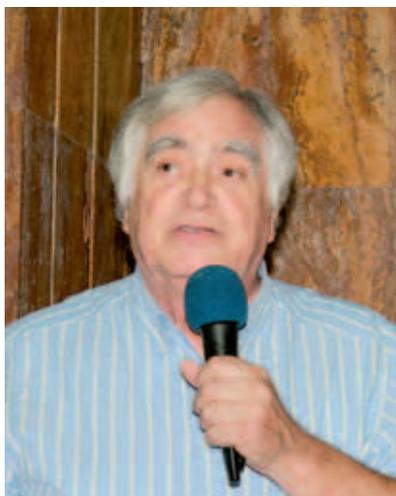




# Комплексный подход к лечению осложнений сахарного диабета

В основе патогенеза осложнений сахарного диабета лежат два механизма – метаболический и сосудистый, которые обусловлены в первую очередь гипергликемией. Именно поэтому адекватный контроль гликемии является приоритетным для прогноза заболевания и предупреждения развития осложнений. Однако только этого мероприятия часто оказывается недостаточно. Обсуждению комплексного подхода к лечению осложнений сахарного диабета был посвящен симпозиум компании «Такеда», состоявшийся в рамках I Медицинского конгресса «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, 2 сентября 2014 г.). Особое внимание уделялось результатам экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность использования препарата Актювегин в терапии неврологических осложнений.



К.м.н.  
И.А. Строчков

По словам к.м.н., доцента кафедры нервных болезней государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Игоря Алексеевича СТРОКОВА, среди поздних осложнений сахарного диабета (СД) наиболее часто наблюдается дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН).

Принято выделять следующие стадии ДПН:

- N0 – объективные признаки нейропатии отсутствуют;
- N1 (субклиническая) – нет вы-

## Лечение центральных и периферических неврологических осложнений сахарного диабета

- раженной нейропатической симптоматики, однако нарушения со стороны нервной системы выявляются при обследовании;
- N2a (симптомная) – наличие типичных жалоб пациента или выраженного неврологического дефицита;
  - N2b – в патологический процесс вовлекаются двигательные волокна (пациент не может ходить на пятках);
  - N3 (инвалидизация) – поражение периферических нервов приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации больного<sup>1</sup>.

Диагностика ДПН предполагает выявление типичной нейропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) и неврологического дефицита (нарушение чувствительности всех модальностей, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов в ногах). Нейропатические симптомы оцениваются по шкале TSS (Total Symptom Score – Общая оценка симптомов), неврологический дефицит – по шкале NIS-LL

(Neuropathy Impairment Score Lower Limb – Шкала нейропатических нарушений, нижние конечности).

Для подтверждения поражения соматических нервных волокон применяется электронейромиография, оценки порога возбудимости тонких волокон, проводящих болевую, температурную чувствительность, – количественное сенсорное тестирование, исследования variability сердечного ритма – мониторинг электрокардиографии. Методом ранней диагностики патологии периферических нервов у больных СД в настоящее время считается биопсия икроножного нерва.

Основные причины развития поздних осложнений СД – нарушение внутриклеточного метаболизма и окислительный стресс. Поражение эндоневральных сосудов является следствием метаболических нарушений, а в дальнейшем становится самостоятельным фактором развития патологии периферических нервов. По мнению докладчи-

<sup>1</sup> Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // Muscle Nerve. 1998. Vol. 11. № 1. P. 21–32.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

ка, это еще раз подтверждает слова А.С. Ефимова: «Диабет начинается как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология».

Следовательно, адекватный контроль течения СД является приоритетным для профилактики и эффективности лечения ДПН.

Интенсивная терапия инсулином больных СД 1 типа может уменьшить риск развития сосудистых осложнений и ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики<sup>2,3</sup>. Как показывают результаты проспективных исследований, интенсивная терапия СД 2 типа не способствует достоверному уменьшению риска развития ДПН. Это также подтверждают данные исследования ADVANCE, в ходе которого было отмечено отсутствие влияния интенсивной терапии диабета на возникновение и прогрессирование полинейропатии у пациентов с СД 2 типа<sup>4</sup>. Именно поэтому, подчеркнул И.А. Строков, наряду с нормализацией углеводного обмена необходима терапия ДПН.

Среди активно применяемых препаратов с мощным антиоксидантным и нейропротективным действием особого внимания заслуживает Актовегин. Препарат Актовегин – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят органические низкомолекулярные соединения; технология получения Актовегина исключает наличие белковых компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Актовегин содержит более 200 активных компонентов: олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового

обмена (инозитолфосфат-олигосахариды), микроэлементы и электролиты (Na, K, P, Mg, Cu).

Интерес к применению Актовегина при ДПН обусловлен не только антиоксидантными свойствами препарата, но и способностью улучшать утилизацию кислорода и глюкозы в клетке, что крайне важно при СД, когда в тканях формируется энергетическая недостаточность (рисунок).

Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления, и, как следствие, улучшается кровоснабжение тканей. Поскольку Актовегин обладает сразу несколькими свойствами (нейрометаболическим, антигипоксическим и антиоксидантным), его прием позволяет уменьшить количество принимаемых пациентами препаратов.

Чтобы правильно оценить механизм действия любого вещества, необходимо изучить его возможности у здоровых добровольцев. Как правило, подобные исследования проводятся с участием 8–10 че-

ловек. В нашем случае, по словам докладчика, в исследовании приняли участие 28 мужчин в возрасте 19–26 лет<sup>5</sup>. Цель работы – оценить активацию сосудодвигательной и метаболической функции микрососудистого эндотелия на фоне приема Актовегина. Оценка микроциркуляторных процессов в коже проводилась с помощью компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. После определения параметров микроциркуляции участникам проводилась инфузия 250 мл 10%-ного раствора Актовегина в левую кубитальную вену. Через два часа после окончания инфузии микроциркуляцию исследовали повторно.

На основании полученных данных был сделан вывод: механизмы терапевтического эффекта Актовегина являются универсальными, что позволяет поставить его в один ряд с препаратами, применяемыми для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия.

«Результаты исследований, проведенных нашей рабочей группой,

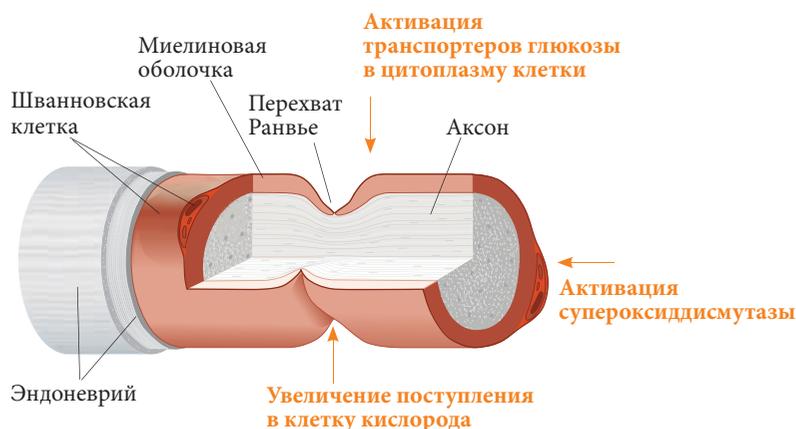


Рисунок. Механизм действия Актовегина

<sup>2</sup> The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.

<sup>3</sup> The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.

<sup>4</sup> The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2560–2572.

<sup>5</sup> Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции // Лечащий врач. 2013. № 11.

эндокринология



## I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

Таблица 1. Изменение ключевых показателей к концу исследования на фоне приема Актовегина и плацебо

Ключевые показатели	Группа Актовегина (n = 276)	Группа плацебо (n = 280)	Разница (95%-ный доверительный интервал)	p
Оценка симптомов*:	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	< 0,0001
■ стреляющая боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,0015
■ жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	< 0,0001
■ парестезия	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
■ онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38, -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%, -1%)	0,017
Сенсорная функция**	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психологический комфорт ***	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

\* Оценка по шкале TTS.

\*\* Оценка по шкале NIS-LL.

\*\*\* Оценка по опроснику SF-36 (The Short Form-36).

показали, что назначение Актовегина больным СД 2 типа и ДПН приводит к достоверному уменьшению уровня малонового диальдегида как в сыворотке крови, так и в мембранах эритроцитов ( $p < 0,01$ ), существенному улучшению у большинства обследованных характеристик капиллярного кровотока (капилляроскопия ногтевого ложа)», – отметил И.А. Строков. Таким образом, была продемонстрирована способность Актовегина уменьшать выраженность окислительного стресса, улучшать состояние системы микроциркуляции и, как следствие, снижать клинические проявления ДПН.

Эффективность и безопасность Актовегина у больных СД 2 типа и диабетической полинейропатией доказана в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования в параллельных группах, которое было проведено в 2008 г. на базе 26 клинических центров<sup>6</sup>. Терапию Актовегином получал 281 пациент (20 внутривенных инфузий 250 мл 20%-ного раствора с последующим приемом драже в дозе 600 мг/сут в течение 140 дней), плацебо – 286 больных (схема приема та же). На фоне терапии Актовегином

у больных наблюдалось достоверное улучшение всех ключевых показателей состояния (табл. 1).

Так, в конце исследования в группе Актовегина достоверно уменьшились выраженность симптомов ДПН ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой плацебо, порог вибрационной чувствительности по сравнению с исходным значением ( $p = 0,017$ ) и с группой плацебо (-3,6 против -2,9), выраженность сенсорной симптоматики ( $p = 0,0045$ ). При этом Актовегин продемонстрировал профиль безопасности, сравнимый с профилем безопасности плацебо.

В течение всего исследования определялась глюкоза натощак и уровень гликированного гемоглобина. Полученные данные свидетельствуют, что эффективность лечения связана с действием препарата, а не с улучшением контроля СД.

У больных СД и ДПН часто наблюдается нарушение равновесия. Согласно данным разных авторов, пациенты с СД и полинейропатией в 15 раз больше получают повреждения при ходьбе, чем больные СД без ДПН, распространенность сенситивной атаксии у пациентов с диабетом и ДПН варьирует от 10 до 90%<sup>7</sup>. «Мы провели комплексное обследование 102 больных СД 1 и 2 типа.

Чтобы оценить, насколько они способны удерживать равновесие, была сделана компьютерная динамическая постурография», – пояснил И.А. Строков.

В зависимости от результатов пациенты были разделены на три группы: первая – без снижения вибрационной, тактильной и мышечно-суставной чувствительности, вторая – со снижением вибрационной и/или тактильной чувствительности, но без нарушения мышечно-суставной чувствительности, третья – со снижением всех трех видов чувствительности. Участники были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, степени компенсации СД. Однако пациенты третьей группы дольше страдали СД, нежели пациенты первой группы ( $p < 0,01$ ), и именно у них чаще выявлялась инвалидность. На нарушение равновесия жаловались 63 (61,8%) больных, в основном из третьей группы.

Корреляционный анализ позволил предположить, что ДПН с поражением толстых нервных волокон является независимым фактором, приводящим к нарушению равновесия.

Отобранные для проведения реабилитационных мероприятий пациенты с нарушением равно-

<sup>6</sup> Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.

<sup>7</sup> Федорова О.С., Строков И.А., Гурьева И.В. и др. Роль полинейропатии в нарушении равновесия при сахарном диабете // Неврологический журнал. 2013. № 1. С. 24–29.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

весия были разделены на две группы по 10 человек. Первая группа получала терапию Актовегином сначала в виде внутривенных инфузий в дозе 2,0 г/сут (14 процедур), затем перорально в дозе 1200 мг/сут (83 дня). Вторая группа не получала дополнительного лечения, проводилась только компенсация СД.

Динамика клинических и инструментальных показателей через три месяца свидетельствовала о статистически значимом снижении общего количества симптомов полинейропатии и числа жалоб на нарушение равновесия (до 40%) в группе Актовегина.

В последние годы все больше внимания уделяется диабетической эн-

цефалопатии (ДЭ). Диабетическая энцефалопатия – это доказуемые когнитивные нарушения у больных СД, развившиеся в результате метаболических нарушений из-за длительной гипергликемии, при исключении других причин их формирования<sup>8</sup>.

Статистика показывает, что у больных СД в два раза выше риск развития деменции и болезни Альцгеймера, а при сочетании СД и артериальной гипертензии риск развития когнитивных нарушений возрастает в шесть раз. Когнитивные нарушения снижают способность адекватно контролировать гликемию и увеличивают риск развития типичных осложнений, угрожающих жизни пациента.

Данные исследований показывают, что применение Актовегина приводит к уменьшению апоптоза нейронов, увеличению количества синаптических связей, улучшению мышления больных с ДЭ. Таким образом, Актовегин может положительно влиять на когнитивные функции у больных СД 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями и повышать их общую активность.

Завершая выступление, И.А. Строчков подчеркнул, что антигипоксантами, нейропротективными и антиоксидантными свойствами Актовегина позволяют использовать его при таких неврологических осложнениях СД, как диабетическая полинейропатия и ДЭ.

### Современные подходы к ведению пациентов с диабетической стопой

Нейропатия наряду с атеросклерозом артерий нижних конечностей является одним из главных факторов риска развития синдрома диабетической стопы (СДС). Диабетическая стопа – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы в сочетании с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести. Как отметила д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования Ирина Владимировна ГУРЬЕВА, примерно 15% больных СД имеют высокую вероятность развития СДС в течение жизни, только 2/3 всех язв заживает без хирургического вмешательства, а медиана заживления превышает два месяца.

Стратегия заживления язвы включает мероприятия по контролю

гликемии, нагрузки на опорные зоны, инфекции, состояния раны и кровоснабжения, а также обучение пациентов. На первом месте в стандартах лечения стоит обработка раны с полным удалением некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим, ферментативным или механическим путем. Процедура преследует две цели: первая (главная) – удаление остатков тканей и инородных частиц, без чего невозможно заживление, вторая – создание условий для эффективной дезинфекции, поскольку некоторые антисептики инактивируются в присутствии омертвевших тканей<sup>9</sup>. В реальной клинической практике врачи часто не используют данный метод, хотя он позволяет перевести рану из хронического состояния в острую фазу и ускорить заживление раневого дефекта.

Риск язвенных дефектов стоп резко возрастает при заболевании периферических артерий (ЗПА),



Д.м.н.  
И.В. Гурьева

которое отмечается у 10–40% больных СД. ЗПА считается независимым фактором риска ампутаций, поэтому пациентам для исключения этой патологии необходимо проводить скрининговые тесты. Признаками ЗПА являются перемежающаяся хромота или наличие болей покоя, отсутствие пульсации на обеих артериях стопы при пальпации, сигнала или монофазный доплеровский сигнал от одной и обеих артерий стопы, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,09.

<sup>8</sup> Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Спецвыпуск. Когнитивные и другие нервно-психические расстройства.

<sup>9</sup> Willcox M. Cleaning simple wounds: healing by secondary intention // Nurs. Times. 2004. Vol. 100. № 46. P. 57.



## I Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

Таблица 2. Увеличение максимального времени ходьбы на фоне проводимой терапии

Препарат	Прирост	
	абсолютный	относительный
Сулодексид	84,9 с (± 160,5)	38,2% (± 66,2)
Актовегин	160,1 с (± 72,7)	95,1% (± 133,4)

Комплексное лечение СДС предполагает использование антигипоксических и антиоксидантных средств. Учитывая механизм действия Актовегина, его нейропротективные свойства, включение препарата в схему лечения представляется весьма перспективным.

И.В. Гурьева отметила, что целесообразность и эффективность применения Актовегина у больных с нейроишемическим болевым синдромом при периферической ангиопатии были подтверждены результатами ее работы. В откры-

том сравнительном пилотном рандомизированном исследовании оценивалась эффективность препаратов Актовегин и сулодексид для лечения нейроишемических болей при перемежающейся хромоте у больных СД 1 и 2 типа. Пациенты в группе Актовегина получали препарат внутривенно в дозе 2000 мг/сут в течение двух недель с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут в течение шести недель. В группе сулодексида препарат назначался внутривенно

в дозе 1200 ЛЕ/сут с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1000 ЛЕ/сут<sup>10</sup>.

Оба препарата продемонстрировали способность увеличивать время ходьбы до появления боли. Однако эффективность Актовегина была значительно выше. Результаты исследования показали, что абсолютный прирост максимального времени ходьбы до появления болевых ощущений в группе Актовегина был почти в два раза выше по сравнению с группой сулодексида – 160,1 против 84,9 с, относительный прирост также был выше в группе Актовегина и составил 95,1% ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

У пациентов из группы Актовегина отмечалось достоверное улучшение состояния периферических сосудов и скорости проведения возбуждения.

Был сделан вывод, что Актовегин эффективен для лечения неврологических и сосудистых осложнений СД и его прием значительно улучшает качество жизни пациентов.

«Неврологические осложнения сахарного диабета, безусловно, являются междисциплинарной проблемой, решение которой требует разнонаправленного подхода. Только объединив усилия, мы сможем добиться успеха в лечении», – отметила профессор И.В. Гурьева.

### Заключение

Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность применения Актовегина для терапии сосудистых осложнений и поражений нервной системы при СД. Актовегин, зарекомендовавший себя в качестве мощного антигипоксанта, антиоксиданта и нейрометаболита, может быть показан пациентам с диабетической полинейропатией, ДЭ и СДС, а также с другими микро- и макрососудистыми осложнениями СД для эффективной нейропротекции. ☼

# NB

### Актовегин: фармакодинамика

Антигипоксикант. Актовегин является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 минут после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 часа (2–6 часов).

Актовегин увеличивает концентрации аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата, фосфокреатина, а также аминокислот – глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты.

Влияние Актовегина на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии.

У пациентов с СД и диабетической полинейропатией Актовегин достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющую боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).

Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов

<sup>10</sup> Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В. и др. Патогенетическое лечение актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 10. С. 670–672.



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



## Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

### Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008.

**Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

**Показания к применению:** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т. ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т. ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)

[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)