, что

под его воздействием повышается скорость проводимости импульса по нерву, снижается интенсивность аллодинии, улучшается субъективное состояние больных [10].

В 2008 г. закончилось многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Актовегин в лечении больных СД 2 типа с ДПН [13]. В исследовании приняли участие 567 пациентов СД 2 типа, из них 281 человек получали препарат, а 286 – плацебо. Курс лечения состоял из внутривенных капельных вливаний 20 % раствора Актовегин 1 раз в сутки в течение 20 дней, после чего прием препарата продолжался в виде таблеток по 1 800 мг в сутки (600 мг × 3 раза в день) в течение 140 дней. В исследование включались пациенты в возрасте 18-65 лет без признаков нарушения магистрального кровотока нижних конечностей, с уровнем HbA1c < 10 %, наличием характерных нейропатических жалоб. Оценка жалоб проводилась по Шкале общей оценки симптомов (TSS).

При оценке по TSS учитывается интенсивность («признака нет», «выражен слабо», «средняя степень выраженности», «проявлен в тяжелой степени») и частота появления жалобы («иногда», «часто», «постоянно») за последние 24 ч (табл. 1.).

В исследование включались пациенты со значениями TSS ≥ 6 баллов, т. е. достаточно выраженной болевой симптоматикой. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра. Критерием включения были значения вибрации ≤ 30 вольт, при норме 7-10 вольт. Пациенты с отсутствием вибрационной чувствитель-

Таблица 1. Шкала общей оценки симптомов (TSS)

Жалоба	Интенсивность			Частота			
	Отсутствует (0)	Слабая (1)	Средняя (2)	Сильная (3)	Иногда (0)	Часто (0,33)	Постоянно (0,66)
Стреляющая боль							
Жжение							
Онемение							
Покалывания							

ности или уровнем, превышающем 30 вольт, в исследование не включались. Кроме того в исследование не включались пациенты с язвенными дефектами стоп (СДС), асимметричной нейропатией, полинейропатией другой этиологии (не вследствие СД), злоупотребляющие алкоголем, а также с наличием тяжелой сопутствующей патологии (сердечная и/или легочная недостаточность, олиго- или анурия, уровень креатинина > 120 ммоль/л).

Оценка эффективности проводилась по изменению показателей TSS и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (NIS-LL), оценивающая объективные показатели состояния различных видов чувствительности, мышечную слабость, коленные и ахилловы рефлексы и воздействие курса лечения на качество жизни пациентов (вторичные конечные точки). Результаты статистического анализа продемонстрировали достоверное уменьшение показателей шкалы TSS в группе пациентов, получающих Актовегин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) (рис. 1.). Вибрационная чувствительность также имела четкую тенденцию к снижению в группе, получающей препарат, по сравнению с плацебо ($p = 0,08$)

(рис. 2.). Показатель улучшения вибрационной чувствительности является крайне важным, поскольку ее улучшение на 1 единицу ассоциировано со снижением риска развития первой язвы стопы на 5,6 % [11]. На фоне лечения препаратом Актовегин показатель вибрационной чувствительности улучшился на 3,5 единицы. При анализе воздействия препарата Актовегин по NIS-LL выявлено достоверно улучшение сенсорной составляющей ($p = 0,004$), тогда как влияния на моторный компонент не отмечалось ($p = 0,731$). Также достоверно улучшилась ментальная составляющая качества жизни ($p = 0,02$).

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено положительное влияние препарата Актовегин как на течение неврологических симптомов (снижение интенсивности болей, парестезии, онемения), так и неврологического дефицита (улучшение показателей вибрационной чувствительности и сенсорного компонента NIS-LL) [12]. Учитывая тот факт, что нарушение вибрационной чувствительности является независимым фактором риска развития СДС, данное положительное влияние препарата имеет важное клиническое значение [11].

Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении ка-

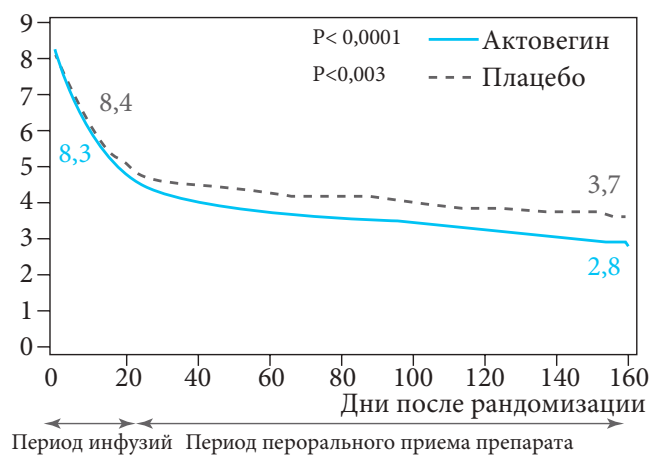


Рис. 1. Динамика показателей TSS в группе больных, получавших Актовегин, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо

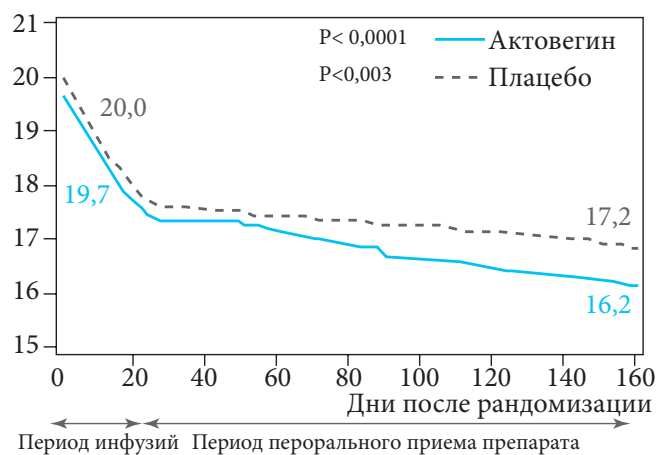


Рис. 2. Динамика показателей вибрационной чувствительности в группе больных, получавших Актовегин, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо

пиллярного кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД 2 типа [13].

Таким образом, в арсенале врачей есть эффективный препарат патогенетической направленности для лечения ДПН не только на стадии ярко выраженных клинических проявлений, но и на более ранних доклинических стадиях этого осложнения.

Помимо доказанного положительного воздействия Актовегина на течение болевой ДПН, получены данные об улучшении капиллярного кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД 2 типа

В заключение хотелось бы отметить, что эффект фармакотерапии ДПН во много зависит от уровня компенсации углеводного обмена. При этом нельзя забывать о профилактических немедикаментозных мероприятиях, направленных на предотвращение возникновения язвенных дефектов стоп и ампутаций нижних конечностей. А это, прежде всего, обучение пациентов и членов их семей правилам ухода за ногами и поведения при появлении повреждений.

Адаптировано из: Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов, Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин. Медицинский совет. №11, 2017. – с. 162-4.

Публикуется при содействии ООО «Таткеда Украина».

UA/AVG/0220/0017

Литература

1. International guidelines on the outpatient management of diabetic peripheral neuropathy, 1996.
2. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart, New York, 2003: 64-82.
3. Ziegler D, Rathmann W, et al. for the KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care, 31: 2008, 464-9.
4. Daosi C, Bendow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. Diabet Med, 2006, 23: 1021-4.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2006, 29: 1518-22.
6. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Уварова О.М. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни у больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. Сахарный диабет, 2014, 17(2): 56-65.
7. Циглер Дан. Диабетическая периферическая нейропатия: клинические проявления, диагностика и лечение. М., 2009.
8. Elmlinger MW, Kriebel M and Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary ratneurons in vitro. Neuromolecular Med, 2011, 13: 266-274.
9. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E et al. Treatment with Actovegin (R) improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2012, 120: 132-138.
10. Jansen W, Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. Med Welt, 1987, 38: 838-841.
11. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care, 1998, 21(7):1071-1075.
12. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. Diabetic Care, 2009, August 20, 32(8): 1479-1484.
13. Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. Медицинский совет, 2016, 11: 2-7.