М.Н. Кочуева, д. мед. н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Полимодальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности

Проблема коморбидности кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также обусловленной этим полипрагмазии крайне актуальна в Украине. Хроническая гипоперфузия головного мозга из-за снижения сердечного выброса при сердечно-сосудистых заболеваниях ведет к развитию когнитивных нарушений, что делает необходимым назначение антигипоксантов. Препарат Актовегин, обладающий нейропротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает скорость когнитивных реакций у больных энцефалопатией, достоверно улучшает память и концентрацию внимания у лиц с возрастными нарушениями памяти. Результаты рандомизированных плацебо-контролированных исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии Актовегином у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПНП).

М.Н. Кочуева

Медикаментозное лечение больных с коморбидной патологией является одной из важных нерешенных проблем внутренней медицины.

К проблеме коморбидности

Под термином «коморбидность» понимают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов/заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени. Коморбидность характеризуется высокой частотой встречаемости, особенно у пожилых пациентов, увеличением тяжести состояния и ухудшением прогноза, трудностями в диагностике, увеличением затрат ресурсов, необходимостью учета сочетаемости препаратов, снижением приверженности к лечению и повышением риска развития побочных эффектов медикаментов (Ф.И. Белялов, 2009).

Одним из нежелательных последствий коморбидности также является увеличение частоты полипрагмазии. Имеются данные о том, что при назначении двух лекарственных средств взаимодействия возникают у 6% пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50%, а при использовании десяти препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает почти 100%.

Из-за возрастных особенностей фармакокинетики риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5-7 раз выше, чем у молодых людей, а при применении трех и более препаратов он возрастает в 10 раз (А.П. Викторов, 2000; Л.В. Деримедведь и соавт., 2002).

К сожалению, проблема коморбидности является крайне актуальной в Украине.

Портрет современного взрослого украинского пациента представлен сочетанием наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: АГ (около 10,5 млн человек, среди которых 4,6 млн трудоспособных), ИБС (более 7,8 млн в том числе 50 тыс. инфарктов миокарда – ИМ), ЦВЗ (110 тыс. инсультов) (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016). Количество пациентов с сахарным диабетом (СД) составляет около 2 млн, 95% из них приходится на СД 2 типа, при этом количество недиагностированных случаев больше в 3-5 раз. Около 80% пациентов с СД страдают ДПНП, разные степени которой диагностируются при обследовании практически у каждого пациента с СД 2 типа.

Кроме того, до 80% больных СД 2 типа имеют АГ, что увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и неблагоприятного прогноза. В целом СД увеличивает риск развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний у мужчин – в 2-3 раза, у женщин – в 3-5 раз (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016).

Когнитивные нарушения

Распространенность ЦВЗ за последнее десятилетие увеличилась в 2 раза: в настоящее время в Украине насчитывается около 2 млн пациентов с данной патологией.

При этом существует определенная взаимосвязь между кардио- и цереброваскулярными заболеваниями: сердечно-сосудистые заболевания обусловливают снижение сердечного выброса, в результате чего развивается хроническая гипоперфузия головного мозга и, как следствие, когнитивные нарушения, крайней степенью которых является деменция (А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха, 2014).

Когнитивные нарушения – один из показателей тяжести хронической недостаточности мозгового кровообращения. Актуальность проблемы когнитивных расстройств сосудистого генеза обусловлена высокой распространенностью, тенденцией к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста в популяции, а также возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества (И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно, 2006).

Факторами риска развития когнитивных нарушений сосудистого генеза являются АГ, СД, атеросклероз церебральных сосудов, ИБС; они и способствуют развитию хронической недостаточности мозгового кровообращения (Т.А. Ромазина, 2010).

По статистике, АГ страдает 26,4% взрослого населения планеты, при этом заболеванию часто сопутствует атеросклероз. Около 73% пациентов с длительным (>5 лет) течением АГ имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения, которые, в свою очередь, являются одним из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ (А. Федорович, Г. Соболева, 2015).

Как остановить повреждение нервной ткани?

Атеросклероз сосудов головного мозга, АГ, диабетическая ангиопатия – важнейшие причины гипоксии головного мозга. Поэтому для того, чтобы остановить повреждение нервной ткани, необходима коррекция кислородного гомеостаза – одного из главных элементов гомеостаза высших животных и человека. Он создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы. Сущность кислородного гомеостаза заключается в создании и поддержании оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию, в том числе в головном мозге.

Таким образом, недостаточное энергетическое обеспечение процессов биологического окисления, лежащее в основе гипоксии, обусловливает необходимость назначения пациентам с кардио- и цереброваскулярной патологией антигипоксантов.

Три группы эффектов Актовегина

Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят) на молекулярном уровне способствует ускорению процессов утилизации кислорода и глюкозы, тем самым повышая интенсивность энергетического метаболизма клеток и их устойчивость к гипоксии.

Актовегин обладает эффектами, которые можно разделить на три группы:

- нейропротекторными – снижение уровня оксидативного стресса нервной ткани и уменьшение апоптоза (M.W. Elmlinger et al., 2011);
- метаболическими – улучшение доставки и усвоения кислорода, улучшение утилизации глюкозы (F. Buchmayer et al., 2011);
- микроциркуляторными – улучшение капиллярного кровообращения, оптимизация микрогемодинамических процессов (A.A. Fedorovich, 2012).

Клиническая эффективность Актовегина при когнитивных нарушениях была подтверждена рядом плацебо-контролированных двойных слепых исследований.

Терапия Актовегином у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью способствует улучшению концентрации внимания, мышления. Выраженность этих эффектов была достоверно выше в сравнении с плацебо. Курсовое лечение препаратом снижает повышенную утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность пожилых пациентов (W. Jansen et al., 1982).

Актовегин улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с АГ и ИБС, способствуя повышению концентрации внимания (А.А. Федорович, Г.Н. Соболева, 2015).

У пациентов с энцефалопатией легкой и средней тяжести с когнитивными нарушениями Актовегин улучшает скорость когнитивных реакций по шкале SCAG (шкала гериатрической оценки Sandoz) и общее клиническое впечатление (W. Oswald et al., 1991).

У пациентов с возрастными нарушениями памяти на фоне применения Актовегина было зафиксировано достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия по сравнению с группой плацебо (B. Saletu et al., 1990).

Следует отметить, что Актовегин рекомендован Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії), утвержденным 21.12.2012 г. приказом Министерства здравоохранения Украины № 1118 в качестве патогенетической терапии ДПНП.

Результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролированного исследования эффективности и безопасности терапии Актовегином у пациентов с ДПНП (n=567) продемонстрировали положительные терапевтические эффекты препарата в отношении нейропатических симптомов, порога вибрационной чувствительности, сенсорной функции и качества жизни. Как известно, высокий порог вибрационной чувствительности является независимым прогностическим фактором образования трофических язв на ногах у пациентов с СД. Актовегин значимо снижает этот показатель, тем самым позитивно влияя не только на текущие симптомы, но и на прогноз (D. Ziegler et al., 2009, 2017).

Клинические «ниши» для рационального и обоснованного использования Актовегина в практике семейного врача

Показаниями к применению Актовегина являются:

- лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции;
- лечение нарушений периферического (артериального и венозного) кровообращения и их осложнений,
- лечение ДПНП.

Препарат обычно хорошо переносится, до сих пор не сообщалось о каких-либо межлекарственных взаимодействиях его с другими лекарственными средствами. При заболеваниях головного мозга сосудистого генеза, в зависимости от клинической картины и тяжести состояния больного, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата лечение начинают с дозы 10-50 мл (400-2000 мг) внутривенно (в/в) 1 р/сут в течение 2 нед, затем доза составляет 1-2 таблетки (200-400 мг) 3 р/сут на протяжении 4-6 нед.

При ДПНП Актовегин назначают в качестве патогенетической терапии в дозе до 2 г/сут в/в № 10 с последующим приемом пероральных лекарственных форм до 2 мес. Курсы проводят 2-3 раза в год.

Если рассматривать сферу применения Актовегина более широко и с учетом коморбидности, то этот препарат показан следующим группам пациентов:

- больные с ЦВЗ на фоне коморбидной патологии (атеросклероз + АГ + СД = полиорганная ишемия и дисметаболические расстройства);
- больные после острого нарушения мозгового кровообращения (реабилитационный период после инсульта);
- больные с ЦВЗ любой этиологии (гипертонической, атеросклеротической, диабетической);
- больные с СД и ДПНП;
- при когнитивном снижении, деменции.

По сравнению с другими метаболическими препаратами и их комбинациями применение Актовегина обеспечивает следующие преимущества:

- системные полиорганные антигипоксические эффекты;
- борьба с полипрагмазией за счет полимодальности эффектов препарата;
- доказанность эффективности при ДПНП, сосудистых поражениях головного мозга, нарушениях периферического кровообращения;
- снижение экономических затрат на лечение коморбидной патологии.

Клинический случай

Больной М., 52 года. Обратился в поликлинику для получения медицинского заключения о состоянии здоровья для трудоустройства.

Жалобы на общую умеренно выраженную слабость, одышку при обычных нагрузках, периодические боли в ногах, онемения и зябкость стоп, чувство «ползания мурашек» по голеням и стопам.

Анамнез. Указанные симптомы беспокоят около двух лет, к врачам не обращался; профессиональные вредности отрицает. Перенесенные заболевания: грипп, острые респираторные заболевания, около 10 лет назад эпизод повышения уровня глюкозы в крови; с 47 лет повышение артериального давления (АД). Курит, алкоголем не злоупотребляет. Отец умер от ИМ в возрасте 50 лет, мать страдает АГ и СД.

Данные осмотра. Индекс массы тела – 32,5 кг/м^2, кожные покровы чистые, в области голеней и стоп – сухость и шелушение кожи, стопы холодные, пульсация на артериях стоп симметричная; уменьшение объема движений в голеностопных суставах и суставах пальцев (небольшая отечность стоп).

Тоны сердца аритмичные, экстрасистолы (желудочковые на слух, 2-3/мин), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд/мин, АД – 175/100 мм рт. ст., акцент второго тона над аортой; над легкими – везикулярное дыхание; живот мягкий, безболезненный при пальпации; в остальном – без особенностей.

Предварительный диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень, сердечная недостаточность I стадии. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (III). Ожирение 1 степени. Под вопросом – ИБС, заболевание сосудов нижних конечностей, полинейропатия.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови – без особенностей. Анализ мочи – без особенностей. Глюкоза крови (натощак) – 8,2 ммоль/л, HbA_{1c} – 7,3%. Креатинин – 90 мкмоль/л, общий холестерин – 6,7 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,9 ммоль/л; билирубин, АСТ и АЛТ в норме, инсулин – 78 Ед.

Инструментальные данные. Электрокардиография: синусовый ритм, ЧСС – 87 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (индекс Соколова – Лайона = 43). Желудочковые экстрасистолы.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие без особенностей; увеличен ЛЖ сердца. Аорта уплотнена, развернута.

Ультразвуковое исследование сердца: атеросклероз аорты, признаки гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда – 142 г/м^2). Комплекс «интима-медиа» – 1,15 мм, фракция выброса ЛЖ – 57%.

Консультация сосудистого хирурга: признаков облитерирующих заболеваний артерий не выявлено. Венозные сосуды без особенностей.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация невропатолога: дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (гипертоническая, дисметаболическая и атеросклеротическая) с умеренно выраженным когнитивным дефицитом; ДПНП.

Клинический диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. Сердечная недостаточность I стадии с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. СД 2 типа, впервые выявленный. ДПНП. Ожирение 1 степени. Очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (IV).

Лечение. Немедикаментозная коррекция факторов риска, ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут, рамиприл – 10 мг/сут, амлодипин 2,5 мг 2 р/сут.

При недостаточном антигипертензивном эффекте увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут и/или назначение индапамида.

Для лечения ДПНП в соответствии с Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» назначен Актовегин – 1000 мг в/в № 10, далее по 2 таблетки 3 р/сут курсом 2 мес, курсы повторять через 3 мес.

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AVG/1118/0082

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

АКТОВЕГІН

Takeda

Потужний універсальний антигіпоксант[1]

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- **Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції[2]**
- **Для терапії діабетичної полінейропатії[2]**
- **Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)[2]**

Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).
Склад: діюча речовина: *Розчин для ін'єкції* – 1 мл препарату містить: депротеїнізованого гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; *Таблетки* – 1 таблетка містить: депротеїнізованого гемодериват із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. *Розчин для ін'єкцій.* Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: *з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; *з боку травного тракту* – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; *з боку серцево-судинної системи* – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; *з боку дихальної системи* – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; *з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; *з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** *Розчин для ін'єкцій.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). *Таблетки.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88 . 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AVG/1018/0077