

ческих процессов и энергетических потребностей организма в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабоян Р. С., Ерицян Л. Н. // Мед. наука Армении. — 2000. — Т. 40, № 1. — С. 35—38.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Эндокринология. — М., 2000. — С. 517—544.
3. Ерицян Л. Н., Бабоян Р. С. // Журн. exper. и клин. мед. — 1986. — Т. 26, № 2. — С. 131—135.
4. Прохорова М. Н. // Нейрохимия. — Л., 1979. — С. 20—185.
5. Corcelli Angela, Prezioso Girolamo, Palmieri Ferdinando, Storelli Carlo // Biochim. Biophys. Acta. — 1982. — Vol. 689, N 1. — P. 97—105.

6. Drucke T., Lacour B., Chanard J. // Miner. Electrolyte Metab. — 1980. — Vol. 4, N 2. — P. 68—80.
7. Easson A. M., Bode B. P., Fischer C. P., Souba W. W. // J. Surg. Res. — 1998. — Vol. 77, N 1. — P. 29—34.
8. Krieger Naney S., Tashjian Armen H. // Nature. — 1980. — Vol. 287, N 5785. — P. 843—845.
9. Lerner Joseph // Comp. Biochem. Physiol. — 1987. — Vol. 87, N 3. — P. 443—457.
10. Lohman R., Souba W. W., Lakzowski K., Bode B. P. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 5. — P. 608—616.
11. Low S. Y., Taylor P. M., Hundal H. S. et al. // Biochem. J. — 1992. — Vol. 284, N 2. — P. 333—340.
12. Stevens Bruce R., Ross Helen J., Wright Ernest M. // J. Membr. Biol. — 1982. — Vol. 66, N 3. — P. 213—225.

Поступила 14.12.01

## ◆ ОБЗОР

© Ю. П. СЫЧ, А. В. ЗИЛОВ, 2003

УДК 615.252.349 (048.8)

Ю. П. Сыч, А. В. Зилов

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКТОВЕГИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Одним из патогенетических механизмов в развитии осложнений сахарного диабета (СД) является нарушение окислительно-восстановительных процессов, необходимых для обеспечения энергетических потребностей клеток. В связи с этим очевидна важность профилактики и коррекции этих нарушений. В настоящее время не существует универсального лекарственного препарата, способного воздействовать на все звенья патогенеза развития осложнений СД. Поэтому осуществляется активный поиск новых подходов к терапии СД.

В настоящее время уже накоплен достаточный теоретический и практический опыт использования высокоочищенного гемодиализата (актовегин, "Nuscomed", Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения.

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат состоит только из физиологических компонентов с высокой биологической активностью — органических низкомолекулярных соединений: аминокислот, олигопептидов, нуклеозидов; промежуточных продуктов углеводного и жирового обмена: олигосахаридов, гликолипидов, электролитов и ряда важных микроэлементов. Помимо 4 основных микроэлементов (натрия, кальция, фосфора, калия), актовегин содержит и магний, который является компонентом нейропептидных фрагментов и ферментов. При этом следует иметь в виду, что, по данным современной нейробиохимии, именно магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона.

Технология получения актовегина исключает наличие в нем белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Более того, проведенные клинические исследования доказали, что в актовегине не содержится дополнительных примесей компонентов крови.

Механизмы действия актовегина. Основной фармакологического действия актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма, в частности улучшение транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, увеличивая энергетический потенциал клетки. На клеточном уровне актовегин дает следующие эффекты:

повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ); активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидаза); повышается активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клетки; повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков; увеличивается приток ионов калия в клетку, происходит активация калийзависимых ферментов: каталаз, сахараз, глюкозидаз; ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза — лактата и  $\beta$ -гидроксипирувата, нормализуя внутриклеточный pH.

При проведении молекулярно-биологических исследований было обнаружено, что актовегин оказывает инсулиноподобное действие. При этом он действует по иному механизму, чем инсулин, поскольку в экспериментах не удалось обнаружить фосфорилирования инсулиновых рецепторов клеток [8, 16].

Как указывалось выше, актовегин в своем составе содержит олигосахаридную фракцию. Олигосахариды актовегина способны имитировать эффекты инсулина, такие как стимуляция липогенеза, ингибирование липолиза, торможение образования внутриклеточного цАМФ и активация транспорта глюкозы в клетку, что было доказано в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [14].

По данным В. Obermaier-Kusser и соавт. [16], стимуляция транспорта глюкозы происходит через модуляцию активности внутриклеточного переносчика глюкозы. Благодаря наличию гликолипидов в своем составе актовегин непосредственно вызывает активизацию переносчиков глюкозы, не оказывая влияния на рецепторы инсулина в клетках. Сходные эффекты были описаны и в отношении фосфолипазы С [16], на основании чего было выдвинуто предположение о том, что воздействие инсулина на транспорт глюкозы в жировых клетках происходит через активацию фосфолипазы С с последующим высвобождением из гликолипидов мембран специфических для жировых клеток инозитолфосфатных олигосахаридов (ИФ-олигосахаридов), которые содержатся во фракции ИФ-олигосахаридов актовегина. Способность ИФ-олигосахаридов из актовегина имитировать влияние инсулина на транспорт глюкозы может быть объяснена и их структурным сходством с предполагаемыми гликолипид-дерибатными медиаторами действия инсулина [15, 20], поскольку химический анализ компонентов фракции выявил, помимо инозитолфосфата и других сахаров [12], наличие маннозы и малых количеств гликозамина.

F. Machiano сформулировал принцип участия гликолипидов в механизме действия инсулина. Он может быть представлен в следующей последовательности [14]: связывание инсулина с рецептором → активация рецепторной киназы → активация G-белка → высвобождение ИФ-олигосахаридов из липидов мембраны → активация переносчика глюкозы.

**Сахарпонижающие свойства актовегина.** В конце 60-х годов в экспериментах на животных было показано, что актовегин, оказывая инсулиноподобное действие, улучшает толерантность к глюкозе [5]. В дальнейшем влияние актовегина на содержание глюкозы в крови и сывороточного инсулина было исследовано в клинических условиях у человека. Пионером клинического применения актовегина у больных СД стал Н. Heidrich [7]. В его первом исследовании, включавшем в себя 18 человек (9 пациентов, страдающих диабетом, и 9 здоровых лиц), с внутривенным применением актовегина (0,5 мл препарата на 1 кг массы тела; продолжительность инфузий 30 мин) было показано, что актовегин не оказывал какого-либо влияния на результаты перорального теста толерантности к глюкозе и на содержание инсулина в сыворотке крови при ненарушенном углеводном обмене. У пациентов с диабетом на фоне применения актовегина отмечалось значительное улучшение показателей гликемии после углеводной нагрузки. При этом не выявлено существенной разницы в гликемии натощак и сывороточном содержании инсулина у пациентов основной и контрольной групп. Важным моментом явилось то, что актовегин не вызывал гипогликемических реакций как у здоровых лиц, так и у пациентов с СД [7].

Сходные результаты были получены и в последующем рандомизированном двойном слепом исследовании у 40 пациентов (20 пациентов с СД и 20 лиц с нормальным метаболизмом углеводов). Как было показано, при нарушенном углеводном обмене внутривенное применение актовегина (0,5 мл/кг/день в течение 14 дней) приводило к улучшению толерантности к глюкозе. Содержание инсулина в сыворотке при этом не изменялось. Вновь было подчеркнуто, что при нормальном метаболизме углеводов содержание сахара крови и инсулина сыворотки под воздействием актовегина не изменилось [8].

Влияние актовегина на инсулинорезистентность было оценено S. Jacob и соавт. [9] с использованием современной слатметодики у 10 пациентов с СД типа 2, хорошо компенсированных приемом пероральных сахарпонижающих средств. Индикатором инсулинорезистентности являлось количество внутривенно вводимой глюкозы со скоростью, необходимой для поддержания эугликемии при гиперинсулинемии (80 мЕд/л). Контролем служили 5 здоровых лиц с ненарушенным метаболизмом углеводов. Результаты этого исследования представлены в таблице.

После 11 дней внутривенного применения актовегина у пациентов с СД инсулинорезистентность уменьшилась на 70% [9].

Опыт применения актовегина у пациентов с инсулинзависимым СД свидетельствует о том, что на фоне лечения происходит снижение потребности в инсулине и замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий [19]. Улучшение транспорта глюкозы под влиянием актовегина сохраняется и в условиях инсулинорезистентности.

**Применение актовегина в терапии диабетической полинейропатии (ДНП).** ДНП является наиболее частым и трудно поддающимся лечению осложнением СД и наряду с ангиопатией нижних конечностей занимает всдущее место в патогенезе синдрома диабетической стопы. Распространенность ДНП колеблется от 10 до 100% [3]. Частота периферической нейропатии при СД типа 1 составляет 13–54%, при СД типа 2 — 17–45% [1]. Сегодня обсуждается несколько лекарственных препаратов, которые мо-

**Скорость введения глюкозы (СВГ) и гликемия натощак у здоровых лиц и пациентов с СД типа 2 до (1-я группа) и после (2-я группа) внутривенного введения актовегина (500 мл 20% раствора)**

| Группа обследованных | СВГ, мг/кг/мин | Гликемия натощак, мг% |
|----------------------|----------------|-----------------------|
| Контрольная          | 7,5 ± 0,61*    | 76,4 ± 4,0*           |
| 1-я                  | 2,8 ± 0,42     | 111,8 ± 8,7           |
| 2-я                  | 5,1 ± 0,58**   | 97,8 ± 4,0***         |

**Примечание.** Звездочки — достоверность различий: одна — между контрольной и 1-й группами при  $p \leq 0,005$ ; две — между 1-й и 2-й группами при  $p \leq 0,02$ ; три — между 1-й и 2-й группами при  $p \leq 0,06$ .

гут быть эффективны в терапии ДНП. Одним из них является актовегин.

Патогенез ДНП сложен и представлен рядом факторов. Пусковым моментом в развитии ДНП является гипергликемия. В условиях гипергликемии возникают изменения в системе  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, участвующей в метаболизме многоатомных спиртов, главным образом сорбитола. Гипергликемия ведет к активации пентозного пути утилизации глюкозы и накоплению внутри клеток сорбитола и фруктозы, истощению пула миоинозитола, являющегося основным источником энергии для внутриаксонального транспорта и передачи нервных импульсов [22].

Согласно гипотезе развития полинейропатии при диабете, предложенной Р. Spence и соавт. [21], в результате специфического повреждения в аксонах ферментов, участвующих в обмене энергии, возникает ингибирование аксонального транспорта с последующей дистальной аксональной дегенерацией, которая в свою очередь вторично перерождается в демиелинизирующую полинейропатию.

В формировании полинейропатии важную роль играет эндоневральная микроангиопатия. Диабетическая микроангиопатия (vasa nervorum) приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии аксонов. Возникают микрогеморрагии, приводящие к метаболическим нарушениям. В условиях внутриклеточной недостаточности кислорода клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активации процессов анаэробного гликолиза. В результате источниками энергии для клетки служат эндогенные запасы АДФ и аденозина. Истощение внутриклеточных энергетических резервов ведет к накоплению молочной кислоты, оксипутирата, кетонных тел и тканевому ацидозу, деструкции клеточных мембран и разрушению клеток [21].

С этой точки зрения актовегин представляет собой определенный клинический интерес. Эффекты актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности [10, 17].

Другим механизмом патологического воздействия гипергликемии на нервную ткань является образование продуктов ферментативного и неферментативного гликозилирования белков, в результате чего происходит избыточное накопление свободных радикалов и резкое снижение активности антиоксидантных систем, что приводит к формированию "окислительного стресса" [19].

Исследования ферментативной активности актовегина показали, что этот препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью. Входящий в состав актовегина фермент супероксиддисмутаза является наряду с каталазой ключевым ферментом антиоксидантной защиты клеток и, таким образом, обеспечивает антиоксидантные возможности актовегина. На клеточном уровне супероксиддисмутаза актовегина проявляют свое действие в каскаде ферментативных метаболических процессов наряду с другими металлоферментами (пируватдегидрогеназой, цАМФ-фосфодиэстеразой, аденилатциклазой), активизируемыми ИФ-олигосахаридной фракцией препарата [2].

При исследовании влияния актовегина на процессы функционального метаболизма и регенерации при полинейропатиях различного генеза было отмечено, что максимальный терапевтический эффект развивался при диабетической дистальной полинейропатии [4]. Актовегин в виде внутривенных введений 5% раствора (200 мл в день) применяли у 10 пациентов с длительностью диабета более 10 лет, осложненного периферической формой ДНП. Все больные страдали диабетом более 10 лет. По данным электромиографии у 6 пациентов был выявлен демиелинизирующий тип полинейропатии, сопровождавшийся снижением скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам. У 4 человек данные электромиографии указывали на аксонально-демиелинизирующий тип поражения нервных волокон, что, помимо снижения скорости распространения возбуждения, сопровождалось снижением амплитуды общего мышечного двигательного потенциала. На фоне лечения актовегином на 7-е сутки у всех больных отмечалось значительное субъективное улучшение в виде уменьшения болевого синдрома. Объективно у 4 пациентов улучшилась чувствительность проксимальных отделов, в дистальных сохранялась гипалгезия, у 3 пациентов отмечалось оживление сухожильных рефлексов по сравнению с исходным уровнем. В то же время авторы отмечают, что нормализация параметров ЭМГ была незначительной, что может быть связано с невысокими дозами применявшегося препарата.

М. Poremба и Н. Krott [18] исследовали эффективность высоких доз актовегина (по 250 мл 20% раствора в день) у 18 пациентов с инсулинзависимым СД и симметричной сенсорно-моторной полинейропатией (длительность заболевания до 6 лет). По окончании лечения у 13 пациентов отмечено клиническое улучшение с исчезновением симптомов нарушенной чувствительности и парестезий, которое было подтверждено электрофизиологически. Сигнальные параметры потенциала действия ортодромного сенсорного нерва (срединного нерва), регистрируемые при стандартизированных условиях, выявили у 7 пациентов синхронизацию уменьшения времени продолжительности действия потенциала с увеличением амплитуды потенциала. Абсолютные значения максимумов скорости проведения по чувствительным и двигательным нервам значительно не различались до и после лечения. Более того электромиография после лечения уже не выявляла спонтанной патологической активности у 2 из указанных 7 пациентов. У 6 других пациентов проявления спонтанной патологической мышечной активности после лечения были менее выражены [18].

В проведенном исследовании синхронизация патологических составляющих потенциалов действия чувствительного срединного нерва и подавление спонтанной патологической активности мышечных волокон, которая интерпретируется как формирование собственного ритма мембран при их распространенной неустойчивости в денервированных мышечных волокнах [6], могут объясняться положительным воздействием высоких доз актовегина. Этот эффект обусловлен частичным восстановлением ранее нарушенного метаболизма мембран. Поскольку наиболее отчетливое клиническое улучшение наблюдалось у пациентов со значительно выраженными признаками нарушения чувствительности, авторы сделали заключение о том, что действие актовегина было направлено в основном на крупнокалиберные медуллярные волокна. Эти волокна, с одной стороны, обладают повышенной ранимостью при метаболических нарушениях [21], а с другой — часто непропорционально повреждаются при данном клиническом типе полинейропатии [13].

**Безопасность применения актовегина.** Эффективность и переносимость актовегина были оценены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем в себе 70 пациентов в возрасте от 62 лет до 81 года с ДНП [11]. Пациенты основной группы перорально получали 600 мг актовегина 3 раза в день в течение 24 нед. За время лечения эту дозу смогли уменьшить до 400 мг 3 раза в день. После терапии актовегином отчетливо возросла скорость проведения возбуждения по нервам и улучшилось общее самочувствие пациентов, увеличилось расстояние, которое пациент в состоянии пройти пешком без остановки, уменьшились болевые ощущения. Различия в эффекте по сравнению с плацебо достигали высокой степени достоверности. Наступление терапевтического эффекта актовегина стало отчетливо наблюдаться в отношении большинства симптомов на 8-й неделе лечения. В то же время у 6 пациентов оказалось возможным уменьшить дозировку препарата. Оптимальное действие актовегина наблюдалось на 16-й неделе лечения: снижение дозировки препарата стало возможным еще у 7 пациентов.

Переносимость актовегина была оценена как хорошая. Ни в одном случае не возникло необходимости отмены препарата из-за побочных эффектов, хотя в основной группе они наблюдались чаще, чем при приеме плацебо. Не было отмечено каких-

либо опосредованных изменений в биохимических параметрах функции печени, липидном спектре и уровне сахара крови.

## Заключение

На сегодняшний день необходимость активной терапии осложнений СД не вызывает сомнений. Актовегин, являясь препаратом, воздействующим на энергетический метаболизм тканей, нормализующим утилизацию глюкозы клетками и, таким образом, влияющим на основные патогенетические механизмы развития заболевания, мог бы найти свое место в терапии сосудистых осложнений СД и диабетической нейропатии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян Г. Р. // Новый мед. журн. — 1998. — № 2. — С. 16—22.
2. Громова О. А., Панасенко О. М., Скальный А. В. // Актовегин: Сб. ст. — Алматы, 2000. — с. 24—27.
3. Дубинина И. И., Матюхина А. В. // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 10—11.
4. Яворская В. А., Гребенюк А. В. // Клинический опыт применения Актовегина в неврологии. — М., 2002. — С. 17—19.
5. Bachmann W. H., Foster H., Mehnert H. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1968. — Bd 18. — S. 1023—1027.
6. Desmedt J. E. // Cobb W. A. et al. *Contemporary Clinical Neurophysiology.* — Amsterdam, 1978. — P. 143—144.
7. Heidrich H. // *Metab. End Nutr.* — 1977. — Vol. 5. — P. 179.
8. Heidrich H., Quednau J., Schirop Th. // *Med. Klin.* — 1979. — Bd 74. — S. 242—245.
9. Jacob S., Thies R., Augustin H. J. et al. // *Artuelle Endokrinol.* — 1991. — Bd 12. — S. 264.
10. Jaeger K. H., Leybold K., Mittenzwei H. et al. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1965. — Bd 15. — S. 750—754.
11. Jansen W., Beck E. // *Med. Welt.* — 1987. — Bd 38. — S. 838—841.
12. Kelly K. L., Mato J. M., Merida J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1987. — Vol. 84. — P. 6404—6407.
13. Lourie H., King R. B. // *Arch. Neurol.* — 1966. — Vol. 14. — P. 313.
14. Machiano F., Mushack J., Seffer E. et al. // *Biochem. J.* — 1990. — Vol. 266. — P. 909—916.
15. Mato J. M. // *Cell. Signalling.* — 1989. — V 1. — P. 143—146.
16. Obermaier-Kusser B., Muehlbacher C., Mushack J. et al. // *Biochem. J.* — 1988. — Vol. 256. — P. 515—520.
17. Pichotka J., Jaeger K. H., Pape J. et al. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1965. — Bd 15. — S. 754—756.
18. Poremба M., Krott H. M. // *Metabolische und endzuendliche Polyneuropatien.* Gerstenbrand. — Berlin; Eidelberg, 1984. — S. 289—292.
19. Ruas M. A. // *Диабетогрфия.* — 1996. — № 7. — С. 1—3.
20. Salliel A. R., Fox J. A., Cuatrecasas P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — Vol. 83. — P. 5793—5799.
21. Spencer P. S., Sabri M. I., Schaumburg H. H., Moore C. L. // *Ann. Neurol.* — 1979. — Vol. 5. — P. 501.
22. Stevens M. J., Feldman E. I., Green D. A. // *Diabet. Med.* — 1995. — Vol. 12. — P. 566—579.

Поступила 26.11.01

## ◆ ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 57.92 Мицкевич

### ПАМЯТИ МИХАИЛА СЕМЕНОВИЧА МИЦКЕВИЧА

(к 100-летию со дня рождения)

29 апреля 2003 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося отечественного ученого-биолога, доктора биологических наук, профессора Михаила Семеновича Мицкевича.

В 1928 г. М. С. Мицкевич окончил биологическое отделение физико-математического факультета Московского университе-

та, где он специализировался в области экспериментальной морфологии.

Первые свои исследования М. С. Мицкевич провел под руководством крупного советского биолога акад. М. М. Завадовского. М. С. Мицкевич закончил у него аспирантуру и работал ассистентом, а затем старшим научным сотрудником лаборато-