

М.Б. Горобейко, О.С. Ларін, Є.В. Таран

ЕФЕКТИВНІСТЬ АКТОВЕГІНУ ЗА ПЕРИФЕРИЧНОЇ АНГІОПАТІЇ РІЗНОГО СТУПЕНЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Вчені всього світу б'ють на сполох через невпинне зростання захворюваності на цукровий діабет, а також частоти інвалідизації та ранньої смерті хворих через його судинні та неврологічні ускладнення. Цей факт вивів цукровий діабет у число пріоритетних напрямів діяльності національних систем охорони здоров'я всіх без виключення країн світу [1].

В основі патогенезу ускладнень цукрового діабету (ЦД) лежать 3 чинники [2, 3]:

- 1) активація поліолового та гексозамінового шляхів метаболізму глюкози;
- 2) утворення кінцевих продуктів надмірного глікування білків;
- 3) перекисне окислення ліпідів — оксидативний стрес.

У розвитку діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок бере участь каскад патологічних процесів — регіонарний ангіоспазм, патологічні зміни реологічних властивостей крові, збільшення її в'язкості, гіперліпідемія, гіперфібриногенемія, патологічна агрегація тромбоцитів. Усі вони сприяють прогресуванню ішемії, розладів периферичного кровообігу та розвитку гнійно-некротичних ускладнень.

Діабетична полінейропатія є найбільш раннім і найчастішим ускладненням ЦД і разом з ангіопатією нижніх кінцівок, пошкодженням цілісності шкіри та м'яких тканин, кісток і суглобів призводить до розвитку синдрому діабетичної стопи — формування виразкових дефектів, кістково-суглобових уражень і гнійно-некротичних процесів.

Понад 50% хворих на ЦД мають діабетичну полінейропатію, чинниками ризику розвитку якої є тривалість і тип діабету, частота і тривалість значної гіперглікемії, наявність проблем із мікроциркуляцією, ожиріння, малорухливий спосіб життя, надмірне вживання жирів і вуглеводів, алкогольна інтоксикація, куріння, генетична схильність [4].

Принципи комплексної терапії синдрому діабетичної стопи визначаються етіологією та патогенезом. Головною умовою профілактики та успішного лікування ускладнень є компенсація гіперглікемії. Поруч із цим сучасною тенденцією є включення до

комплексної терапії ЦД не лише ефективних цукрознижувальних засобів, але й препаратів, що зменшують оксидативний стрес, інсулінорезистентність і гіпоксію, поліпшують реологічні властивості крові, мають фібринолітичну активність, забезпечують організм необхідними мікроелементами, амінокислотами, гліколіпідами [6, 8, 9, 11].

До таких засобів належить Актосілін [10]. Актосілін впливає на процеси внутрішньоклітинного метаболізму. Під дією Актосіліну поліпшується транспорт глюкози та поглинання тканинами кисню, що приводить до активації процесів аеробного окислення та збільшення енергетичного потенціалу клітини. У клітинах підвищується обмін фосфатів, збільшується лізосомальна активність, прискорюється синтез вуглеводів і білків, зростає надходження калію, внаслідок чого активуються калій-залежні ферменти, прискорюється розпад продуктів анаеробного гліколізу. Актосілін справляє інсуліноподібну дію, але не впливає на рецептори інсуліну у клітинах. Активується ліполіз за рахунок модуляції внутрішньої активності носіїв глюкози. Крім того, Актосілін сприяє відновленню кровопостачання у зоні ішемії, що пов'язано з прискоренням васкуляризації та розвитком колатерального кровообігу, зменшенням вторинної негативної дії кисневої недостатності на стінку судин, надто на ендотелій. В умовах гіпоксії тканин цей препарат сприяє відновленню капілярної сітки за рахунок новоутворених судин [7]. Після введення Актосіліну активується місцевий фібриноліз, підвищуються лужні резерви крові, внаслідок чого зменшується її щільність. Крім того, Актосілін стимулює еритропоез, транспортну функцію еритроцитів, сприяє збільшенню тривалості їх життя.

Мета дослідження — визначити тривалий ефект застосування Актосіліну за периферичної ангіопатії різного ступеня у хворих на цукровий діабет шляхом оцінки динаміки парціального тиску кисню у тканинах нижніх кінцівок.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

До дослідження загалом було залучено 34 пацієнти із ЦД 2-го типу. Базове лікування в усіх складалося з нормалізації рівня глюкози у крові — 2/3

хворих в усіх групах отримували інсулін відповідно до призначень ендокринологів, інші — пероральні цуркознижувальні препарати. Дослідна група (26 пацієнтів) як патогенетичну терапію отримували Актотегін, група контролю (КГ) — 8 пацієнтів — базове лікування без застосування Актотегіну. Усі пацієнти були стратифіковані відповідно до класифікації PEDIS [5], а саме за рівнем парціального тиску кисню у тканинах нижніх кінцівок. Пацієнти групи контролю не мали ознак критичної ішемії: парціальний тиск кисню у тканинах нижньої кінцівки ($TcPO_2$) у них був у межах 28-39 мм рт. ст., середній показник склав $34,2 \pm 3,7$ мм рт. ст. У дослідній групі було виділено дві підгрупи пацієнтів. Група дослідження 1 (ГД1) — 8 пацієнтів - з ознаками критичної ішемії, де $TcPO_2$ був у межах 11-22 мм рт. ст. ($13,4 \pm 4,7$ мм рт. ст.), середній вік — $61,8 \pm 7,55$ року. До другої групи дослідження (ГД2) увійшли 18 пацієнтів з ознаками ішемії, проте без її критичних показників. $TcPO_2$ у них був у межах 27-42 мм рт. ст. ($35,21 \pm 7,1$ мм рт. ст.), середній вік — $53,8 \pm 7,49$ року. Середня тривалість після виявлення цукрового діабету складала у контрольній групі $6,89 \pm 3,44$ року, у ГД1 — $7,88 \pm 4,01$ року, у ГД2 — $6,45 \pm 3,57$ року; рівень глікованого гемоглобіну у пацієнтів контрольної групи — $9,2 \pm 2,89\%$, ГД1 — $9,4 \pm 1,96\%$, ГД2 — $9,01 \pm 2,96\%$. $TcPO_2$ у тканинах нижніх кінцівок визначали на 8-у, 20-у, 45-у добу лікування та через 3 і 6 місяців.

Розподіл пацієнтів на підгрупи за класифікацією PEDIS наведено у таблиці 1. Розмір виразки визначали за цифровою методикою за запатентованою програмою, з використанням цифрової фотокамери. У нашому варіанті Е1 — розмір виразки до 2 см, Е2 — до 4 см, Е3 — більшого розміру.

Слід зазначити, що до дослідження не включали пацієнтів з ознаками генералізації інфекційного процесу. Практично в усіх хворих спостерігалися ті або інші ознаки нейропатії. Дослідні групи були порівнянними з контрольною як за віком пацієнтів, рівнем компенсації цукрового діабету, так і за тривалістю і стадійністю процесу.

Черезшкірне визначення $TcPO_2$ в тканинах нижньої кінцівки проводили на апараті TCM 400 виробництва датської фірми "Радіометр" за стандартни-

ми методиками.

Пацієнтам як контрольної, так і дослідних груп було призначено низькомолекулярні гепарини, крім двох хворих із другої дослідної групи, які отримували гепарин. 8 пацієнтів із КГ, 7 пацієнтів із ГД1 і 15 пацієнтів із ГД2 отримували антибіотики через наявність інфекційного процесу у виразці. Топічне (місцеве) лікування проводили усім хворим, і полягало воно в етапній некретомії, дренаванні рани та застосуванні протимікробних засобів (не місцева антибіотикотерапія).

Хворим із ГД1 і ГД2 призначали Актотегін за схемою: внутрішньовенно крапельно 2000 мг 1 раз на день протягом 12 днів із наступним пероральним прийманням Актотегіну 200 мг (1 таблетка) 3 рази на день до 45 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати лікування оцінювали шляхом визначення динаміки $TcPO_2$ у тканинах нижніх кінцівок. Поруч із цим, спостерігали динаміку глікемії, динаміку загоєння виразки та лікування інфекційного процесу. Протягом перших шести днів глікемію у пацієнтів було стабілізовано на рівні до 8,2 ммоль/л. Лише в одного хворого з ГД1, із вираженим гнійно-некротичним процесом, рівень глюкози був нестабільним ще протягом 5 днів. У групі контролю початковий рівень $TcPO_2$ складав $34,2 \pm 3,7$ мм рт. ст. Проте після призначення патогенетичного лікування вже через 8 днів $TcPO_2$ виріс до $37,52 \pm 4,32$ мм рт. ст. Через 20 днів після початку лікування середнє значення парціального тиску складало $35,81 \pm 5,22$ мм рт. ст. У цей проміжок часу практично в усіх хворих було ліквідовано гнійне запалення виразки, і спостерігалось поступове загоєння виразки. Через 45 днів $TcPO_2$ у хворих складав $36,01 \pm 2,39$ мм рт. ст. (обстежували 6 пацієнтів із 8, які продовжували лікування в амбулаторному режимі, 2 пацієнти були з інших міст). Через 3 місяці $TcPO_2$ знизився до $33,67 \pm 6,67$ мм рт. ст., в одного хворого з 6 з'явився виразковий дефект. Через 6 місяців було обстежено 5 хворих, середній $TcPO_2$ у них зменшився до $29,83 \pm 5,31$ мм рт. ст. Двох хворих було госпіталізовано через погану компенсацію цукрового діабету. У двох пацієнтів визначе-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за класифікацією PEDIS (абсолютна кількість)

| Групи | E1 | E2 | E3 | D1 | D2 | D3 | I1 | I2 | I3 | S1 | S2 |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| КГ | 2 | 4 | 2 | 1 | 5 | 2 | 0 | 5 | 3 | 1 | 7 |
| ГД1 | 1 | 5 | 2 | 0 | 5 | 3 | 1 | 3 | 4 | 0 | 8 |
| ГД2 | 4 | 10 | 4 | 3 | 11 | 4 | 2 | 9 | 7 | 1 | 17 |

но виразкові дефекти на контрлатеральних кінцівках, у двох — рецидив на "старому" місці.

У дослідній групі 1 (пацієнти з критичною ішемією) показники були неоднорідними. Після початку лікування (через 8 днів) спостерігалось певне зростання $TcPO_2$ — з $13,4 \pm 4,7$ до $19,2 \pm 3,86$ мм рт. ст. З дослідження було виключено 1 хворого з причини медикаментозної реканалізації — тиск виріс із 11 мм рт. ст. до 42 мм рт. ст. У інших 7 пацієнтів, окрім зростання парціального тиску кисню в тканинах, з моменту початку лікування зменшився набряк кінцівок, з'явилось відчуття тепла у них. З переходом на таблетовані форми Актовегіну нарощування позитивного ефекту спостерігалось у 3 хворих: $TcPO_2$ у них продовжував зростати до 22, 21 і 23 мм рт. ст. із помітним клінічним ефектом відносно виразки. Через 45 днів показник парціального тиску складав у всіх трьох пацієнтів 19-20 мм рт. ст. В одного хворого $TcPO_2$ стабілізувався на показнику 18 мм рт. ст. і був постійним весь час дослідження. Натомість процеси загоєння виразки були порівнянними, незалежно від динаміки парціального тиску кисню у тканинах. У трьох хворих досліджуваний показник через 20 і 45 днів поступово знижувався і дорівнював 15, 14 і 11 мм рт. ст. через 20 днів і 12, 12 і 9 мм рт. ст. через 45 днів. Одному пацієнту було виконано операцію на рівні н/3 стегна. Шляхом патогістологічного дослідження судин на ампутованій кінцівці виявлено виражений атеросклероз і оклюзію не лише магістральних, але й судин середнього та малого діаметра. Проте на іншій кінцівці оперованого пацієнта, де була хронічна венозна недостатність, рівень $TcPO_2$ виріс із 25 до 34 мм рт. ст. із супутнім зменшенням таких симптомів, як набряк і болючість. Двом іншим хворим було виконано ампутацію через 9 тижнів на рівні нижньої третини стегна та через 11 тижнів — атипову ампутацію стопи. Через 6 днів після ампутації в одного хворого констатували інфаркт міокарда, його було переведено у кардіологічне відділення.

У дослідній групі 2 (пацієнти з некритичною ішемією) показники $TcPO_2$ змінювалися найбільш однорідно: після 8 днів лікування рівень $TcPO_2$ виріс із $35,21 \pm 7,1$ мм рт. ст. до $46,09 \pm 3,5$ мм рт. ст. Середні показники через 20 і 45 днів склали $42,37 \pm 6,22$ і $41,85 \pm 7,96$ мм рт. ст. відповідно (на 45-й день лікування було обстежено 14 пацієнтів). У всіх хворих спостерігався позитивний ефект лікування — відзначено стійку динаміку загоєння виразок із нормалізацією загального стану кінцівки: зникнення набряку, нормалізація кольору та вологості, відчуття потепління тощо. На 45-й день у 4 хворих із 14 виразки загоїлись, в інших — активно епітелізувалися. Через 3 місяці після початку лікування було

обстежено 13 хворих. Середній рівень $TcPO_2$ складав $38,22 \pm 4,43$ мм рт. ст., що було порівнянним із показником перед початком лікування, проте повне загоєння відбулося у 9 випадках, в інших 4 — активна епітелізація. Жодних нових виразок на нижніх кінцівках у хворих не було зафіксовано. Через 6 міс. було обстежено 10 пацієнтів. Середній рівень $TcPO_2$ складав $32,76 \pm 6,01$ мм рт. ст. В одного хворого розвинулася повторна виразка на "старому" місці, в одного — поверхневий дефект на контрлатеральній стопі, якому запобігли перетворитися на виразку.

Наглядно ефективність лікування можна побачити на рис. 1.

Отримані результати свідчать про необхідність добору схеми лікування пацієнтів із синдромом діабетичної стопи відповідно до його стадії. Попри незначне на перший погляд зростання $TcPO_2$ у тканинах нижньої кінцівки, спостерігалось суттєве суб'єктивне поліпшення стану та позитивний ефект у вигляді помірно швидкого загоєння виразки. Означені дані є результатом як покращення засвоєння кисню тканинами нижніх кінцівок, так і впливом Актовегіну на нейропатію. Це проявлялося відновленням кровопостачання у зоні ішемії, що пов'язано з прискоренням васкуляризації та розвитком коллатерального кровообігу, зменшенням вторинної негативної дії кисневої недостатності на стінку судин, надто на ендотелій. В умовах гіпоксії тканин Актовегін, можливо, сприяє відновленню капілярної сітки за рахунок стимуляції новоутворення судин. Як уже зазначалося, після введення препарату активується місцевий фібриноліз, підвищуються лужні резерви крові, внаслідок чого зменшується її щіль-

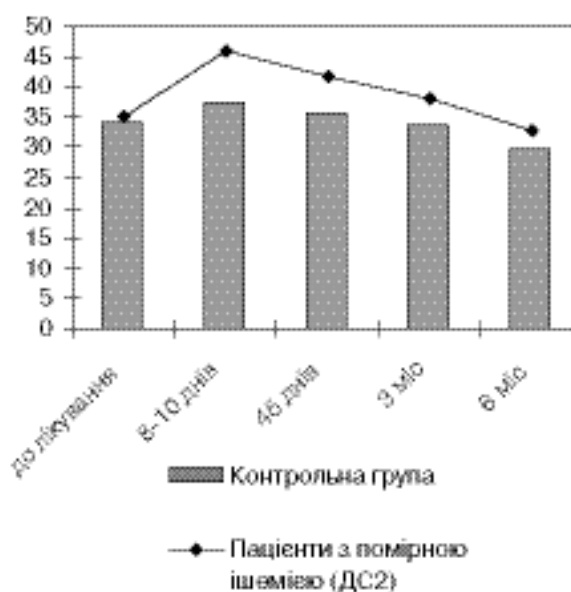


Рис 1. Рівень $TcPO_2$ у пацієнтів групи некритичної ішемії та контрольної групи.

ність. З цим фактом, мабуть, пов'язано пролонгований ефект щодо загоєння виразок. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці у парціальному тиску через 6 міс., спостерігається ефективне загоєння ран і виражене, вірогідне зменшення частоти рецидивів виразкових процесів.

Для більш широкого узагальнення необхідно дослідження даних груп пацієнтів протягом тривалого часу для визначення стійкості означених позитивних результатів і паралельного об'єктивного визначення неврологічного статусу та встановлення динаміки нейропатії.

ВИСНОВКИ

1. Лікування Актівегіном показало свою ефективність у хворих на синдром діабетичної стопи із некротичною ішемією нижніх кінцівок: вірогідно збільшився парціальний тиск кисню у тканинах нижніх кінцівок, що, у свою чергу, привело до швидшого загоєння виразок порівняно з групою контролю.

2. Навіть після зменшення рівня парціального тиску кисню у тканинах у групі, де застосовувався Актівегін, зберігався його позитивний ефект щодо загоєння рани із меншою кількістю рецидивів.

3. У випадках критичної ішемії у комплексно-комбінованому лікуванні хворих, поруч із хірургічною ревазуляризацією та/або фібринолітичною терапією, необхідно застосовувати Актівегін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Saint Vincent Declaration: A meeting organized by WHO and IDF in Europe // Saint Vicent (Italy), October 1989.
2. Практичні рекомендації з лікування та профілактики синдрому діабетичної стопи — підготовлено Міжнародною робочою групою з проблеми діабетичної стопи. — Київ. — 2004. — 16 с.
3. Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи. — Київ. — 2004. — 96 с.
4. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care — American Diabetes Association // Diabetes Care. — 1999. — V. 22, № 8. — P. 1354-1360.
5. Горобейко М.Б., Гирявенко О.Я. Класифікація діабетичної стопи, затверджена Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF та ВООЗ // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2004. — №1(6). — С. 83-87.
6. Ефимов А., Болгарская С. Синдром диабетической стопы. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Ліки України. — 2005. — №5. — С. 45-52.
7. Котов С.В., Калинин А.Л., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М. — 2000. — 39 с.
8. Goodman G.R., Tersigni S., Ke Li, Lawrence P.F. Thrombolytic therapy in an isolated limb // Annals of Vascular Surgery. — 1993. — V. 7. — P. 512-520.
9. Bohme H. Die konservative therapie der chronischen peripheren arteriellen verschlusskrankheit // Chirurgische Gastroenterologie. — 1992. — V. 8 (supl 1). — P. 76-80.
10. Компендиум 2003 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2003. — 1388 с.
11. Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses / M.Weck. — Kreischa, 2002. — 67 p.

РЕЗЮМЕ

Эффективность Актівегіна при периферической ангиопатии различной степени у больных сахарным диабетом М.Б. Горобейко, А.С. Ларин, Е.В. Таран

В работе изучалась эффективность использования Актівегіна при периферической ангиопатии различной степени у больных сахарным диабетом. Оценка производилась на принципах доказательной медицины, с использованием стратификационной классификации синдрома PEDIS. Изучались уровни TcPO₂ у больных с критической ишемией, некротической ишемией и в контрольной группе, динамика заживления язв на нижних конечностях у пациентов до начала лечения, через 10, 45 дней после начала, а также через 3 и 6 месяцев. Препарат назначался в/в капельно 2000 мг 1 раз в день на протяжении 12 дней, затем таблетированно 600 мг в сутки до 45 дней. Найдено достоверное повышение TcPO₂ у пациентов группы некротической ишемии, получавших Актівегіна, уже с 10-х суток от начала лечения с сохранением статистически достоверного эффекта до 3 мес. Доказан пролонгированный эффект (до 6 мес.) для заживления ран. Установлена эффективность Актівегіна в комбинированном лечении пациентов с критической ишемией нижней конечности.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, лечение, Актівегіна.

SUMMARY

Effectiveness of Actovegine in cases of different stages of peripheral angiopathy in patients with diabetes mellitus

M. Gorobeiko, O. Larin, E. Taran

Effectiveness of Actovegine was estimated in cases of different stages of peripheral angiopathy in patients with diabetes mellitus on principles of evidence-based medicine, using PEDIS classification. Levels of TcPO₂ and speed of healing among patients with critical, non-critical ischemia and control groups were estimated before treatment, after 10, 45 days, 3 and 6 months. Actovegine prescribed intravenously 2000 mg/day during 12 days, than orally 600 mg daily up to 45 days. It was found reliable improvement of TcPO₂ in patients among "non-critical ischemia group" since 10 day with effect up to 3 months, and reliable improvement of wound healing up to 6 months. Role of Actovegine in combined treatment of critical ischemia in patients with diabetes mellitus was proved scientifically.

Key words: diabetes mellitus, diabetes foot syndrome, treatment, Actovegine.

Дата надходження до редакції 10.06.2009 р.