



ФГБУ
«Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы»
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава
России

Влияние нейропротективной терапии на развитие поздних осложнений сахарного диабета: данные клинических и экспериментальных исследований

К. м. н. О.В. СВЕТЛОВА, д. м. н., проф. И.В. ГУРЬЕВА

В статье приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие высокую эффективность и безопасность использования препарата Актовегин, обладающего антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротективным, комплексным метаболическим действием, в патогенетической терапии сосудистых и нейропатических осложнений сахарного диабета.

Диагностика, лечение и профилактика осложнений сахарного диабета (СД) представляют серьезную медико-социальную проблему, несмотря на современные научные достижения в области изучения этого заболевания. Сосудистые осложнения СД приводят к ранней инвалидности и летальности среди пациентов. Риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, слепоты, нефропатии, гангрены нижних конечностей у больных СД во много раз выше, чем в общей популяции.

К основным причинам развития поздних осложнений СД относят-

ся нарушения внутриклеточного метаболизма, а также оксидативный стресс, что предполагает использование в качестве патогенетической терапии препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами [1, 2, 3]. Среди известных и активно применяемых препаратов с мощным антиоксидантным и нейропротективным действием особого внимания заслуживает Актовегин.

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодиализат, полученный из крови телят методом ультрафильтрации, с содержанием низкомолекулярных веществ с массой ниже 5000 Да

[4, 5, 6]. Препарат содержит олигопептиды, аминокислоты, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового обмена, микроэлементы и электролиты (Na, K, P, Mg, Si, Ca, Cu).

Актовегин оказывает влияние на различные процессы в клетке: препарат активирует ферменты окислительного фосфорилирования; повышает активность щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы и лизосомальную активность; ускоряет синтез углеводов, белков; увеличивает приток ионов калия в клетку; стимулирует распад продуктов анаэробного гликолиза; улучшает аэробный энергообмен; высвобождает простаглицлин и NO [5, 7, 8, 9].

Обладая высокой активностью в отношении клеточного метаболизма, препарат ускоряет захват и потребление глюкозы, а также способствует повышению доступности креатинфосфокиназы и аденозинтрифосфата (АТФ) – важных макроэргических соединений (рис. 1).



В нескольких экспериментальных исследованиях было показано: Актовегин характеризуется инсулиноподобным действием. Обнаружено, что после внутривенного введения препарата у крыс активизируется захват глюкозы клетками [5, 9, 10, 11]. Было также установлено, что Актовегин содержит особые вещества – инозитолфосфолигосахариды (ИФО), участвующие в переносе глюкозы в клетки независимо от инсулина. В результате происходит повышение утилизации глюкозы, напрямую влияющее на ее метаболизм и баланс энергии в клетках [11, 12, 13, 14].

Особый интерес представляет способность Актовегина влиять на поступление энергии в клетку. Препарат активизирует внутриклеточные окислительные процессы и ускоряет энергетический и резервный метаболизм, что сопровождается накоплением гликогена и калия в сердце и печени [11, 15, 16, 17].

Этот факт нашел подтверждение в двойном слепом многоцентровом плацебоконтролируемом клиническом исследовании с участием больных СД 2 типа с диабетической полинейропатией. Через 24 недели терапии Актовегином наблюдалось уменьшение нарушений чувствительности, улучшение скорости проведения нервного импульса, снижение порога вибрационной чувствительности по сравнению с группой плацебо [10, 18].

Нейропротективный эффект Актовегина был продемонстрирован в исследовании, проведенном под руководством М. Elmlinger. Оценивалось влияние препарата на первичную культуру нейронов крыс со стрептоцидиндуцированным диабетом [10, 11]. Первичные нейроны культивировали в течение 10 дней в присутствии возрастающих доз Актовегина (0,3–1000 мг/мл). Под влиянием Актовегина наблюдалось увеличение числа нейронов, синаптических связей между нервными клетками (выделение белка VGlut1, используемого для маркировки синапсов),

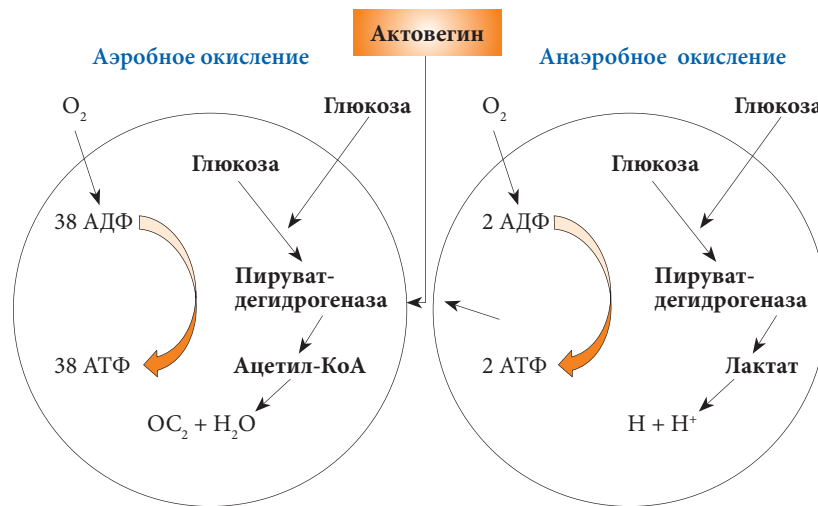


Рис. 1. Механизм действия Актовегина на процессы внутриклеточного метаболизма

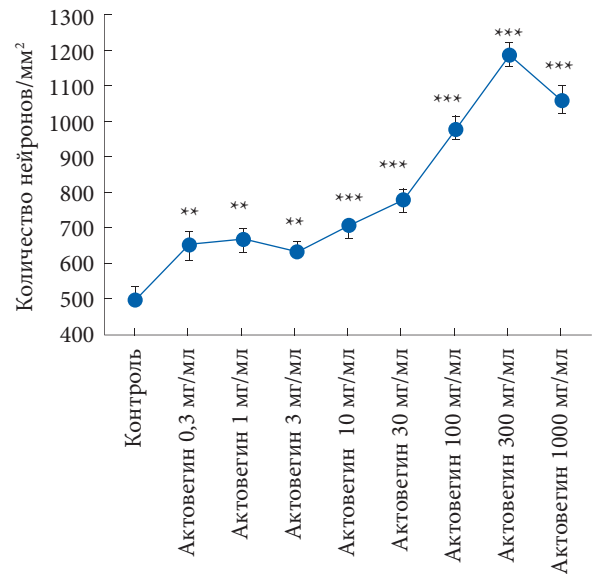
ингибирование процесса апоптоза путем влияния на активность фермента каспазы-3, а также снижение уровня свободных радикалов (рис. 2 а, б, в).

В другом экспериментальном исследовании изучалось нейропротективное действие Актовегина на модели животных со стрептоцидиндуцированным СД и диабетической нейропатией с определением скорости проведения нервного импульса и плотности нервного волокна [13].

Животные с признаками диабетической полинейропатии были разделены на группы, получавшие Актовегин в дозе 200 мг/кг, 600 мг/кг или N-ацетилцистеин (в дозе 0,2 г/л в составе питьевой воды со 2-го по 40-й день исследования). Оценивались скорость проведения возбуждения по нерву, внутриэпидермальная плотность нервного волокна, уровень фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [13].

Скорость проведения возбуждения по нерву у всех исследуемых животных с СД была снижена на 35% по сравнению со здоровыми животными. Применение Актовегина позволяло максимально сохранить скорость проведения возбуждения по нервным волокнам по сравнению с группой, не получавшей Актовегин (рис. 3а).

В группе животных с диабетом без терапии Актовегином отмечалось снижение внутриэпидермальной плотности нервного волокна по сравнению со здоровыми животными. Лечение Актовегином в значительной степени затормозило снижение плотности нервного

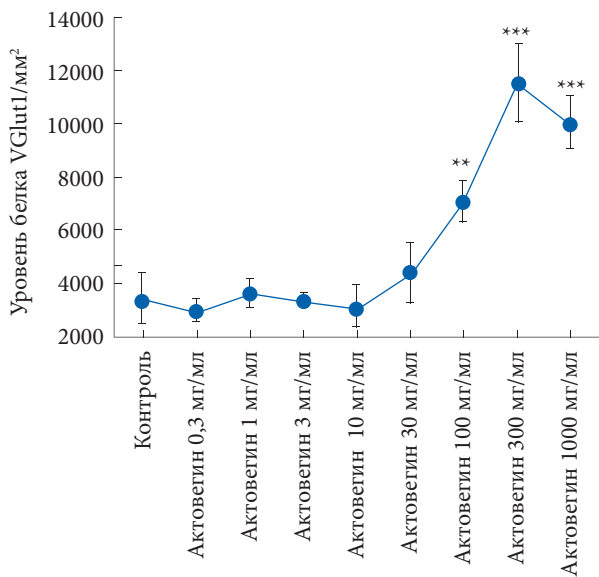


*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 2а. Изменение числа нейронов (зафиксировано с помощью окрашивания ядер) в зависимости от концентрации Актовегина по сравнению с контрольной культурой (без Актовегина)

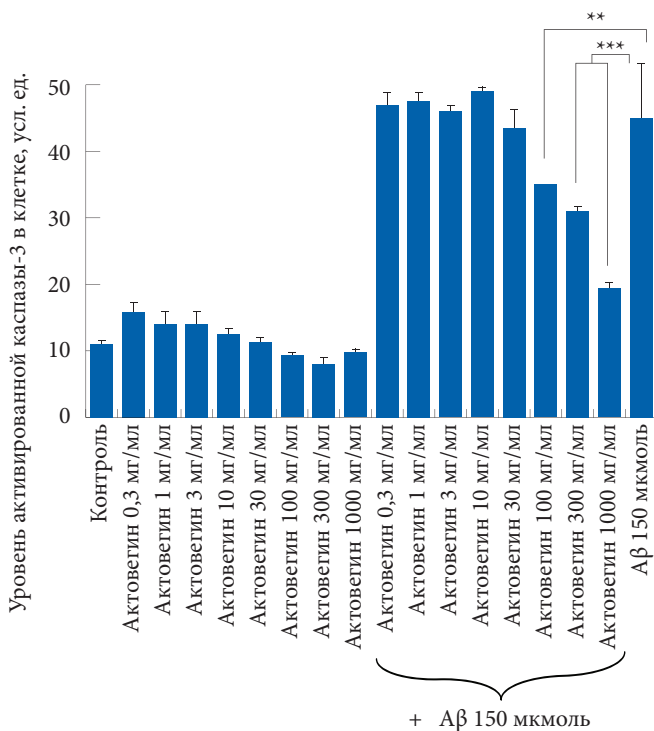


Осложнения сахарного диабета



*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 26. Изменение числа синапсов, сопряженное с увеличением уровня маркера VGlut1, в зависимости от концентрации Актовегина по сравнению с контрольной культурой клеток (без Актовегина)



*** p < 0,001, ** p < 0,01

Рис. 2в. Развитие апоптоза на основании измерения уровня каспазы-3 в культурах нейронов крыс в зависимости от концентрации Актовегина и после добавления пептида Aβ25–35 концентрации 150 мкмоль, индуцирующего апоптоз, по сравнению с контрольной культурой клеток

волокна в группах, получавших 200 мг/кг и 600 мг/кг препарата (рис. 36).

Один из важных механизмов развития оксидативного стресса связан с влиянием ядерного фермента PARP [13, 19]. Активация этого фермента сопряжена с множеством реакций, вызывающих снижение кровоснабжения нерва, скорости проведения нервного возбуждения, уменьшение плотности нервного волокна и нейропатическую боль [19, 20]. Актовегин способствовал ингибированию PARP, особенно в дозе 600 мг/кг (рис. 3в), препятствовал потере плотности нервного волокна и улучшал скорость проведения импульса [13]. Таким образом, исследование продемонстрировало способность Актовегина уменьшать проявления диабетической полинейропатии через предотвращение активации PARP.

В масштабном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 567 пациентов с СД 2 типа с диабетической полинейропатией, изучались безопасность, эффективность и патогенетическая обоснованность применения Актовегина. В исследовании принимали участие 26 исследовательских центров, работа которых координировалась Институтом клинической диабетологии Немецкого диабетологического центра Университета им. Генриха Гейне (Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University; Дюссельдорф, Германия) (под руководством профессора D. Ziegler) [4, 9, 10, 18].

Пациенты получали Актовегин сначала внутривенно по 2000 мг/сут в течение 20 дней, в дальнейшем – перорально в дозе 1800 мг/сут (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение 140 дней.

Критериями эффективности служили шкала оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS) и порог вибрационной чувствительности (Vibration Perception Threshold, VPT). Кроме того, использовали комбинированную шкалу нейропатических повреждений для

нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NISS-LL) и шкалу качества жизни (SF-36). Основными результатами исследования явились снижение нейропатической симптоматики по шкале TSS (уменьшение общей суммы баллов); статистически достоверное уменьшение баллов по отдельным симптомам полинейропатии (боль, жжение); достоверная положительная динамика спонтанных сенсорных ощущений; достоверное уменьшение неврологического дефицита (по шкале NISS-LL – улучшение различных видов чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов, силы мышц ног); достоверное снижение порогов вибрационной чувствительности при исследовании на биотензиометре. В исследовании также была отмечена хорошая переносимость терапии Актовегином (сравнение производилось относительно группы плацебо) [4, 18].

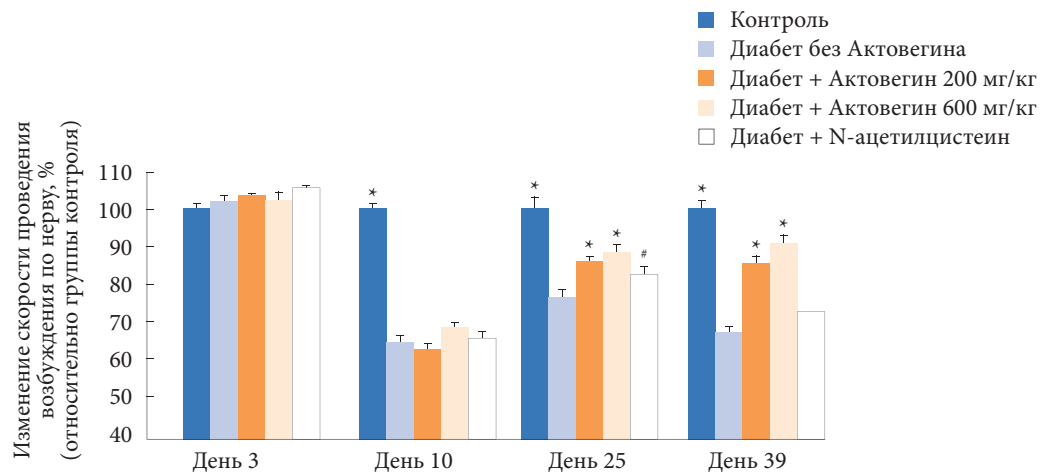
Целесообразность и эффективность применения Актовегина у больных с нейроишемическим болевым синдромом при периферической ангиопатии всегда вызывали повышенный интерес среди клиницистов. Командой исследователей под руководством И.В. Гурьевой было проведено открытое сравнительное исследование, продемонстрировавшее достоверное увеличение функциональной способности к ходьбе у больных СД с перемежающейся хромотой [4, 10]. Пациенты получали Актовегин внутривенно в дозе 2000 мг/сут в течение 2 недель с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг в день в течение 6 недель. Результаты исследования показали увеличение времени ходьбы до появления болевых ощущений при прохождении тредмил-теста по протоколу Gardner, а также достоверное улучшение состояния периферических нервов и скорости проведения возбуждения [4, 10, 18].

Влияние Актовегина на проявления диабетической полинейропатии и макроангиопатии изучалось также на базе эндокри-



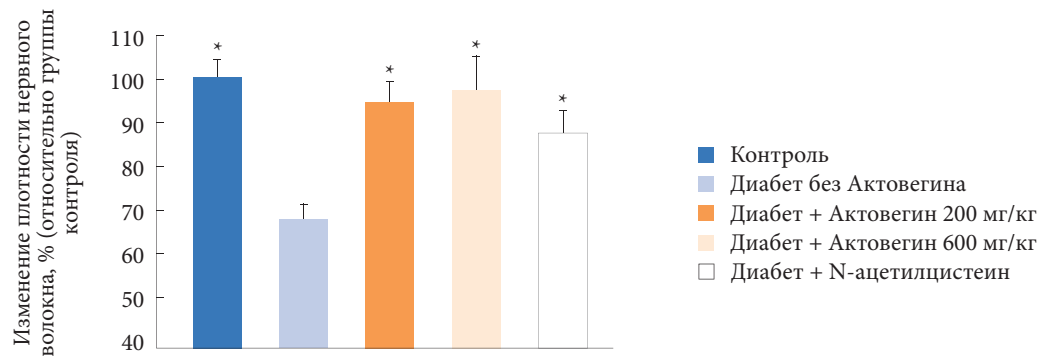
нологического отделения ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко. Т.А. Мелешкевич и соавт. обследовали пациентов с СД 1 и 2 типов с нейроишемическими поражениями нижних конечностей, получавших курс лечения Актовегином 1000 мг/сут внутривенно в течение 10 дней с последующим пероральным приемом в течение 6 недель в дозе 1800 мг/сут в 3 приема. В результате нейропротективной терапии выраженность симптомов диабетической полинейропатии статистически достоверно снизилась к концу исследования (с $7,66 \pm 2,32$ до $4,32 \pm 1,66$; $p < 0,005$ по шкале TSS). Пороги всех видов чувствительности также достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем (с $15,5 \pm 5,0$ до $12,0 \pm 4,0$; $p < 0,05$) [19]. Плече-лодыжечный индекс (ПЛИ) достоверно увеличился с $0,9 \pm 3,0$ до $0,7 \pm 3,0$ к концу исследования. Было показано, что терапия Актовегином повышает качество жизни пациентов с СД, а также безопасно и эффективно уменьшает выраженность нейропатических симптомов и достоверно снижает порог сенсорной чувствительности, улучшает кровоток в артериях нижних конечностей, значительно снижая риск развития язвенных поражений стоп [18].

Обладая множеством уникальных эффектов, Актовегин зарекомендовал себя в качестве мощного антигипоксанта, антиоксиданта и метаболического средства, являясь препаратом выбора у пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД, с диабетической полинейропатией, синдромом диабетической стопы, нуждающихся в эффективной нейропротекции. Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность использования Актовегина в патогенетической терапии сосудистых осложнений и поражения нервной системы при СД. Однако необходимы дальнейшие исследования для детального изучения универсальных эффектов препарата и возможных точек их приложения, например, механизма ингибирования активации PARP. ❁



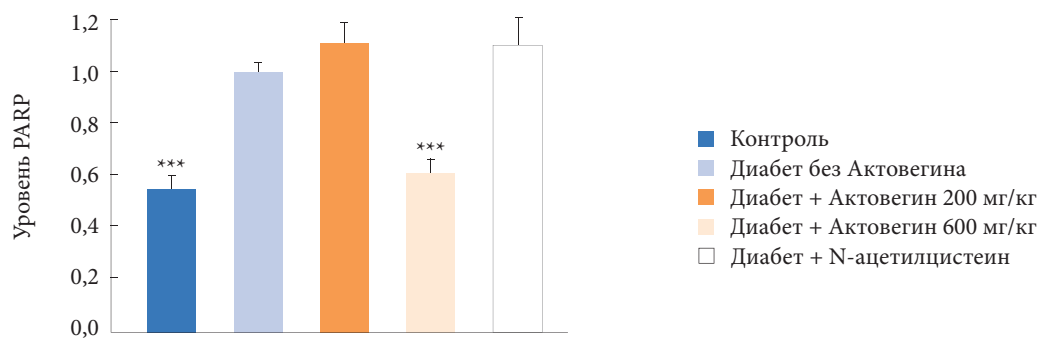
Изменения представлены относительно группы контроля. * $p < 0,005$, # $p < 0,05$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3а. Изменение скорости проведения возбуждения по нерву в различных группах крыс в 3, 10, 25, 39-й дни после индуцирования стрептоцидом



* $p < 0,005$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3б. Изменение плотности нервного волокна в различных экспериментальных группах



*** $p < 0,001$ относительно группы с диабетом без лечения Актовегином.

Рис. 3в. Определение количества PARP в различных группах исследования

Литература
→ С. 69