

Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из самых распространенных заболеваний лиц пожилого возраста. В последние годы отмечается стремительный рост заболеваемости СД. Каждые 10-15 лет во всех странах мира количество больных увеличивается приблизительно вдвое. По данным официальной регистрации ВОЗ, в 2003 г. зафиксировано 194 млн больных СД, при этом к 2025 г. ожидаемый прирост заболеваемости составит более 5%. В России показатель заболеваемости СД ниже среднемирового и равен 1:50, то есть этим заболеванием страдает один из 50 человек. Другой не менее важной проблемой современной науки является увеличение распространенности когнитивных нарушений, обусловленное тенденцией к старению населения. С недавнего времени стало известно, что хроническая гипергликемия и связанный с ней каскад дисметаболических процессов приводят к нарушениям в когнитивной сфере, что в значительной мере нарушает социальную активность пациентов, влияет на качество их жизни.

Первые попытки описать нарушения когнитивных функций при СД были предприняты в 1922 г. исследователями W.R. Miles и H.F. Root. В 1965 г. Rescke и Nielsen предложили концепцию «диабетической энцефалопатии», одним из ключевых признаков которой были расстройства высших психических функций (нарушение памяти, внимания, познавательной деятельности, мышления). На сегодняшний день существуют неоспоримые доказательства того, что хроническая гипергликемия приводит к повреждению центральной нервной системы, в значительной мере исследованы качественные особенности когнитивных расстройств при СД, связь клинических характеристик диабета и состояния когнитивных функций, нейрофизиологические и нейрохимические основы нарушений высших мозговых функций при СД. Однако по сей день остается много открытых вопросов, связанных с феноменологией, патогенезом, диагностикой и лечением когнитивных нарушений при СД.

Первыми клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются жалобы на снижение работоспособности, общую слабость, повышенную утомляемость, ухудшение памяти, головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. В дальнейшем нарастают нарушения памяти и внимания, что начинает затруднять социальную и бытовую активность пациентов, реже фигурируют жалобы на головную боль, однако более отчетливой становится неврологическая симптоматика. Когнитивные расстройства, возникающая исподволь, медленно прогрессируют, приводя в некоторых случаях к деменции. M. Harris было показано, что распространенность когнитивных нарушений различной степени выраженности при СД 2 типа составляет 20% среди мужчин, 18% среди женщин в возрасте 60 лет и старше. Основу когнитивных нарушений при СД, по данным разных авторов, составляют снижение памяти слухоречевой и зрительной модальности, ухудшение интеллектуальных способностей, замедление мышления, недостаточность внимания и обработки информации.

Когнитивные расстройства при СД обусловлены различными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения. В экспериментальных исследованиях было убедительно показано, что гипергликемия оказывает непосредственное повреждающее воздействие на нейроны головного мозга и ускоряет нейродегенеративные процессы. Связанный с диабетом дефицит инсулина, или инсулинорезистентность, запускает каскад патологических реакций, приводящих в конечном итоге к нарушениям липидного

обмена с формированием атеросклероза крупных и средних артерий. Образование конечных продуктов гликозилирования белков и процессы свободнорадикального окисления приводят к микроангиопатии. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге, на снижение когнитивных функций при диабете также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией, более высокая распространенность эмоциональных нарушений (депрессия, тревожность) у данной категории больных.

Учитывая многофакторный характер нарушений, определяющий возникновение и развитие когнитивного дефицита при диабете, в лечении следует использовать средства, которые имеют наибольшее количество точек приложения. Одним из таких препаратов является Актовегин, который представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные соединения: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды; промежуточные продукты углеводного и жирового обмена; олигосахариды и гликолипиды, а также электролиты.

К настоящему времени проведено большое количество клинических исследований эффективности Актовегина при сосудистой деменции, постинсультных нарушениях, болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных нарушениях сосудистой и дегенеративной этиологии. В целом, по результатам исследований можно отметить положительный эффект терапии в отношении когнитивных функций, прежде всего в сферах памяти, внимания, обработки информации при запоминании и психической активности.

Цель настоящей работы – оценка эффективности и безопасности применения препарата Актовегин у больных СД 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями.

Материал и методы исследования

Было обследовано 60 пациентов, из них 41 женщина и 29 мужчин, страдающих СД 2 типа. Средний возраст больных составлял 62,8±3,3 года. Средняя длительность диабета была 7,6±5,2 года. Течение диабета в большинстве случаев определялось как среднетяжелое (84%), в 16% случаев – как тяжелое. 16 человек (27%) в качестве базовой сахароснижающей терапии применяли инсулин, остальные (73%) – таблетированные препараты. Среди осложнений диабета у 11 пациентов (18%) присутствовала дистальная сенсорная диабетическая полинейропатия, у двух (3%) – дистальная сенсомоторная полинейропатия, один из них имел диабетическую стопу,

у 50 (83%) отмечалась диабетическая ангиопатия на глазном дне, у трех (5%) – признаки диабетической нефропатии II-III стадии. Наряду с СД и его осложнениями, у 38 больных (63%) отмечалась артериальная гипертензия, 30 из них (50%) регулярно получали терапию гипотензивными препаратами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или ангиотензиновых рецепторов (АТ-рецепторов), блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Также 30 человек (50%) страдали ишемической болезнью сердца I-II функционального класса, двое из них (3%) имели нарушения ритма в виде мерцательной аритмии пароксизмальной формы, наряду с нитратами и блокаторами кальциевых каналов получали ацетилсалициловую кислоту. У 18 человек (30%) сочетание СД, артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения соответствовало критериям метаболического синдрома.

По данным ЭКГ, у 34 пациентов (57%) отмечались признаки гипертрофии миокарда, у 11 (18%) – признаки недостаточности кровообращения сердечной мышцы, у 17 (28%) – блокада одной из ножек пучка Гиса. У 30 больных (50%) на глазном дне наряду с диабетической ангиопатией отмечались признаки гипертонической ангиопатии (Салюс II-III) и ангиосклероза. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования,

автоматизма, недостаточность VII и/или XII пары черепно-мозговых нервов, недомоведение глазных яблок до наружных спаек с сопутствующей при этом диплопией, пирамидная недостаточность в виде повышения сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, анизорефлексия, атактические нарушения в виде легкой неустойчивости в позе Ромберга, тенденции к расширению базы ходьбы, отсутствие/угнетение ахилловых рефлексов, снижение вибрационной чувствительности. Диагноз умеренных когнитивных нарушений соответствовал критериям P. Petersen и соавт.

Всех пациентов разделили на две группы по 30 человек в каждой в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей диабету клинически значимой сердечно-сосудистой патологии. В группу I вошли пациенты без артериальной гипертензии или с мягкой артериальной гипертензией, у которых отсутствовали признаки ишемической болезни сердца, а также гемодинамически значимые изменения структуры брахиоцефальных артерий. В группу II вошли больные с умеренной или выраженной артериальной гипертензией и/или клинико-инструментально подтвержденной ишемической болезнью сердца, гемодинамически значимым стенозом или извитостью церебральных артерий. Достоверной разницы по возрасту, уровню образования, тяжести и длительности диабета в группах не получили. Каждую из групп (I и II) разделили на две подгруппы, из которых одна получала исследуемый препарат, а другая – только противодиабетическую, антигипертензивную, антитромбоцитарную и иную соматическую терапию (табл. 1). Актовегин назначали в дозе 1200 мг в сутки перорально (по 400 мг 3 раза в сутки) сроком 3 месяца.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов из групп исследования (принимающих Актовегин) и контроля (не принимающих Актовегин)

Показатели	Группа исследования	Группа контроля
Возраст, годы	62,8±4,8	61,7±5,1
Пол, %	Женщины – 64 Мужчины – 36	Женщины – 61 Мужчины – 39
КШОПС (исходный уровень), баллы	28,2±1,2	28,4±1,3

Примечание. Во всех случаях p>0,05.

5 пациентов (8%) имели стеноз сонных и/или позвоночных артерий более 50%, 11 пациентов (18%) – гемодинамически значимую извитость позвоночных артерий. Полностью исключали из исследования больных с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе, с сопутствующим гипотиреозом и тяжелой или нестабильной сопутствующей соматической патологией.

57 пациентов (95%) предъявляли жалобы на нарушения памяти на текущие события. Все участники отмечали у себя хотя бы один из следующих симптомов: шум, звон в ушах, снижение работоспособности, головные боли, головокружение, неустойчивость при ходьбе, эмоциональную лабильность, нарушение сна. При объективном неврологическом осмотре выявлялись следующие изменения: оживление рефлексов орального

Для оценки влияния исследуемого препарата на когнитивные функции дважды (до и после лечения) проводили расширенное нейропсихологическое исследование, которое включало комплекс количественных тестов на внимание, память, психомоторные функции, интеллектуальные способности, речевую активность и другие аспекты когнитивной деятельности. Нейропсихологическое исследование включало следующие методики: краткую шкалу оценки психического состояния (КШОПС), набор тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций, тест Струпа, тест слежения, тест на заучивание и воспроизведение 12 слов. Основным критерием эффективности препарата послужила динамика когнитивных показателей по данным нейропсихологического исследования.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS v. 11.0 методами непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Из 60 пациентов, вошедших в исследование, полностью прошли трехмесячный курс лечения и явились на заключительный визит 55 человек (27 из группы исследования и 28 из группы контроля). Три пациента вышли из исследования в связи с нежеланием находиться под дальнейшим наблюдением и пройти повторное нейропсихологическое тестирование (2 из группы контроля, 1 из группы исследования). Два пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений: в одном случае в виде аллергической реакции (крапивницы), в другом – несистемного головокружения. Указанные явления прекратились после отмены исследуемого препарата. Повторное нейропсихологическое исследование выбывшим пациентам не проводили.

Надо отметить, что довольно большая часть пациентов (37,4%) отметила снижение показателей уровня гликемии на фоне терапии Актотегином, при этом в качестве базовой терапии больные получали как таблетированные сахароснижающие препараты, так и инсулин приблизительно в равном соотношении.

Показатели сновных скрининговых шкал КШОПС и БТЛД, отражающих тяжесть когнитивной дисфункции в целом, не претерпели значимой динамики ни в одной из групп, что, скорее всего, свидетельствует о низкой чувствительности этих тестов при умеренных когнитивных нарушениях сосудистой этиологии.

Анализ результатов по другим тестам набора нейропсихологического исследования свидетельствует об улучшении регуляции когнитивной деятельности, функций произвольного, произвольного внимания и слухоречевой памяти на фоне терапии Актотегином.

Так, было отмечено достоверное увеличение количества фонематически опосредованных направленных ассоциаций (табл. 2). Данный нейропсихологический показатель можно отнести к интегративным, поскольку он отражает как регуляторные функции, связанные с деятельностью лобно-подкорковых отделов мозга, так и нейродинамику когнитивных процессов, связанную со стволово-подкорковыми структурами. Увеличение беглости речи в пробах на фонематические ассоциации по сравнению с группами контроля говорит об увеличении активности психических процессов наряду с улучшением их программирования и контроля.

В тесте соединения букв и цифр исследовали способность к последовательной смене программ деятельности при удержании в памяти каждой из них. Следует отметить, что при выполнении этого теста до лечения исследуемым препаратом отмечались ошибки у пациентов как с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией, так и без нее, связанные с упрощением программы, наличием персевераций, особенно на фоне утомления. После лечения Актотегином отмечалось достоверное уменьшение времени выполнения задания пациентами с выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями (в группе II) по сравнению с группой контроля, уменьшение количества ошибок. В группе I (без выраженных сердечно-сосудистых нарушений) отмечалась сходная тенденция динамики показателей, однако при сравнении с контрольной группой достоверно значимых различий не получили (табл. 3). Таким образом, улучшение показателей на фоне терапии Актотегином в данном тесте свидетельствует об улучшении переключаемости внимания, регуляции произвольной деятельности, что в целом повышает интеллектуальную гибкость пациентов с СД. Позитивный эффект препарата в данном случае связан с улучшением функции дорзолатеральных отделов префронтальной коры.

На фоне терапии Актотегином было отмечено достоверное улучшение функции произвольного внимания, о чем говорит статистически значимая положительная динамика в тесте Струпа (1-я проба). При этом статистически значимые различия с контрольной группой были получены лишь у пациентов без выраженной сердечно-сосудистой патологии (группа I, табл. 4).

На фоне лечения было отмечено улучшение активности воспроизведения и прочности запоминания, о чем свидетельствует увеличение показателя свободного воспроизведения как непосредственно после заучивания слов, так и после выполнения интерферирующего задания. Улучшение памяти достигало статистической значимости по сравнению с контрольной группой у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой патологией (группа II, табл. 5). Благоприятный эффект Актотегина в отношении мнестической функции был обусловлен активирующим влиянием на стволово-подкорковые структуры.

На фоне лечения Актотегином не получено данных о позитивном влиянии на психомоторные функции в пробах на конструктивный (тест рисования часов) и динамический праксис. Также не отмечена динамика в тесте на категориальные

Нейропсихологический тест		До лечения	После лечения
Тест Струпа (1-я проба)	Группа I – Актотегин	16,4±3,8	14,3±1,7*^
	Группа II – контроль	15,0±2,9	16,3±2,2*
	Группа I – Актотегин	16,8±5,4	17,1±4,8
	Группа II – контроль	15,1±2,9	16,7±3,1*

Нейропсихологический тест		До лечения	После лечения
Тест «12 слов» Непосредственное воспроизведение: Свободное Суммарное	Группа I/ контрольная группа	6,3±1,5/7,1±1,5	7,1±1,2*/7,1±1,3
		10,2±1,2/10,7±1,6	9,9±1,1/10,0±1,3
Отсроченное воспроизведение: Свободное Суммарное	Группа I/ контрольная группа	7,3±2,3/7,1±1,9	7,7±1,9/7,3±1,5
		9,4±1,7/10,1±1,9	9,3±1,8/9,9±1,6
Непосредственное воспроизведение: Свободное Суммарное	Группа II/ контрольная группа	7,1±0,9/7,9±1,8	7,8±1,6*^
		10,9±0,8/11,0±1,6	10,6±1,3/10,7±2,4
Отсроченное воспроизведение: Свободное Суммарное	Группа II/ контрольная группа	6,8±1,5/7,2±1,6	8,6±1,7*/7,2±1,6
		9,2±1,5/10,0±0,9	10,0±1,7*/9,9±1,9

ассоциации, который в большей степени отражает состояние семантической памяти.

Дальнейший анализ результатов нейропсихологического тестирования пациентов с СД позволил выделить предикторы улучшения когнитивной деятельности на фоне терапии Актотегином. Были выявлены два предиктора: метаболический синдром (ОР 4,3; 95 ДИ 1,5-12,8), наличие диабетической ретинопатии (ОР 3,0; 95 ДИ 1,1-8,3). Метаболический синдром объединяет такие патологические состояния, как СД 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение. В основе развития синдрома лежит инсулинорезистентность. Следовательно, в нашем случае больше шансов успешного лечения Актотегином имели те пациенты, у которых клинически выявлялись признаки макро- и микроангиопатии и пусковым фактором развития этих осложнений являлась инсулинорезистентность.

Таким образом, проведенное исследование показало, что Актотегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции больных диабетом с синдромом умеренных когнитивных нарушений, улучшая психическую активность, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, регуляцию произвольной деятельности, что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации пациентов, страдающих СД.

Следует отметить, что в нашем исследовании наибольшая динамика показателей тестов отмечена в той группе пациентов, где диабет сочетается с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Предиктором большей эффективности Актотегина выступил метаболический синдром, который также отмечен только в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Возможно, это связано с тем, что в этой группе пациентов в большей степени выражен гипоксически-ишемический компонент, обусловленный макро- и микрососудистым повреждением, и в меньшей степени

присутствует дегенеративный компонент. Диабетическая ретинопатия – второй по значимости предиктор эффективности препарата – является проявлением микроангиопатии. Значит, большую эффективность препарата можно также ожидать у пациентов с клинически значимым поражением микроциркуляторного русла.

Положительное действие Актотегина связано с двумя механизмами: антиоксидантным и антигипоксантным. Актотегин обладает высокой супероксиддисмутазной активностью, что связано с наличием в его составе меди и подтверждено методом атомно-эмиссионной спектроскопии, а также ионов магния, повышающих активность глутатионсинтетазы, осуществляющей перевод глутатиона в глутамин. Антигипоксантный эффект заключается в способности препарата улучшать перенос глюкозы внутрь клетки путем активации ее транспортеров, что происходит за счет действия инозитолфосфолигосахаридов, содержащихся в препарате, а не через инсулиновые рецепторы. Таким образом, данный эффект Актотегина является инсулиннезависимым. На фоне применения Актотегина отмечается улучшение кровотока в системе микроциркуляции, связанное с увеличением кислородного метаболизма сосудистой стенки, нормализацией эндотелийзависимых реакций и снижением периферического сосудистого сопротивления. Актотегин при диабете действует на большую часть патогенетических механизмов когнитивных нарушений: восстанавливает баланс антигипоксантов/антиоксидантов, мобилизует поступление кислорода в клетки головного мозга и церебральных сосудов, улучшает реологические свойства крови.

Проведенное исследование показало, что Актотегин безопасен в применении, в подавляющем большинстве случаев хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам с СД, в особенности тем из них, у кого диабет сочетается с нарушениями сердечно-сосудистой системы, а также пациентам, которые имеют метаболический синдром и выраженную диабетическую ретинопатию. Следует учитывать возможный незначительный гипогликемический эффект Актотегина и при необходимости проводить коррекцию базовой сахароснижающей терапии.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.
«Лечащий врач», № 3, 2010 г.



Фонематические ассоциации		До лечения	После лечения
Группа I	Актотегин	11,9±4,1	12,1±5,1^^
	контрольная группа	13,1±5,0	9,8±3,5**
Группа II	Актотегин	13,7±4,6	14,4±4,1^
	контрольная группа	13,8±7,5	11,6±3,8

Примечание. Здесь и в табл. 3-5: * p<0,05; ** p<0,001 – сравнение в группах до и после лечения; ^ p<0,05; ^^ p<0,001 – сравнение в группе исследования по отношению к группе контроля после лечения; группа I и II – см. описание в тексте.

Пациенты	До лечения		После лечения	
	Время выполнения задания	Количество ошибок	Время выполнения задания	Количество ошибок
Группа I – Актотегин	131±57,4	1,0±1,1	148,6±62,1	1,1±0,7
	Группа II – контроль	129,9±27,4	1,0±0,76	146±28,4**
Группа I – Актотегин	147,4±42,4	2,0±1,9	138,2,6±29,8^	1,2±1,1**^^
	Группа II – контроль	137,5±44,9	1,1±1,2	152,4±44,9**