

И.А. СТРОКОВ¹, д.м.н., профессор, А.С. ФОКИНА², О.С. ФЕДОРОВА³, В.А. ГОЛОВАЧЕВА¹

¹ Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² Кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

³ ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», Москва

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТОВЕГИНА

Сахарный диабет (СД) имеет широкое распространение во всем мире. Так, в США СД выявлен у 12% населения в возрасте 60 лет и старше, а в Европе в этой возрастной группе – у 8–10%. Распространенность СД постоянно растет, опережая самые пессимистические прогнозы начала века, к тому же наблюдается «омоложение» СД 2-го типа. При СД в результате нарушения метаболических процессов из-за гипергликемии и патологии кровотока в сосудах микроциркуляторной системы формируются разнообразные поражения большинства органов и систем организма. К классическим осложнениям СД относятся нефропатия, ретинопатия и дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН), причем именно ДПН наиболее часто выявляется у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, полиневропатия, Актовекгин

Поражения периферических нервов у больных СД многообразны, что отражено в классификации диабетических невропатий [2]. Самым распространенным вариантом диабетической невропатии является ДПН (30–50% больных СД), другие диабетические невропатии (диабетические болевые тонковолоконные полиневропатии, диабетическая амиотрофия, диабетическая торако-абдоминальная невропатия, моторная диабетическая невропатия, диабетические мононевропатии) наблюдаются гораздо реже (1–3% больных СД) [1]. С. Тесфайе (S. Tesfaye) с соавтор. предлагает для ДПН термин «типичная» диабетическая полиневропатия, а для других вариантов диабетических полиневропатий (тонковолоконных) – термин «атипичная» [3, 4]. Едва ли это является оправданным, т. к. термин «типичный» подразумевает самый распространенный вариант заболевания, а термин «атипичный» предполагает необычное течение, симптоматику, тяжесть того же самого заболевания, т. е. имеющего аналогичные патофизиологические механизмы развития. Вместе с тем тонковолоконные диабетические полиневропатии имеют принципиально другие клинические проявления, иное начало, другие характеристики объективных методов исследования, состояния функции периферических нервов и, видимо, другие механизмы формирования [2, 5, 6]. Таким образом, речь идет о принципиально отличающихся от ДПН формах диабетических полиневропатий. В этой связи в настоящее время практически врачам не следует использовать термины «атипичная диабетическая полиневропатия». Более целесообразно оставить прежние квалификационные названия: острая болевая диабетическая полиневропатия (синдром Элленберга) и острая болевая диабетическая полиневропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена.

ДПН наиболее часто встречается в клинической практике врача невролога и эндокринолога, развивается медленно, имеет субклиническую фазу и при СД 2-го типа может быть

манифестным его проявлением. Многие больные при наличии даже достаточно выраженного поражения периферических нервов не предъявляют жалоб, и полиневропатия может выявляться только при неврологическом осмотре и электрофизиологическом обследовании. ДПН относится к т. н. зависящим от длины нервов невропатиям, поэтому ее фенотип достаточно типичен: позитивная и негативная невропатическая симптоматика всегда преобладает в ногах, в дистальных отделах (пальцы, стопы, голени), а из-за поражения в первую очередь тонких волокон чувствительные нарушения всегда доминируют над двигательными. На поздних стадиях ДПН генерализованное поражение периферических нервов проявляется одновременно на уровне соматических (двигательных и чувствительных) и автономных нервных волокон. Согласно классификации стадий ДПН, предложенной P.J. Dyck [7], выделяют состояния с отсутствием нейропатии – N0, субклиническую фазу ДПН, при которой нет позитивной и выраженной негативной невропатической симптоматики, однако при обследовании (ЭМГ, количественное сенсорное и автономное тестирование) выявляется нарушение функции соматических или автономных нервов – N1, причем стадия N1 устанавливается также в тех случаях, когда имеется какой-либо один симптом, указывающий на неблагополучие периферических нервов (только снижение ахилловых рефлексов или только снижение одной сенсорной модальности). При наличии типичных жалоб больных (боль, жжение, онемение, парестезии) и/или выраженного сенсорного неврологического дефицита определяют стадию симптомной ДПН – N2a, а при выявлении в клинике симптомов вовлечения двигательных волокон (больной не может стоять или ходить на пятках) – стадию N2b. В том случае, если поражение периферических нервов привело к нарушению социальной и трудовой адаптации больных (выраженный болевой синдром, диабетическая стопа, тяжелая ортостатическая гипотония), речь идет о стадии N3.

Диагноз ДПН может быть поставлен только больным с установленным на основании международных критериев СД

1-го или 2-го типов. Среднее время развития ДПН – около 9 лет, поэтому раннее развитие полиневропатии должно заставлять исключать у больных другую природу формирования патологии периферических нервов. Приблизительно у 10% больных СД выявляются полиневропатии недиабетической этиологии [8]. Диагностика ДПН основывается на выявлении типичной позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии), а также других проявлений позитивной невропатической симптоматики (снижение чувствительности различных модальностей (в первую очередь болевой, температурной и вибрационной), снижения или отсутствия сухожильных рефлексов на ногах, в первую очередь ахилловых). Дополнительными могут быть симптомы поражения периферических симпатических волокон на стопах: сухость кожи, мозоли, изменение температуры (повышение) и цвета кожи (покраснение). Для объективного подтверждения поражения соматических нервных волокон применяется ЭМГ, которая выявляет снижение скорости проведения возбуждения (СРВ) по двигательным (малоберцовый и большеберцовый нервы) и чувствительным (икроножный) нервам ног, снижение амплитуды моторного и сенсорного ответов, увеличение резидуальной латенции. Для выявления поражения автономных волокон используется изучение variability сердечного ритма по R-R интервалам в покое, при глубоком дыхании, при ортостатической пробе, также применяется исследование спектра мощности высоких и низких частот ЭКГ при суточном мониторинге. С целью выявления поражения автономных нервов конечностей применяется исследование кожных вызванных симпатических ответов. При ДПН могут отсутствовать ответы или наблюдается значительное удлинение латенции [6]. Наиболее точно о наличии ДПН у пациентов с СД позволяет судить разработанный в клинике Мейо т. н. композиционный счет – NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – счет невропатических симптомов в ногах) + 7 электрофизиологических тестов [11]. В последние годы самым ранним методом выявления патологии периферических нервов у больных СД считается конфокальная микроскопия тонких нервов роговицы и биопсия кожи стопы с исследованием состояния тонких эпидермальных волокон.

К факторам риска развития ДПН относятся плохой контроль гликемии, 1-й тип и длительность СД, избыточный вес, кроме того, возможно, играют роль артериальная гипертензия, возраст, курение, дислипидемия, низкие уровни инсулина и С-пептида. Интенсивная терапия больных СД 1-го типа инсулином может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики [14]. В обзоре проспективных исследований влияния уровня гликемии на ДПН подчеркнуто, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД 1-го типа способно улучшить функцию соматических и автономных нервов. При 2-м типе СД убедительных данных о возможности уменьшить риск развития ДПН на фоне интенсивной терапии инсулином к настоящему времени не получено. В то же время не вызывает сомнения, что хороший контроль СД

является приоритетным в профилактике развития ДПН и обеспечении максимальной эффективности ее патогенетической терапии.

В 2001 г. М. Браунли в статье, опубликованной в журнале Nature, обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН. В 2005 г. М. Браунли обобщил результаты экспериментальных и клинических исследований патогенеза поздних осложнений СД в Бентингской лекции [9, 10]. Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в нервных волокнах, эндотелии и сосудистой стенке при ДПН ведущую роль играет блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности, глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого количества AGEs (Advanced Glycation end products), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и функции структур нервных клеток, например, аксоплазматического тока. Причиной блокады обмена глюкозы является активация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК супероксидом. Оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (снижение содержания антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы в цитоплазме клеток. Эту теорию поддерживают факты, подтверждающие зависимость сроков развития ДПН у больных СД от полиморфизма определенных генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [12].

■ Самым распространенным вариантом диабетической невропатии является ДПН (30–50% больных СД), другие диабетические невропатии (диабетические болевые тонковолоконные полиневропатии, диабетическая амиотрофия, диабетическая торако-абдоминальная невропатия, моторная диабетическая невропатия, диабетические мононевропатии) наблюдаются гораздо реже (1–3% больных СД)

Поражение эндоневральных сосудов при СД возникает в результате метаболических нарушений, но в дальнейшем начинает играть самостоятельную роль в формировании патологии периферических нервов. Показано, что имеется корреляция между числом нервных волокон в периферическом нерве и толщиной стенки эндоневральных сосудов при СД и, таким образом, сосудистый компонент является основополагающим для развития ДПН [13]. По меткому выраже-

нию А.С. Ефимова, «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология» [27], что необходимо учитывать при назначении патогенетической терапии больным с ДПН.

Лечение ДПН базируется на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы ее формирования, симптоматическом лечении, например, применении противоболевых препаратов (антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, опиоиды), профилактике поздних осложнений и исключении, по возможности, факторов риска их развития. Патогенетическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД, подчеркивающими взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов, что неоднократно рассматривалось в литературе. В этой связи обсуждаются возможности применения: 1) блокаторов альдозоредуктазы с целью уменьшения утилизации глюкозы по полиоловому пути; 2) препаратов γ -линоленовой кислоты для нормализации обмена эссенциальных жирных кислот и синтеза простагландинов; 3) сосудорасширяющих препаратов и аналогов простагландинов, способствующих уменьшению гипоксии и увеличению эндоневрального кровотока; 4) ингибиторов протеинкиназы С для улучшения эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки; 5) факторов роста нервов; 6) ингибиторов образования и накопления конечных продуктов избыточного гликирования AGEs, 7) антиоксидантов, 8) тиамин. В настоящее время основными препаратами, доказавшими свою эффективность при ДПН, являются антиоксиданты, Актовегин и тиамин.

■ Диагностика ДПН основывается на выявлении типичной позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии), а также позитивной невропатической симптоматики (снижение чувствительности различных модальностей (в первую очередь болевой, температурной и вибрационной), снижения или отсутствия сухожильных рефлексов на ногах, в первую очередь ахилловых)

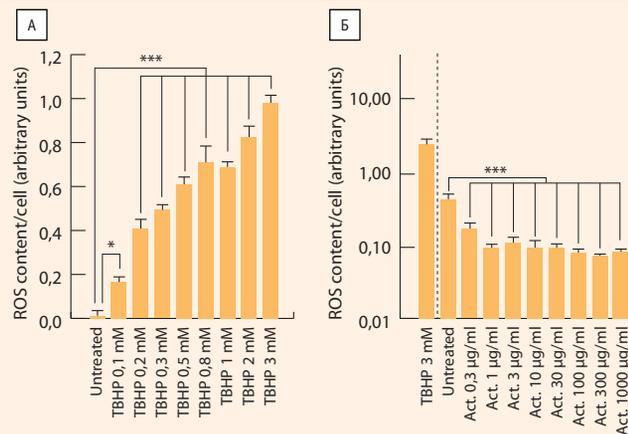
Основной антиоксидантный препарат, используемый для лечения ДПН – α -липовая (тиоктовая) кислота (АЛК), являющаяся мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом. Эффективность АЛК при ДПН была показана в целом ряде клинических исследований, проведенных в рамках доказательной медицины, и подтверждена метаанализом четырех исследований эффективности АЛК при ДПН [15].

Еще одной возможностью влиять на патогенетические механизмы формирования ДПН является воздействие на активность фермента транскетолазы. Этот фермент способен уменьшать патологическое накопление промежуточных продуктов метаболизма глюкозы. Активность фермента прямо зависит от концентрации тиамин. В 2003 г. гипотеза о возможности тиамин уменьшать выраженность метаболических

нарушений, вызванных гипергликемией, получила доказательство в экспериментальном исследовании, показавшем способность тиамин активировать транскетолазу и предотвращать сосудистое поражение сетчатки при СД [16, 17].

В последние годы получены данные об эффективности лечения ДПН Актовегином. Препарат Актовегин фирмы Takeda (Япония) содержит высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. В состав препарата входят органические низкомолекулярные соединения, что исключает развитие прионных болезней, например болезни Крейтцфельда-Якоба, при введении Актовегина в вену человека. Технология получения Актовегина исключает наличие белковых компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Актовегин представляет собой смесь природных веществ неорганической (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органической (ацетат, лактат, аминокислоты, нуклеозиды, гликофинголипиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты) природы. Точных данных о фармакокинетике Актовегина нет, т. к. он является многокомпонентным препаратом, и в его состав входят вещества, исходно содержащиеся в организме человека. Методика производства Актовегина и обсуждение исследований по изучению механизмов его действия детально обсуждаются в обзорах, посвященных почти полувековой истории этого препарата [18, 23]. Из экспериментальных работ известно, что активизация Актовегином захвата глюкозы клетками начинается через 5 минут после внутривенного введения препарата, и пик его действия выявляется через 120 минут. В настоящее время считается, что инсулиноподобный эффект Актовегина и стимуляция метаболизма глюкозы связаны с инозитолфосфолигосахаридами, которые содержатся в препарате. За счет того, что Актовегин модулирует активность внутриклеточного переноса глюкозы, происходит активизация липолиза [19]. Антигипоксантное действие Актовегина связано с его способностью увеличивать поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии [20, 21]. В результате поступления кислорода в ткани возрастает образование макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования, ускоряется синтез углеводов и белков и распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата), уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой при введении Актовегина приводит к нормализации эндотелий-зависимых реакций и снижению периферического сосудистого сопротивления. В результате в клеточных структурах повышается образование высокоэнергетических фосфатов. Улучшение кровотока в системе микроциркуляции под действием Актовегина, связанное с нормализацией эндотелий-зависимых реакций (вазодилатации) и снижением периферического сосудистого сопротивления, отражает увеличение кислородного метаболизма сосудистой стенки. Антиоксидантный эффект Актовегина обеспечивается наличием в составе препарата супероксиддисмутазы, что подтверждено методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

Рисунок 1. Нейрональный оксидативный стресс уменьшается при применении Актовегина



А. Генерация оксидативного стресса в нейронах гидропероксидом
Б. Дозозависимое уменьшение оксидативного стресса в нейронах актовегином (Martin Elminger, 2011)

три, а также ионов магния, повышающих активность глутатионсинтазы, осуществляющей перевод глутатиона в глутамин [22] (рис. 1).

В недавнем исследовании M.W. Elminger выявлено, что Актовегин уменьшает апоптоз (по активности каспазы-3), увеличивает число синаптических связей и дозозависимо уменьшает оксидативный стресс в нейронах [24]. В исследовании A. Dieckmann с соавтор. обнаружено, что Актовегин улучшает проведение возбуждения по чувствительным волокнам и уменьшает апоптоз в волокнах седалищного нерва за счет уменьшения активности PARP, что подчеркивает влияние Актовегина на патогенетические механизмы формирования клеточного поражения при СД [25]. Актовегин применяется в виде 10- или 20%-ного раствора для внутривенного (в 250 мл физиологического раствора) или внутримышечного введения или драже по 200 мг для приема внутрь.

Побочные явления препарата в основном включают редкие аллергические реакции. В литературе имеется описание только одного случая анафилактического шока после внутривенного введения препарата с развитием поражения печени и почек, но не у больного при лечении врачом, а у спортсмена [26]. В этой связи можно думать, что были нарушены медицинские нормы при введении препарата.

Интерес к применению Актовегина при ДПН связан с тем, что препарат обладает антиоксидантными свойствами и способностью улучшать утилизацию кислорода и глюкозы в клетки, что крайне важно при СД, когда в тканях формируется энергетическая недостаточность, связанная как с феноменом псевдогипоксии, так и с истинной гипоксией (рис. 2).

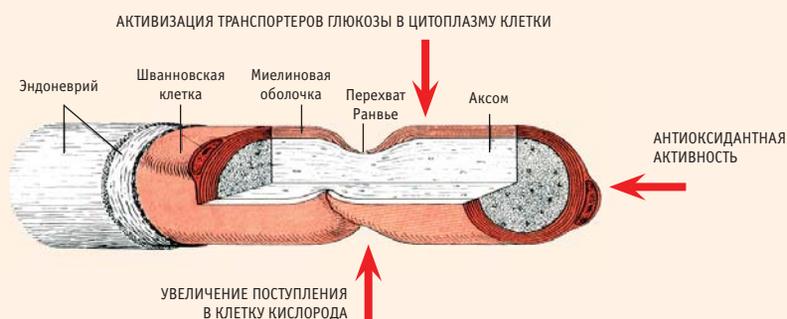
В работе В.А. Яворской с соавт. в открытом исследовании Актовегин применяли для лечения ДПН у 24 больных с СД 1-го и 2-го типов в виде ежедневных инфузий в течение 20 дней. Отмечено

улучшение клинического состояния больных в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличения силы мышц. Реовазография показала улучшение кровотока в ногах, а ЭМГ-обследование – увеличение амплитуды М-ответа и СРВ при стимуляции нервов ног [28].

Применение Актовегина в комплексном лечении 33 больных с синдромом диабетической стопы различной тяжести по классификации Вагнера показало в рамках открытого исследования, что подключение препарата к традиционному лечению способствовало быстрому купированию болевого синдрома и ускорению процессов грануляции и эпителизации язвенных дефектов с их заживлением [29].

В исследовании Ф.Э. Моргоевой с соавт. изучена в открытом исследовании эффективность внутривенной монотерапии Актовегином больных с СД 2-го типа [30]. В группу из 30 больных, получавших Актовегин один раз в сутки внутривенно капельно в дозе 400 мг, разведенный в 200,0 мл физиологического раствора, в течение 3 недель (15 инфузий), вошли пациенты с длительностью СД не менее 10 лет в возрасте $58,94 \pm 1,29$ лет (9 мужчин и 21 женщина). До лечения в группе больных СД с ДПН отмечено достоверное повышение уровня перекисного окисления липидов в плазме и мембранах эритроцитов по сравнению с группой из 15 здоровых добровольцев того же возраста, что свидетельствовало о выраженности оксидантного стресса. Лечение Актовегином привело к снижению уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме и мембранах эритроцитов с его нормализацией. Таким образом, Актовегин оказывал несомненный антиоксидантный эффект, действуя на патогенетические механизмы развития ДПН. Состояние реологических свойств крови оценивали методом компьютерной капилляроскопии до и после лечения Актовегином. После лечения Актовегином отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, причем не только отражающих реологические свойства крови, но и состояние проницаемости стенки капилляра. Клиническое исследование показало достоверное уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики ($p < 0,05$) после лечения Актовегином. При исследовании функционального состояния чувствительного нерва выявлено достоверное увеличение амплитуды сенсорного ответа ($3,87 \pm 2,43$ мкВ до лечения и $6,19 \pm 3,16$ мкВ

Рисунок 2. Механизмы действия Актовегина



после лечения, $p < 0,05$) при неизменности СРВ. Исследование порогов температурной и болевой чувствительности методом количественного сенсорного тестирования показало, что после лечения Актовегином происходит уменьшение порогов чувствительности, связанной с состоянием тонких нервных волокон ($p < 0,05$). Таким образом, проведенное исследование показало, что лечение Актовегином, уменьшая выраженность оксидативного стресса и улучшая состояние системы микроциркуляции, приводит у больных СД 2-го типа к регрессу клинических проявлений ДПН, что подтверждается улучшением объективных показателей функционального состояния периферических нервов.

■ Актовегин представляет собой смесь природных веществ неорганического (электролиты – натрий, калий, кальций, магний, хлориды, соединения азота) и органического (ацетат, лактат, аминокислоты, нуклеозиды, гликофинголипиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты) происхождения

W. Jansen и E. Beck изучили действие перорального приема Актовегина на больных с ДПН в рамках контролируемого исследования: одна группа из 35 больных получала плацебо, другая группа из 35 больных – таблетки Актовегина (по 600 мг 3 раза в день) в течение 24 недель [31]. Критериями оценки эффективности препарата служили клинические характеристики полиневропатии (сухожильные рефлексы, поверхностная и глубокая чувствительность, интенсивность болевого синдрома) и ЭМГ-показатели функции периферических нервов (скорость распространения возбуждения (СРВ), а также расстояние, которое больные могли пройти без боли. Улучшение состояния больных в группе лечения Актовегином отмечено у большинства пациентов через 8 недель после начала лечения, а оптимальный эффект достигался через 16 недель лечения (рис. 3).

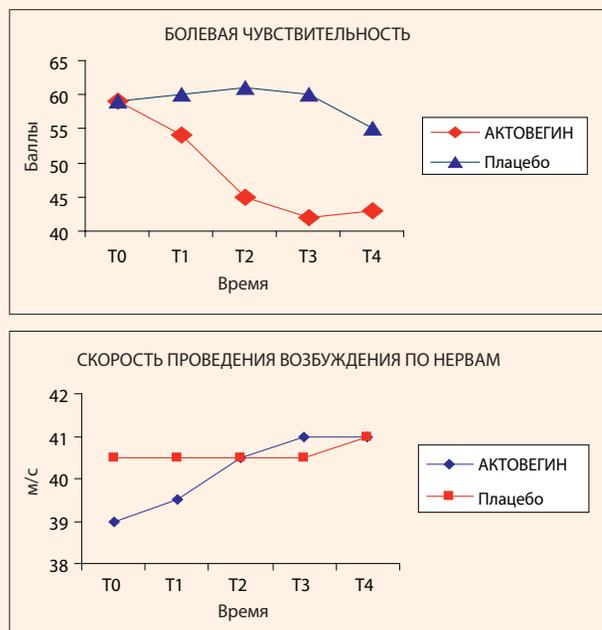
Показано достоверное улучшение на фоне лечения Актовегином по сравнению с группой плацебо практически всех клинических показателей: расстояния ходьбы без боли, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$). СРВ достоверно ($p < 0,001$) увеличивалась в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Пациенты группы лечения чувствовали себя лучше и предъявляли меньше жалоб на нарушение психоэмоционального состояния, что коррелировало с улучшением их физического состояния.

В 2009 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лечения больных СД 2-го типа с ДПН препаратом Актовегин [32]. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах проводилось в 26 клинических центрах в России, Украине и Казахстане. Целью

исследования была оценка клинической эффективности и безопасности Актовегина по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2-го типа и клиническими проявлениями периферической диабетической полиневропатии после внутривенных инфузий Актовегина или плацебо с последующим переходом на прием драже Актовегина. Всего в исследование включено 567 больных. 281 больному проведено сначала 20 внутривенных инфузий Актовегина (250 мл 20%-ного раствора – 2,0 г), а затем в течение 140 дней пациенты получали драже Актовегина по 600 мг 3 раза в день (1 800 мг/день). 286 больных СД с ДПН получали внутривенную плацебо-терапию, а затем драже с плацебо. Критериями включения были: диагноз СД 2-го типа, возраст 18–65 лет, уровень гликированного гемоглобина ниже 10%, наличие клинических проявлений ДПН, т. е. оценка по шкале TSS ≥ 6 баллов и NIS-LL ≥ 2 баллов, порог вибрационной чувствительности ≤ 30 B, адекватное кровоснабжение стопы, доказанное наличием пульса на задней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы. Основными критериями эффективности препарата в этом исследовании были положительная невропатическая симптоматика, которая оценивалась по шкале TSS, и порог вибрационной чувствительности, которая тестировалась в нескольких точках на ногах (лодыжка, пальцы стопы) с помощью биотензиометра. Вторичными критериями эффективности служили отдельные показатели шкалы TSS, шкала NIS-LL и показатели качества жизни (краткая шкала – SF 36).

Наилучшие результаты отмечены в отношении позитивной невропатической симптоматики, причем улучшение отмечалось как по суммарной оценке всех симптомов, так и в отношении каждого конкретного симптома. Выявлено досто-

Рисунок 3. Эффективность Актовегина в лечении диабетической полиневропатии по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Jansen W., Beck E. [31]



верное уменьшение сенсорного неврологического дефицита, в отношении изменения рефлексов и силы мышц отмечена положительная тенденция к улучшению, не достигающая степени достоверности. Возможно, это связано с тем, что рефлексы и особенно сила мышц были изменены у относительно небольшого числа больных. Объективные показатели состояния проприоцептивных нервных волокон оценивались с помощью оценки порогов вибрационной чувствительности. Уменьшение порога вибрационной чувствительности было высокодостоверным при использовании Актовегина по сравнению с плацебо (рис. 4).

В течение всего исследования проводилось определение уровня глюкозы натощак и показателя 2-месячной компенсации СД (HbA1c). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность Актовегина связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД.

В исследовании не отмечено значимых побочных явлений. Всего от 192 пациентов получено 386 сообщений о нежелательных явлениях (Актовегин – 186, плацебо – 198). Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (Актовегин – 22, плацебо – 19), гипогликемия (21/19), артериальная гипертензия (10/13), гипергликемия (6/16), повышение артериального давления (7/11) и инфекции дыхательных путей (8/5). Сообщалось о 21 серьезном нежелательном явлении, из которых 10 возникли у 7 пациентов, получавших Актовегин, и 11 у 10 пациентов, получавших плацебо. Причинная связь считалась возможной для 1 серьезного нежелательного явления (Актовегин: сердечная недостаточность) и для 1 – вероятной (плацебо: гиперчувствительность). Ни один пациент не умер в ходе исследования.

Рисунок 4. Изменения ключевых показателей к концу исследования

	Актовегин (n = 276)	Плацебо (n = 280)	Разница (95%-ный доверительный интервал)	P
Оценка по шкале TSS	-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 по шкале NIS-LL	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

Данное исследование, проведенное в рамках (GCP – Good Clinical Practice (надлежащей клинической практики)), положительно ответило на вопрос об эффективности и безопасности применения Актовегина для лечения ДПН. Были сделаны выводы, что последовательная внутривенная, а затем пероральная терапия Актовегином в течение 160 дней улучшила симптомы невропатии, снизила порог вибрационной чувствительности и улучшила сенсорную функцию у пациентов с СД 2-го типа и диабетической полиневропатией. Показано значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья) в группе Актовегина по сравнению с плацебо. Отмечено, что группы пациентов, получавших Актовегин и плацебо, имели сравнимый профиль безопасности.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения очевидно, что обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием Актовегин может применяться при ДПН, а также широком круге заболеваний центральной и периферической нервной системы, в патогенезе которых играет роль гипоксия, ишемия и оксидативный стресс.



ЛИТЕРАТУРА

1. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – №1. – С. 25–31.
2. Boulton A.J.M., Vinic A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care 2005; 28: 956–962.
3. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care 2010; 33(10): 2285–2293.
4. Храмылин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // РМД. Эндокринология 2012; 32:1580–1582.
5. Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K. et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus // J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 491–499.
6. Строков И.А. Диабетическая невропатия // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – ГЭОТАР-Медиа 2011. – С. 506–529.
7. Dyck P.J. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetic. Muscle Nerve. 1998; 11(1): 21–32.
8. Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M. et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // Diabetes Care 1999; 22: 1479–1486.
9. Brownly M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – Vol. 414 – P. 813–820.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615–1625.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.