

И.В. ГУРЬЕВА,
И.В. КУЗИНА,
И.В. БЕГМА

Федеральное бюро
медико-социальной
экспертизы,

РМАПО

Диабетическая сенсомоторная нейропатия и диабетическая стопа: новые данные о лечении Актовегином

Сахарный диабет является наиболее распространенным эндокринным заболеванием; по данным статистических исследований, им страдают около 4% населения. В России число лиц с нарушением углеводного обмена приближается к 10 миллионам человек. Наряду со столь высокой распространенностью сахарный диабет является и одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста. Данная категория пациентов имеет высокий риск ампутации нижних конечностей при хронической инфицированной язве или гангрене стопы, возникающей на фоне периферической сенсомоторной невропатии и/или патологии магистрального кровотока нижних конечностей (1, 2).

Диабетическая невропатия – это клиническое или субклиническое поражение нервной системы, развивающееся на фоне сахарного диабета при отсутствии других причин невропатии. Наибольшее клиническое значение среди всех диабетических невропатий имеет дистальная сенсорная или сенсомоторная невропатия (ДСН), составляющая 80% клинических случаев.

По данным нового широкомащтабного популяционного обследования, проведенного среди жителей Аугсбурга (Германия) распространенность ДСН в Европе составляет 28% среди лиц больных сахарным диабетом, 13% – с нарушением толерантности к глюкозе, 11,3% – с нарушением гликемии натощак и

7,4% – с нормальной толерантностью к глюкозе (5). Основными факторами риска и прогрессирования невропатии являются: неудовлетворительная компенсация сахарного диабета, висцеральное ожирение, длительность заболевания и рост. Также определенное значение оказывают артериальная гипертензия, возраст, курение, гипергликемия и дислипидемия (6).

Дистальная сенсомоторная невропатия приводит к повышению порогов «защитной» чувствительности нижних конечностей, что сопровождается высокой подверженностью тканей стопы травмам и развитию безболезненных язв стоп и диабетической нейроостеоартропатии (стопы Шарко). Повышение порога вибрационной чувствительности является предиктором образования невропатических язв стоп – наиболее частой причины госпитализации и ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом (7).

Боль, связанная с диабетической невропатией, нарушает сон, сопровождается депрессией и снижает качество жизни. Хроническая невропатическая боль постоянно беспокоит 16-26% больных сахарным диабетом (8, 9). По данным российского исследования ЕРІС, невропатические боли при диабетической полиневропатии выявлены у 10% обследованных лиц и по распространенности уступают только болям в спине. Несмотря на этот факт, только 65% пациентов получают лечение в Великобритании, хотя 95% жаловались на боль своим врачам (8). Терапия боли включала антиде-

прессанты в 43% случаев, противосудорожные препараты в 17,4% случаев, опиоидные анальгетики в 39% и альтернативные препараты в 30% случаев.

В последние 5 лет наши знания в области патогенеза и ведения диабетической невропатии значительно продвинулись. В настоящее время убедительно показано, что кроме неудовлетворительного контроля глюкозы традиционные сердечно-сосудистые факторы риска являются независимыми факторами риска диабетической и периферической невропатии. Напротив, факторы риска развития болевой диабетической полиневропатии остаются неизвестными, хотя в исследовании когорты EURODIAB обнаружено, что женский пол может быть независимым фактором риска. Патогенез болевой формы невропатии также неясен. Получены данные, демонстрирующие различия в эпинеуральном кровотоке, микроциркуляции кожи стопы, интраэпидермальной плотности нервных волокон и результатах магнитно-резонансной спектроскопии таламических структур между лицами, страдающими болевой и безболевой формами диабетической невропатии (3).

Примерно 1% пожилых людей в европейских странах имеют риск развития язвы стопы как проявление осложнения сахарного диабета. Когда к невропатии присоединяется артериальная недостаточность, риск прогрессирования язвы в гангрену и ампутацию десятикратно увеличивается.

Диабетические язвы стоп при от-

сутствии заживления в течение длительного времени оказывают негативное влияние на качество жизни, увеличивают риск инфекции и ампутации. Больные сахарным диабетом, сопровождающимся язвенными дефектами стоп, требуют большего внимания и затрат.

Уровень заживления язв варьирует от 24 до 82% после 12 недель лечения. Стандартная помощь состоит из очищения язвы, контроля инфекции, разгрузки стопы и использования повязок, позволяющих осуществлять «влажное заживление» раны. Ответ на лечение в течение первых 4 недель лечения предопределяет прогноз. Если положительная динамика отсутствует в течение 4 недель, то применяется «продвинутое лечение», включающее применение цитокинов, биоэквивалентов кожи, терапию отрицательным давлением (4). Прямая стоимость лечения нейропатических язв стоп до момента заживления составляет около 5000 евро по данным Норвежского исследования (23). При этом стоимость амбулаторного лечения составила 29%, ортопедического обеспечения – 28%, госпитализации – 20%, местного лечения – 11%, антибиотиков – 11% и домашнего ухода – 4%. Кроме высокой стоимости отмечается значительная длительность лечения, до момента заживления составляющая 19 (4, 61) недель.

Таким образом, диабетическая периферическая нейропатия является распространенным поздним осложнением сахарного диабета, приводит к развитию как болевой, так и безболевой невропатии с развитием хронических невропатических язв стоп. Данные осложнения значительно снижают качество жизни, сопровождаются высокими затратами на лечение в случае развития невропатической болевой формы невропатии или диабетической стопы и требуют необходимости оказания дорогостоящей междисциплинарной помощи, включая расходы на хирургию, реабилитацию и социальную поддержку в случае развития ограничений жизнедеятельности. Именно поэтому наилучшими перспективами является профилактика, включающая раннее выявление факторов риска, обучение и осуществление комплекса превентивных мероприятий, в том числе применение препаратов, модифицирующих факторы риска.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИИ

Прогрессирование ДСН во многом зависит от тяжести диабета и степени поддержания гликемического контроля во времени (10). В лечении боли применяют различные нелекарственные методы лечения (акупунктура, магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), эффективность которых остается недоказанной (11). В настоящее время в лечении нейропатической боли наиболее эффективной является лекарственная терапия. Следует сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении боли при ДСН не рекомендуются из-за их неэффективности и высокой частоты нежелатель-



Универсальный антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатия различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/мл) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/мл) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/мл) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация о применении в противопоказаниях в инструкции
ООО «Нискомед Дистрибушн Сантэл»
115049 г. Москва, ул. Шаболовка, 16, корпус 3, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 602 55 11, Факс: +7 (495) 602 16 25

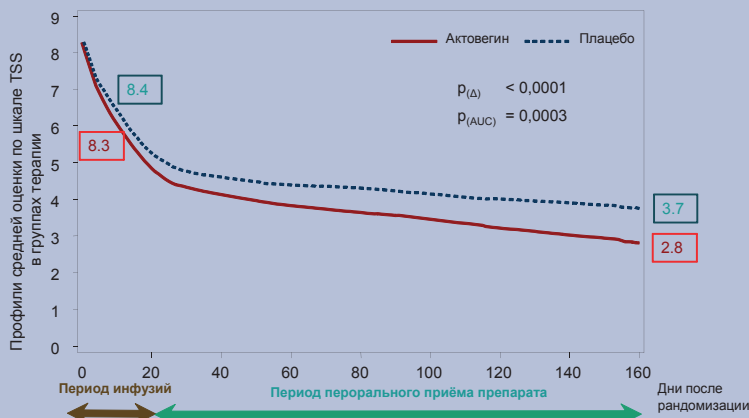


Рисунок 1. Профили средней оценки по шкале TSS в группах терапии

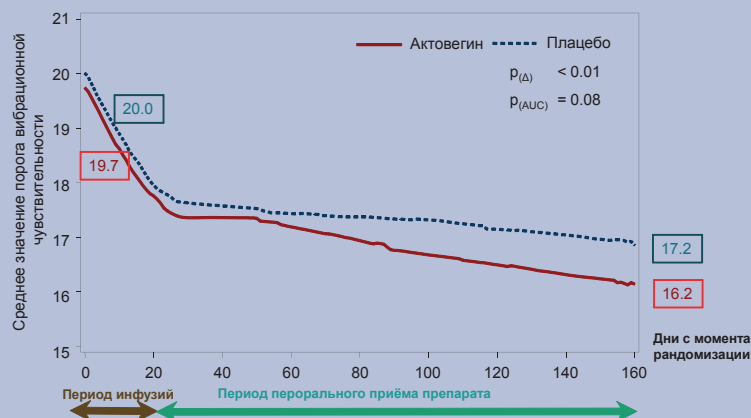


Рисунок 2. Профили среднего порога вибрационной чувствительности в течение периода терапии

ных явлений при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови). Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДСН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики.

В настоящее время обсуждается возможность патогенетического лечения болевой невропатии.

РОЛЬ АКТОВЕГИНА В ЛЕЧЕНИИ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Актовегин обладает широким спектром действия, оказывая преимущественное влияние на метаболизм клеток, ускоряя захват и потребление глюкозы. Кроме того, Актовегин активирует окислительный метаболизм, смещая баланс в сторону окисленных субстратов, что сопровождается повышением доступности макроэргических фосфатов, таких как АТФ и креатинфосфокиназа.

Исследования на животных показали, что Актовегин является универсальным антигипоксантом, влияя на дыхание митохондрий,

повышая выделение кислорода. В различных экспериментах, проводимых на крысах, подтверждено, что Актовегин оказывает защитный эффект при гипоксическом повреждении клеток, что объясняется усилением захвата глюкозы клетками. Причем воздействием Актовегина универсально регистрируется в печени, сердце, головном мозге. Актовегин способен повышать концентрацию АТФ в различных тканях (12,13). Существуют прямые и косвенные доказательства в пользу инсулиноподобного эффекта Актовегина, который опосредуется влиянием фосфоинозитол-сахаридов, являющихся компонентами препарата, на транспорт глюкозы в клетку. Этот эффект осуществляется независимо от действия инсулина (14).

Клинические исследования Актовегина показали его протективный эффект в отношении диабетической невропатии, так как снижение кровотока в эндоневрии и ишемия нерва играют важную роль, наряду с метаболическими нарушениями, вызванными гипергликемией, в

патогенезе этого осложнения (15, 16). В современных исследованиях *in vivo* с использованием свежеприготовленных нейронов крыс показано, что Актовегин повышает длину аксонов и количество синаптических связей нейрона, а также ингибирует апоптоз, путем влияния на активность каспазы-3, основного фермента, способствующего апоптозу (данные в процессе публикации).

В проведенном ранее плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включавшем 70 пациентов с диабетической полинейропатией, показано, что Актовегин улучшал скорость нервной проводимости, аллодинию и субъективное самочувствие через 24 недели терапии (17).

Учитывая длительный опыт работы с Актовегином в России, было проведено обсуждение и предложено проведение первого в мире мультицентрового слепого плацебо-контролируемого исследования по лечению симптоматической полинейропатии Актовегином больных сахарным диабетом типа 2, результаты которого опубликованы в журнале *Diabetes Care* (18). В исследовании принимали участие 26 исследовательских центров России, Украины и Казахстана под координацией Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Institute at the Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany (professor

Актовегин обладает широким спектром действия, оказывая преимущественное влияние на метаболизм клеток, ускоряя захват и потребление глюкозы. Кроме того, Актовегин активирует окислительный метаболизм, смещая баланс в сторону окисленных субстратов, что сопровождается повышением доступности макроэргических фосфатов, таких как АТФ и креатинфосфокиназа.

D. Ziegler). Исследование было направлено на оценку эффективности и безопасности терапии Актовегином в дозе 2000 мг/сут. внутривенно однократно в количестве 20 инфузий с последующим назначением препарата внутрь (1800 мг/сут.) в течение 140 дней. В качестве первичных критериев эффективности использовали шкалу общих симптомов (TSS, Total Symptom Score) для нижних конечностей и порог вибрационной чувствительности (VPT – Vibration Perception Threshold), рассчитанные как площадь под кривой (AUC, Area Under the Curve). Вторичные конечные точки включали отдельные симптомы шкалы TSS (стреляющая боль, жгучая боль, парестезия и онемение), оценку по комбинированной шкале нейропатических повреждений для нижних конечностей (NISS-LL, Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb) и шкалу качества жизни (SF-36). При терапии Актовегином в сравнении с плацебо отмечалось значительное улучшение по шкале TSS спустя 160 дней по сравнению с исходной точкой (-0,86 балла, $p < 0,0001$) (рисунки 1). Порог вибрационной чувствительности снижался на 5% ($p = 0,0017$) более в группе терапии, чем в группе плацебо в оценке по AUC через 160 дней лечения (рисунки 2).

В группе Актовегина против плацебо спустя 160 дней значительно улучшалась чувствительность, оцененная по шкале NIS-LL ($-0,25$, $p = 0,021$), и психическое здоровье, оцененное по соответствующему разделу шкалы SF-36. Разницы в частоте нежелательных явлений между группами не было.

Таким образом, терапия Актовегином в виде внутривенных инфузий с последующим переходом на прием внутрь через 160 дней улучшала симптомы нейропатии, порог вибрационной чувствительности, сенсорную функцию и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и клиническими проявлениями диабетической полинейропатии (18).

Отмечена эффективность лечения больных сахарным диабетом и нейроишемическим болевым синдромом при периферических ангиопатиях: уменьшение болевого синдрома в ногах, увеличение прогулочного расстояния, улучшение скорости проведения возбуждения по нервам (19). В результате проведенного открытого сравнительного исследования продемонстрировано, что последовательное лечение Актовегином в виде инфузий в дозе 2000 мг в сутки 1 раз в день с переходом на поддерживающий

прием Актовегина в таблетках в дозе 1200 мг в сутки в 3 приема в течение 6 недель (всего 8 недель лечения) достоверно увеличивает функциональную способность к ходьбе у больных сахарным диабетом и перемежающей хромотой. При этом достоверно увеличивается время до появления болевых ощущений (PWT, peak walking time) при использовании теста ходьбы на тредмиле (протокол Gardner) и утомляемости в конечностях уже через 2 недели от начала лечения после окончания инфузионного курса и продолжает нарастать после 6 недель курса таблетированного лечения (22). При этом отмечено достоверное улучшение состояния периферических нервов (по шкале NDS, Neuropathy Disability Score).

Проведение пилотных открытых исследований в хирургических клиниках при включении Актовегина в комплекс лечения больных с синдромом диабетической стопы (хронические язвы, гнойно-некротические процессы) позволяют предположить возможность стимуляции процесса заживления язвенных дефектов при лечении Актовегином, что вполне объяснимо с точки зрения патофизиологического воздействия препарата (20, 21). 

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // *Consilium medicum*. 2009; т. 11, № 12. С. 5-8.
- Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Издательство Берг, 2000. С. 96.
- Tasfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Jun; 3(2): 136-43.
- Simms M. Surgical treatment of the neuroischemic foot // *J. Cardiovasc Surgery*. 2009 Jun; 50(3): 293-311.
- Ziegler D., Rathmann W., Dickhaut T., Meisinger C., Mielck A.: 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*. 2008; 31: 464-9.
- Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. *Textbook of diabetic neuropathy* // Thieme, Stuttgart. New York. 2003; 64-82.
- Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M., Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration // *Diabetes Care*. 1998; 21: 1071-1075.
- Daosi C., Bendow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population // *DiabetMed*. 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.
- DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. 1993; V. 329: 977-986.
- Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes // *Diabetes*. 1991; V.40: 405-412.
- Brecht M., de Groot H. Protection from hypoxic injury in cultured hepatocytes by glycine, alanine and serine // *Amino Acids*. 1994; 25-35.
- Hoyer S. Brecht über die Wirkung des Actovegin auf das Höhen EEG der Ratte // *Internes Gutachten (Heidelberg)*. 1980.
- Rammler L. Actihaemyl / Glukose-Konzentration in Meerschweinchen-Leberhomogenaten. 1974-Internal Company Report (Pharmakologische Abteilung Hormon-Chemie München).
- De Groot, Brecht M., Machicao F. Evidence for a factor protective against hypoxic liver parenchymal cell injury in a protein-free blood extract // *Res Comm Chem Path Pharm*. 1990; 68: 125-128.
- Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S.: Vascular factor and metabolic interaction in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 2001; 44: 1973-1988.
- Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study // *Med Welt*. 1987; 38: 838-841.
- Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylauly Z., Stokrov I. Treatment of Symptomatic polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic patients // *Diabetes Care*; published ahead of print May 26. 2009; doi: 10.2337 / dc08-2256.
- Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study // *Med Welt*. 1987; 38: 838-841.
- Оболонский В.Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // *Фарматека*. 2008; №8, с. 49-52.
- Дубошина К.С., Яйлаханян К.С. Лечение больных с синдромом диабетической стопы в хирургической клинике // *ПМЖ*. 2008; том 16, №5. с. 1-3.
- Гурьева И.В., Берга И.В., Кузина И.В., Берга А.Н., Светлова О.В. Патогенетическое лечение актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете // *ПМЖ*. 2009; т. 17, № 10, с. 670-672.
- B. Sorgrad, E. Ass, O.E. Johansen. The Cost of Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers to Healing // *Abstract. EASD*. 2009.

Влияние Дибикора на эндокринно-метаболические нарушения при первичном синдроме поликистозных яичников

Р.А. МАНУШАРОВА,
д.м.н., профессор,

Э.И. ЧЕРКЕЗОВА,
к.м.н.

РМАПО;
Клиника гинекологии
и андрологии

Синдром поликистозных яичников – актуальная проблема в современной медицине, при которой затрагиваются социальные аспекты. В структуре ановуляторного бесплодия распространенность СПКЯ составляет 60-70%, а в общей популяции 10-15% (2, 3, 7, 8). В литературе СПКЯ посвящены многочисленные исследования, однако до сих пор патогенез этого синдрома не установлен окончательно и, по мнению большинства авторов, является многофакторным.

Критериями диагностики СПКЯ являются: олигоменорея, ановуляция; гиперандрогения (клинические и/или биохимические проявления); ультразвуковые признаки поликистозных яичников (увеличение объема яичников в 2-3 раза, утолщение капсулы яичников, наличие множества мелких кист, диаметром 8-10 мм, расположенных по периферии яичников, числом не менее 10). В последние годы появилось описание ПКЯ при таком же увеличении стромы, но с диффузным расположением фолликулов (3). Усиленный кровоток и обильная сосудистая

сеть стромы при доплерометрии и цветном картировании.

Гормональные исследования при СПКЯ характеризуются следующим: повышенный уровень ЛГ – больше 10 МЕ/л; повышенный коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ – > 2,5; повышение уровня тестостерона.

При СПКЯ у 30-80% женщин отмечается ожирение. Прогностически неблагоприятным фактором является абдоминальный тип ожирения, который наблюдается при СПКЯ. Наиболее выраженным эффектом ожирения является: повышение уровня инсулина крови и снижение чувствительности тканей к инсулину. Развитие ИР генетически детерминировано. Ожирение способствует усугублению уже имеющейся инсулинорезистентности и, в свою очередь, инсулинорезистентность способствует прибавке массы тела. Компенсаторным ответом на резистентность тканей к инсулину является увеличение синтеза и секреции инсулина, в результате чего уровень глюкозы в крови поддерживается на нормальных значениях. Инсулинорезистентность более выражена у больных с абдоминальным типом ожирения и

часто сочетается с метаболическим синдромом. Возникающая в результате инсулинорезистентности гиперинсулинемия сопровождается активацией симпатико-адреналовой системы, повышением реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, пролиферацией и спазмом гладкомышечных клеток в артериальных стенках, что приводит к развитию артериальной гипертензии. Ингибирование фермента липопротеидлипазы способствует повышению содержания триглицеридов и стимуляции аппетита, что еще больше усугубляет ожирение. При этом в печени секретируется избыточное количество глюкозы за счет усиления глюконеогенеза, что также поддерживает GI.

В 1980 году впервые у женщин с СПКЯ (10) выявили инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. У описанных ими больных наряду с СПКЯ отмечалось и ожирение. Дальнейшие исследования показали, что ИР и GI имеется не только у больных с ожирением, но и у пациенток с нормальной или даже со сниженной массой тела. В настоящее время для СПКЯ, ИР и GI считаются универсальными признаками. Установлено также, что ожирение у больных с СПКЯ четко коррелирует с ИР и GI. Кроме того, ожирение само по себе увеличивает ИР и GI, что усугубляет метаболические нарушения при СПКЯ. У большинства женщин с СПКЯ время начала формирования ожирения относится к периоду препубертата и пубертата, а появление избыточной массы тела в эти возрастные периоды считается независимым

Список сокращений и условных обозначений

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ИР – инсулинорезистентность

ГИ – гиперинсулинемия

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ИМТ – индекс массы тела

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат

НОМА-IR – NOmeostasis Model Assessment (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности)