

# Применение препарата Актовегин

СД – наиболее распространенное среди тяжелых метаболических заболеваний и эндокринных нарушений. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в настоящее время в России СД страдают более 3 млн человек. Так, по данным на 1 января 2011 г., всего за медицинской помощью обратились 3,4 млн больных СД. У 45-51% пациентов с этим заболеванием отмечаются различные осложнения. Наблюдается ежегодное увеличение количества больных СД, в первую очередь за счет роста заболеваемости СД 2 типа. Многие исследователи связывают это с тяжелым социально-экономическим положением в мире, снижением жизненного уровня населения, дисбалансом питания (преобладанием в пище углеводов). Большое значение в возникновении заболевания имеют психоэмоциональное напряжение, стресс. Эмоциональный стресс через усиленную стимуляцию симпатоадреналовой системы может привести к повышению уровня сахара в крови с последующим выделением его с мочой. Увеличение выброса катехоламинов при психической и физической нагрузке через торможение высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы может привести к тому, что обмен углеводов меняется в направлении диабетического модуса.

При СД в той или иной степени поражаются все органы и системы. Развиваются как микро-, так и макроангиопатии. Клинические проявления микроангиопатии – это ретинопатия, нефропатия, нейропатия. Типичными проявлениями диабетической макроангиопатии являются ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда (в т. ч. безболевого типа), инсульт, заболевания периферических сосудов. К наиболее ранним проявлениям диабетических осложнений у больных СД 2 типа относят признаки нейропатии, самой распространенной формой которой является дистальная симметричная соматосенсорная полинейропатия (ДПН). Сроки развития ДПН различны – не всегда прослеживается корреляция между уровнем гипергликемии, длительностью СД и манифестацией полинейропатии. В отдельных случаях сначала выявляются клинические симптомы ДПН, а затем уже диагностируется СД. Именно ДПН является одной из главных причин инвалидизации больных СД. Механизм развития ДПН сложен. Хроническая гипергликемия запускает каскад биохимических реакций, приводящих к образованию свободных радикалов, гипоксии и ишемии периферических нервов, что в конечном итоге обуславливает их повреждение. Хроническая гипергликемия, микро- и макрососудистые расстройства оказывают также повреждающее действие на нейроны головного мозга, что ведет к снижению концентрации таких нейромедиаторов, как ацетилхолин, дофамин, норадреналин и серотонин, что, в свою очередь, приводит к нарушению когнитивных функций и психоэмоциональным расстройствам. Высокие показатели заболеваемости, а также уровни инвалидизации и смертности определяют актуальность проблемы инсулиннезависимого СД и требуют решения ряда практических задач, направленных на улучшение диагностики и лечения данного заболевания, а также на повышение качества жизни больных.

Разработка принципов комплексной терапии, включающих, помимо базисной терапии СД, применение нейропротекторов, немедикаментозную психотерапию у больных СД 2 типа, определяли цель и новизну исследования.

## Материал и методы

В клинко-диагностическом центре было проведено комплексное обследование 120 амбулаторных больных СД 2 типа (48 (40%) мужчин, 72 (60%) женщины, средний возраст составил 68,4 года). По типу течения заболевания больные распределились следующим образом: у 54 (45%) человек отмечался СД легкой, у 66 – средней степени тяжести. Пациенты с тяжелым течением СД не включались в программу.

В задачи исследования входило изучение у данной группы больных неврологических, психоэмоциональных, а также когнитивных расстройств. Неврологический осмотр обязательно включал исследование сенсорной функции (оценку разных видов чувствительности: болевой, тактильной, вибрационной), сухожильных рефлексов, автономной функции (вариабельность сердечного ритма, ортопроба). Всем больным проводились клинко-функциональные, лабораторные исследования, при необходимости выполнялась электромиография.

Для исследования психоэмоциональных расстройств, когнитивных нарушений и изучения эффективности терапии до и после окончания курса лечения проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием следующих шкал и нейропсихологических тестов: шкала «Мини-ког», тест «3 слова», субъективная шкала оценки астении, шкала Гамильтона.

В качестве нейропротектора был выбран препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят). При выборе нейропротектора мы основывались на результатах проведенных исследований, в которых было показано, что препарат обладает комплексным механизмом действия, безопасен, эффективен при когнитивных, психоэмоциональных и полинейропатических нарушениях. Клинические исследования показали, что Актовегин улучшает скорость проведения нервного импульса, вибрационную чувствительность, благодаря чему больные отмечали уменьшение боли в конечностях, что способствовало их активизации и увеличивало расстояние, преодолеваемое пациентом пешком. Под действием препарата Актовегин происходят снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы, усиление тормозных процессов в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга, потенцирование ГАМК-эргической медиации, что сопровождается нейропротекторным и антиастеническим эффектами. Актовегин оказывает положительное влияние на сон, увеличивая его продолжительность и уменьшая время засыпания. Доказана его эффективность при повышенной нервной возбудимости, утомляемости, раздражительности, беспокойстве, чувстве внутреннего напряжения. Актовегин, представляющий собой депротеинизированный препарат из крови телят, полученный посредством диализа и ультрафильтрации, содержит только физиологические вещества, низкомолекулярные пептиды и производные аминокислот, электролиты, микроэлементы. Данные ряда исследований убедительно доказали, что препарат увеличивает концентрации аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата, фосфокреатина, а также аминокислот – глутамата, аспартата и ГАМК. Данное лекарственное средство повышает утилизацию кислорода, улучшает транспорт глюкозы внутрь клетки и движение ее в самой клетке, а также микроциркуляцию. На молекулярном уровне Актовегин вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода (повышает устойчивость к гипоксии), активизирует энергетический метаболизм и потребление глюкозы. Препарат предотвращает повреждение и гибель клеток вследствие гипоксии, что в условиях сниженного кровотока как в центральной нервной системе, так и на периферии (эндоневрально) имеет огромное положительное значение. Суммарный эффект всех этих процессов заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях недостаточности. Особенностью Актовегина является его способность усиливать перенос глюкозы в головной мозг независимо от инсулина и инсулиновых рецепторов. Препарат увеличивает количество нейронов, их аксональную длину, ускоряет проводимость импульса по нерву. Взаимодействие с другими лекарственными средствами не выявлено.

Курс лечения больных СД 2 типа предполагал проведение внутривенных капельных вливаний Актовегина 250 мг 1 р/сут на протяжении 20 дней (1 мл раствора содержит депротеинизированный гемодериват из крови телят, соответствующий 8 мг сухой массы, во флаконе 250 мл раствора). Скорость инфузии составляла около 2 мл/мин. Затем препарат вводили внутримышечно по 5 мл, № 10. В последующем назначали Актовегин перорально до еды по 3 таблетки, покрытые оболочкой, 3 раза в день (1 таблетка содержит 200 мг сухого депротеинизированного деривата из крови телят). Продолжительность лечения составляла 12 нед. Кроме базисной терапии гипогликемическими препаратами и назначения Актовегина всем больным проводилась групповая, а при необходимости – индивидуальная психотерапия.

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных осложнения в виде дистальной сенсорной полинейропатии были выявлены у 18 (15%) больных, сомоторной – у 12 (10%) больных. У 6 (5%) пациентов имелись различные повреждения на коже в виде мацерации и язвенных дефектов. Эта группа больных предъявляла жалобы на преимущественно ночную боль различной интенсивности и характера –

стреляющего, тянущего, по типу жжения. Отмечались также парестезии, онемение, покалывание. При осмотре у 5 пациентов выявлялись аллодиния, у 7 – гиперестезия или гипестезия по типу «высоких носков» и «перчаток», у 4 – снижение вибрационной чувствительности (в камертонном тесте) и снижение глубоких сухожильных рефлексов. У больных с сенсомоторной полинейропатией отмечались жалобы не только на чувствительные расстройства, но и на слабость при ходьбе по типу «ватных ног», у 6 больных этой группы объективно выявлялись парезы дистальных отделов нижних конечностей на 4,5-3 балла и атрофия мелких мышц стоп.

Развитие нейропатии отмечалось даже при компенсированном СД. У 54 (45%) человек диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I стадии. Для всех больных была характерна рассеянная неврологическая симптоматика. Выявленные нарушения имели субиндормальный характер. У 18 (30%) человек отмечались головная боль с ощущением тяжести в голове, у 36 (70%) – непостоянного характера головокружение, шум в голове, «мушки» перед глазами, расплывчатость контуров предметов, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Нейропсихологическое тестирование у этой группы больных выявило легкие когнитивные нарушения. Они проявлялись повышенной утомляемостью, психической истощаемостью, неспособностью к длительной концентрации внимания, снижением инициативы и памяти на текущие события, трудностями при переключении с одной деятельности на другую. При неврологическом осмотре выявлялась неврологическая симптоматика в виде болезненности точек выхода тройничного нерва, недоведения глазных яблок, косоглазия, легкой асимметрии носогубных складок, девиации языка, аннореклексии, неуверенности при выполнении координаторных проб; отмечались неустойчивость в позе Ромберга, промахивания в пальце-носовой пробе, неточность выполнения коленно-пяточной пробы, адиадохокнеза, изменения походки по типу легкой атаксии.

У 88 (75%) человек диагностирована ДЭ II стадии. Были выявлены следующие клинические неврологические синдромы:

- цефалгический по типу головной боли напряжения (n=25);
- вестибулярный, при котором отмечались преимущественно несистемное головокружение, шум в голове (n=12);
- атактический в виде неустойчивости при ходьбе и координаторных нарушений (n=26);
- пирамидный, сопряженный с аннореклексией, нарушением иннервации нижней части лица (сглаженностью носогубной складки) и языка (девиацией, дизартрией), парезами на 4-3,5 балла, чаще в нижних конечностях, патологическими рефлексами, в частности симптомом Бабинского (n=19);
- псевдобульбарный синдром, ассоциировавшийся с рефлексами орального автоматизма, дисфонией, замедленностью и скованностью движений, гипомимией, ритмичным тремором рук и головы, торпидностью сухожильных расстройств (n=2);
- синдром пароксизмальных нарушений в виде дроп-атак или синкопальных состояний (n=4).

У всех больных с ДЭ II стадии наблюдались умеренные когнитивные расстройства, которые имели выраженный характер и проявлялись стойким снижением памяти и умственной работоспособности, повышенной истощаемостью, расстройствами мышления в виде торпидности и обстоятельности, значительными трудностями при переключении внимания. Пациентов с деменцией в исследовании не включали.

У всех больных этой подгруппы обнаруживались признаки психоэндокринного синдрома, который проявлялся снижением психической и физической активности, изменениями настроения. Снижение психической активности проявлялось повышенной истощаемостью, пассивностью, сужением круга интересов. В некоторых наблюдениях отмечались изменения влечений и инстинктов, что проявлялось в снижении или усилении аппетита, жажды, полового влечения. Аффективные нарушения характеризовались лабильностью настроения с быстрыми и беспричинными переходами от одного аффекта к другому. Нередко имелись диссоциированные расстройства, например, приподнятое настроение сочеталось с бездеятельностью и двигательной заторможенностью. Аффективные расстройства при психопатоподобном

# синдром у больных сахарным диабетом 2 типа

синдроме эндокринного генеза отличались длительностью, возникали либо усиливались эпизодически. Среди психоэмоциональных нарушений наиболее распространенными были астенические расстройства. Жалобы, связанные с астенией, отмечались у 72 (60%) больных. Клинически астенические расстройства проявлялись собственно астенией, вегетативными расстройствами и нарушениями сна. Астенический синдром, как правило, развивался постепенно. На начальных этапах астения чаще была преходящей и характеризовалась в основном астеновегетативными реакциями. Первыми проявлениями были общая слабость, вялость, неустойчивость настроения, снижение работоспособности. Больные жаловались на повышенную утомляемость при физической нагрузке, раздражительность, расстройство сна, головную боль, боль в ногах и руках. Вазовегетативные расстройства проявлялись тахикардией, потливостью, вазомоторными нарушениями. Больные жаловались на неприятные ощущения в теле в виде зябкости, похолодания, «ползания мурашек» в области верхних и нижних конечностей, сухость кожных покровов, трофические кожные нарушения.

У 8 (11,1%) больных этой группы отмечались респираторные вегетативные кризы в виде нарушения ритма и глубины дыхания. По мере дальнейшего прогрессирования заболевания происходило углубление имеющихся расстройств. Выраженная инсомния при СД 2 типа отмечалась у 66 (55%) больных и значительно ухудшала их состояние. Расстройства сна в виде удлинения периода засыпания и тревожных сновидений обычно были связаны с ухудшением течения заболевания, гипергликемией. Укорочение сна, или инсомния, отмечалась чаще гиперсомнии, которая была выявлена у 24 (20%) пациентов. Инсомния была нескольких видов, в зависимости от того, какой отрезок сна был нарушен: пресомническая (расстройство засыпания), постсомническая (преждевременное пробуждение), интрасомническая (дробный сон).

Расстройства засыпания, как правило, были связаны с повышенной эмоциональной возбудимостью, тревожными опасениями за здоровье, кожным зудом, ощущением зябкости, онемением конечностей. У некоторых больных СД 2 типа возникающее желание спать исчезало, как только они оказывались в постели. Больные отмечали, что в это время у них усиливались боль и разнообразные неприятные ощущения в области конечностей. Часто возникал страх, связанный с наступлением сна, приобретавший навязчивый характер.

Интрасомнические расстройства проявлялись ощущением недостаточной глубины сна, частыми пробуждениями и трудностями засыпания после них. У больных часто возникало ощущение недостаточности сна или бессонницы ночью, хотя объективно количество времени во сне могло составлять 6-7 ч. Пробуждения посреди ночи были обусловлены как внешними (прежде всего звуками, при поверхностном и тревожном сне), так и внутренними факторами (чувством зябкости дистальных отделов конечностей, «ползанием мурашек», болью или позывами к мочеиспусканию). Все эти факторы легко пробуждали больных, а процесс засыпания после этого был затрудненным. Постсомническая бессонница проявлялась в раннем пробуждении. Как правило, это было связано с утренней тревогой. Сон не приносил чувства отдыха, а пробуждение характеризовалось вялостью.

У 12 (10%) больных нарушения сна были вызваны лекарственными средствами, которые больные принимали при сопутствующей соматической патологии. К таким лекарственным средствам относились гипотензивные препараты (бета-блокаторы), антиаритмические, противокашлевые средства, гормональные препараты, некоторые антибиотики, гиполлипидемические средства. Истерические синдромы отмечались у 6 (5%) больных, они возникали в основном в психогенно травмирующих и конфликтных ситуациях. Нередко истерические синдромы имитировали проявления различных неврологических и соматических заболеваний (гиперкинезов, алгий, анестезий, спазмов, обмороков и др.).

У 6 (5%) пациентов отмечалось формирование фобического синдрома. Больные опасались возникновения гипогликемических ком в одиночестве, отсутствия еды в нужное время, развития осложнений, ведущих к инвалидизации (потери зрения, ампутации конечностей), неизвестного будущего, скорой смерти. Фобические проявления отличались конкретным содержанием, сопровождалась эмоциональными нарушениями в виде легкой ранимости, плаксивости, субдепрессивного настроения.

Ипохондрические переживания отмечались у 18 (15%) больных и характеризовались патологически преувеличенным опасением за свое здоровье. Ипохондрические переживания сочетались с навязчивой и депрессивной симптоматикой. Больных беспокоили навязчивые мысли о наличии какого-либо другого заболевания, например поражения сосудов конечностей и формирования тромбов.

Изменения социального статуса больного вследствие болезни, снижение трудоспособности, появление ощущения физического неблагополучия являлись основой для формирования аффективных расстройств депрессивного круга у 24 (20%) больных. Депрессивные расстройства имели непсихотический характер и сочетались с астеническими, тревожно-фобическими нарушениями. Преобладали протрагированные депрессивные реакции. Больные жаловались на сниженное настроение, пессимистически оценивали свое будущее.

В 8 случаях (у больных в возрасте 50-60 лет, при длительности течения СД от 6 мес до 7 лет при субкомпенсированном течении) можно было говорить об адинамической депрессии. При этом соматические признаки депрессии (расстройство сна, аппетита, снижение массы тела) были наиболее выражены. В депрессивном синдроме большое значение имела тревога. Больные жаловались на сниженную сообразительность, замедление осмысления, отсутствие физических сил, чувство разбитости. Иногда больные говорили о возникновении мыслей о самоубийстве или о неминуемой скорой собственной смерти, жаловались на чувство подавленности, тоски, тревоги, безысходности. Депрессивные синдромы характеризовались сочетанием подавленного настроения, снижения психической и двигательной активности с соматическими, в первую очередь вегетативными, расстройствами. Преморбидные особенности личности оказывали значительное влияние на развитие и структуру психопатологических расстройств. В ряде наблюдений присущие больным личностные особенности, малозаметные в обычных условиях, особенно отчетливо проявлялись при развитии обострения течения СД. Оценивая в совокупности выраженность и индивидуальную окраску психогенных реакций и своеобразие течения СД, можно говорить о существенной роли личностных особенностей обследуемых в возникновении и клиническом оформлении психических расстройств. Наличие соматических и органических изменений почвы значительно облегчало возникновение реакций на психотравмирующие ситуации, приводило к их фиксации. Это же обуславливало снижение способности к их преодолению. В генезе и прогрессировании психопатологических синдромов у больных СД имели значение такие факторы, как возраст появления и длительность гипергликемии, характер, тяжесть течения СД, своевременность и правильность диагностики заболевания, адекватность терапии, наличие осложнений, сопутствующих болезней. Поскольку полное излечение от СД, который относят к психосоматическим заболеваниям, невозможно, усилия психотерапевта в первую очередь были направлены на формирование у больного адекватного восприятия заболевания; изменение его отношения к болезни; выработку навыков адаптации к изменяющемуся физическому и социальному статусу; укрепление уверенности в возможности жизни в условиях, ограниченных болезнью (соблюдение диеты, постоянный прием препаратов, выполнение физических упражнений). Особое внимание уделялось преодолению болезни, в том числе стресса и трудностей, вызываемых патологическим состоянием. Помогая больному выработать адекватное отношение к своей болезни, можно положительно влиять на ее течение, усиливать эффект базисной медикаментозной терапии в сочетании с нейропротекторами, а при необходимости с психофармакологическими средствами.

**Актовегин способствовал клиническому регрессу основных симптомов ДПН, отмечалось достоверное улучшение тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Благодаря комплексному нейротрофическому и метаболическому действию данный препарат корректирует концентрацию нейромедиаторов, что приводит к нормализации психоэмоционального состояния и поведения больных СД без назначения психотропных препаратов.**

После проведенного курса лечения клиническое состояние пациентов оценивали по результатам исследования неврологического статуса и данным дополнительных

методов исследования. Полученные данные свидетельствовали о достоверном положительном клиническом эффекте. Нейропсихологическое тестирование показало положительное влияние на динамику когнитивных функций. Отмечалось улучшение слухо-речевой памяти и зрительно-моторной координации. К концу исследования при выполнении заданий по шкалам больным требовалось меньше времени, и они делали меньше ошибок, что существенно сказывалось на результатах — увеличился объем кратковременной памяти. Оценка когнитивных функций по шкале «Мини-ког» показала, что к концу исследования стартовый суммарный балл повысился с  $24,18 \pm 0,83$  до  $26,1 \pm 0,6$ , в тесте «3 слова» — с  $9,02 \pm 1,13$  до  $9,75 \pm 1,24$ , в тесте «рисование часов» — с  $7,12 \pm 0,9$  до  $8,80 \pm 1,5$  балла.

К 12-й неделе исследования у 96 (80%) больных отмечалось улучшение эмоционально-волевой сферы: результаты по субъективной шкале оценки астении изменились с  $65,0 \pm 0,9$  до  $59,0 \pm 0,1$  балла, по шкале Гамильтона — с  $21,5 \pm 1,2$  до  $23,3 \pm 0,9$  балла, что клинически выражалось уменьшением жалоб на раздражительность, эмоциональную неустойчивость и тревожность, отмечались нормализация сна и повышение активности.

В процессе динамического обследования было выявлено положительное воздействие Актовегина. Препарат способствовал клиническому регрессу основных симптомов ДПН; отмечалось достоверное улучшение тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. При динамическом проведении электромиографии выявлялось улучшение нейрофизиологических показателей, в частности, скорость проведения по сенсорным и моторным нервным волокнам, амплитуда М-ответа изменялись, в среднем, от 89 до применения препарата до 128 к концу лечения. У 6 больных с мацерациями и нейропатическими язвами на фоне терапии Актовегином наблюдались улучшения повреждений кожи, что значительно улучшало качество жизни. Поскольку при хронической гипергликемии образуются свободные кислородные радикалы, запускающие эндоневральную гипоксию, которая приводит к дисфункции нерва и усиливает активность свободнорадикального окисления в нервных волокнах, антиоксидантное и антигипоксантное действие Актовегина обуславливает его высокую эффективность у пациентов с ДПН. Все больные завершили исследование. Полученные данные свидетельствовали о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости терапии препаратом Актовегин при лечении когнитивных, полиневритических и психоэмоциональных нарушений у больных СД 2 типа.

## Заключение

Инсулинорезистентность при СД 2 типа усугубляет имеющиеся нарушения обмена веществ, в т. ч. липидного, способствуя развитию атеросклероза. Гипоксические, ишемические расстройства, колебания уровня глюкозы в плазме крови в виде гипер- и гипогликемических состояний приводят к дегенеративным изменениям ткани головного мозга и нервных волокон и появлению различной степени выраженности когнитивных, полинейропатических и психоэмоциональных нарушений.

Поскольку Актовегин является мощным антиоксидантом, антигипоксантом, ноотропом; он оказывает положительное влияние на интеллектуально-мнестические и чувствительные функции, аффективную сферу, течение сопутствующих соматических заболеваний. Благодаря комплексному нейротрофическому и метаболическому действию Актовегин корректирует концентрацию нейромедиаторов, что приводит к нормализации психоэмоционального состояния и поведения у больных СД без назначения психотропных препаратов, применение которых у таких пациентов требует особой осторожности в силу повышенной чувствительности к побочному действию препаратов, а также их возможного отрицательного влияния на течение заболевания.

Таким образом, ранняя диагностика психоневрологических осложнений СД 2 типа, своевременно начатое комплексное лечение с использованием препарата Актовегин при необходимости в сочетании с психотерапией будут способствовать более эффективному лечению этой категории пациентов и существенно улучшат качество жизни больных и прогноз заболевания.