ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРЕПАРАТОМ АКТОВЕГИН®

В статье обсуждаются возможности лечения диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин®. Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 567 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным болевой формой ДПН. Курс лечения состоял из 20 внутривенных капельных инфузий препарата Актовегин®, содержащего 2 г препарата (20%-ный раствор) с последующим приемом 1800 мг в сутки в течение 140 дней. Эффективность оценивалась по динамике изменения Общего симптоматического счета (ОСС) и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки), а также изменения Шкалы нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК) 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 ШНН-НК ($p = 0,021$) и ментальной составляющей качества жизни. Таким образом, лечение болевой формы ДПН у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом Актовегин® по указанной схеме приводит к улучшению различных показателей функции периферических нервов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая полинейропатия, лечение препаратом Актовегин®.

E.U. KOMELYAGINA, M.B. ANTSEFEROV

Endocrinology Dispensary of the Department of health of Moscow city

TREATMENT OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY WITH ACTOVEGIN® IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS.

The possibilities of treatment of diabetic polyneuropathy with Actovegin® are discussed in this publication. In the multicenter, randomized, double-blind trial 567 patients with type 2 diabetes received 20 intravenous infusions of 20% solution of Actovegin® or placebo followed by 1800 mg of Actovegin® in tablets or placebo for 140 days. The effectiveness was assessed by changes of Total Symptom Score and vibration perception as primary outcomes, neuropathy impaired score of the lower limbs (NIS-LL) and quality of life as secondary end points. Treatment with Actovegin resulted in significant improvement in TSS ($p = 0,0003$), sensory component of NIS-LL ($p = 0,021$), improvement of vibration perception ($p = 0,08$) and mental domain of quality of life. Thus, treatment of diabetic distal polyneuropathy with Actovegin® in type 2 diabetic patients improves different functions of peripheral nerves.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic peripheral polyneuropathy, treatment with Actovegin®.

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 глюкоза 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 симптоматики 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® – депротеинизированный 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 кисло-

Таблица 1. Общий симптоматический счет

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

рода 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 СД2 с ДПН. В исследовании приняли участие 567 пациентов СД2, из них 281 человек получали препарат, а 286 – плацебо. Курс лечения состоял из внутривенных капельных вливаний 20%-ного 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 на основании Общего симптоматического счета (ОСС).

При заполнении ОСС 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 ОСС ≥ 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 чувствительности 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 (27)).

Оценка эффективности проводилась по изменению показателей ОСС и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК), 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 ОСС 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 чувстви-

тельности ОСС и вибрационной чувствительности (первичные конечные точки). Кроме того, анализировалась динамика таких параметров, как Шкала нейропатических нарушений нижних конечностей (ШНН-НК), 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 ОСС 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 чувстви-

Рисунок 1. Динамика показателей ОСС в группе больных, получавших Актовегин®, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо

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

тельности 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, что коррелирует с возможным снижением риска развития язв стопы у пациентов с ДПН на 19,6% [12]. При анализе воздействия препарата Актовегин® на ШНН-НК 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 неврологи-

ческого дефицита (улучшение показателей вибрационной чувствительности и сенсорного компонента ШН-НК) [13]. 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 капиллярного кровотока, увеличении плотности тонких нервных волокон в эпидермисе, активации ангиогенеза на доклинической стадии ДПН у больных СД2 [15].

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 СД2

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.

ЛИТЕРАТУРА

- International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy, 1996.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Циглер Дан. Диабетическая периферическая нейропатия: клинические проявления, диагностика и лечение. М., 2009.
- Elmlinger MW, Kriebel M and Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13: 266-274.
- 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.
- Jansen W, Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt*, 1987, 38: 838-841.
- 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.
- Ряженев В.В., Горохова С.Г. Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 8: 14-18.
- 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.
- Abbot 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: 1071-1075.
- Фокина А.С., Строчков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. *Медицинский совет*, 2016, 11: 2-7.