

Возможности нейропротекторной терапии: фокус на Актовегин

В связи с общемировой тенденцией старения населения в ближайшем будущем ожидается значительный рост цереброваскулярных заболеваний. Особое место среди них занимает церебральный инсульт и его последствия в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [5, 11].

Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн случаев мозгового инсульта, из них 5,7 млн заканчиваются летальным исходом, что составляет 10% в общей структуре смертности населения планеты. В настоящее время насчитывается около 62 млн человек, перенесших мозговой инсульт, и лишь 10-20% из них возвращаются к трудовой деятельности, у 60% отмечаются стойкие неврологические нарушения, а 25% нуждаются в посторонней помощи. Около 70% пациентов после острого периода инсульта имеют когнитивные нарушения. Со временем у 25-30% больных, перенесших острый инсульт, развивается деменция [8]. В Украине в 2011 г. зарегистрировано 110 753 случая инсульта, что составляет 294,6 на 100 тыс. населения [11].

Вместе с показателями заболеваемости цереброваскулярной патологией во всем мире увеличивается количество случаев постинсультной деменции и становятся более ощутимы ее экономические последствия. Согласно данным 2006 г., в Украине официально зарегистрировано 63 тыс. пациентов с деменцией, среди них 25,5 тыс. — с деменцией сосудистого происхождения (около 5 тыс. новых случаев ежегодно), что не отражает действительных цифр [8]. Лишь небольшая часть людей обращаются за медицинской помощью с жалобами на снижение памяти и интеллекта. Недостоверными кажутся эти цифры и на фоне высокой заболеваемости мозговыми инсультами в Украине — 100-120 тыс. ежегодно [8]. По данным результатов исследований, проведенных D.W. Desmond, перенесенный мозговой инсульт повышает риск развития деменции в 4-12 раз. Деменция, в свою очередь, вызывает существенное повышение расходов на уход за больными и повышение смертности среди них в 2-3 раза [17, 22].

Сложность и тяжесть патологических процессов во время и после инсульта, а также при хронических нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера) приводят к ограниченной способности нервной системы предотвращать гибель клеток и их регенерацию [2, 3, 10, 11, 24].

В связи с этим одним из важных и современных направлений нейропротекторной терапии является применение препаратов с полимодальными свойствами, то есть со способностью влиять на основные патогенетические звенья заболевания: ишемического каскада при мозговом инсульте и нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера.

Нейропротекторы — это лекарственные препараты, действие которых направлено на защиту нервных клеток от патогенных факторов. Их используют в целях устранения или уменьшения патофизиологических и биохимических нарушений в нервных клетках, улучшения и адаптации структур головного мозга к негативным воздействиям, уменьшения развития тяжелых и необратимых повреждений нейронов [6].

Задачи нейропротекторной терапии при ишемических повреждениях:

- метаболическая защита нейронов от факторов ишемии;
- уменьшение последствий ишемического/реперфузионного повреждения нейронов (в т. ч. отсроченной гибели нервных клеток);
- ускорение восстановления нарушенных функций.

Механизмы реализации нейропротекции (церебропротекции) могут осуществляться многочисленными метаболическими путями, такими как [6]:

- снижение энергетических затрат, потребности мозговой ткани в кислороде, восстановление энергетических ресурсов;
- антиоксидантная защита как за счет прямого (антирадикального), так и опосредованного антиоксидантного действия (повышение ферментативного и неферментативного

звена антиоксидантной системы, блокирование путей образования активных форм кислорода;

- антагонизм по отношению к глутаматным рецепторам, ингибция синтеза и пресинаптического освобождения глутамата;
- агонистическое действие с гамма-аминомасляной кислотой, глицином;
- антагонистическое отношение к потенциалзависимым Ca²⁺-каналам;
- модуляция нейрональной NO-синтазы;
- блокада холинэстеразы и K-каналов;
- ангиопротекция;
- повышение устойчивости к гипоксии.

Среди целого ряда препаратов с нейропротекторным действием (антагонистов NMDA-рецепторов, ингибиторов высвобождения глутамата, активаторов K⁺ каналов, антагонистов опиатных k-рецепторов, блокаторов адгезивных молекул, стабилизаторов клеточных мембран нейронов) обращают на себя внимание препараты пептидной природы, в частности активатор процессов метаболизма в нейронах — Актовегин.

Актовегин применяют в клинической практике с 1976 г. Все это время препарат остается востребованным у клиницистов и привлекает большое внимание исследователей [1, 13].

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. В его состав входят аминокислоты (аланин, лейцин, глутаминовая кислота и др.), олигопептиды, нуклеозиды (аденозин), олигосахариды и гликолипиды, ферменты, а также макро- и микроэлементы, обладающие высокой биологической активностью. Молекулярная масса органических соединений <5000 дальтон [1, 13].

Некоторые биологически активные компоненты Актовегина и механизмы их фармакологического действия представлены в таблице.

Актовегин также содержит макроэлементы — магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейроактивные микроэлементы — кремний и медь. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являясь частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе минеральных солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний — основа нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов [4]. Магний — компонент 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме, необходим для синтеза клеточных пептидов.

Инозитолфосфат-олигосахариды, входящие в состав Актовегина, встраиваясь в клеточные мембраны, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки, оказывают инсулиноподобное действие, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы [23]. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется даже в условиях инсулинорезистентности, при этом Актовегин не изменяет уровень глюкозы в крови [18]. Таким образом, существуют прямые и косвенные доказательства тому, что Актовегин, оказывая инсулиноподобный эффект, приводит к повышению утилизации глюкозы с прямым воздействием на клеточный метаболизм и энергетический баланс в различных клеточных системах.

Препарат воздействует непосредственно на клеточный метаболизм путем увеличения потребления глюкозы, которая особенно необходима клеткам головного



Н.В. Бездетко

мозга. Для жизнедеятельности головного мозга (масса которого составляет 2% массы тела) из протекающей крови при нормальном объеме тотального кровотока экстрагируется 50% кислорода и 10% глюкозы. В условиях гипоксии усиливаются процессы анаэробного гликолиза, в результате чего образуются всего только две молекулы АТФ. В таких условиях клетки мозга не могут нормально функционировать, снижается их активность и возможны необратимые процессы, приводящие к гибели нейронов.

Выраженное антигипоксическое действие Актовегина реализуется в результате повышения обмена веществ, усиления транспорта глюкозы внутрь клеток, увеличения поглощения и использования кислорода, а также активации ферментов, катализирующих реакции гликолиза и окислительного фосфорилирования, таких как пируватдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза [18, 19, 21, 25].

Усиление поглощения кислорода, как было показано, приводит к повышению синтеза высокоэнергетических фосфатов [9]. Актовегин усиливает окислительный метаболизм и сдвигает окислительно-восстановительный баланс клеток в направлении увеличения окисленных продуктов. Это также приводит к увеличению доступности богатых энергией фосфатов, таких как АТФ и креатинфосфат. На фоне улучшения обмена высокоэнергетических фосфатов, прежде всего АТФ, клетка за счет увеличения потребления глюкозы перестраивается на аэробное ее окисление, получая при этом 36 молекул АТФ, повышается устойчивость церебральных структур к гипоксии, снижается выраженность диффузных постишемических повреждений. Это один из возможных механизмов защиты нейронов. Помимо антигипоксического действия, Актовегин обладает свойствами мощного непрямого антиоксиданта, которые реализуются благодаря активации ключевого фермента эндогенной антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы.

Актовегин имеет плейотропный (метаболический и нейропротекторный) эффект: уменьшает окислительный стресс и индуцированный амилоидным пептидом Ab₂₅₋₃₅ апоптоз, тем самым сохраняя нейроны в культуре [26, 28]. В условиях *in vitro* показано, что Актовегин повышает количество клеток (нейронов), длину нейритов и количество синаптических связей нейронов в зависимости от дозы, а также ингибирует индуцируемый апоптоз [28]. Это механизмы, обеспечивающие нейропротекторное действие Актовегина.

Суммируя изложенное выше, можно утверждать, что основными фармакологическими эффектами Актовегина являются:

- усиление утилизации кислорода и глюкозы тканями;
- стимуляция активности ферментов окислительного фосфорилирования, повышение обмена богатых энергией фосфатов, повышение концентрации макроэргов — АТФ и фосфокреатина;
- ускорение благодаря повышенному энергетическому обмену распада лактата и б-гидроксипутирата, что способствует нормализации клеточного pH;
- антиоксидантное действие;
- нейропротекторный и нейрорегенераторный эффект.

Таким образом, Актовегин является активатором процессов метаболизма, в том числе в нейронах, антигипоксантом и антиоксидантом, улучшающим энергетический обмен ишемизированных нервных клеток и позволяющим предотвратить развитие всего каскада ишемического повреждения.

Помимо этого, неоспоримыми преимуществами Актовегина являются: нейропротекторное и нейрорегенераторное действие, различные формы выпуска (парентеральные и пероральные), малое количество противопоказаний и побочных эффектов, возможность применения у пациентов с коморбидной патологией.

А есть ли доказательства клинической эффективности Актовегина? Безусловно есть.

Эффективность Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями изучена в ряде отечественных и зарубежных исследований. Особый интерес представляют результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых анализировали свойства препарата. Полученные

Биологически активный компонент	Механизм действия	Результат действия
Аланин, лейцин	Ресинтез глюкозы, регуляция обмена кальция	Активация пластического и энергетического обмена
Холин, глутаминовая кислота	Активация обмена нейромедиаторов	Активация нейротрансмиссии
Аденозин	Активация пластических свойств пуриновых и пиримидиновых оснований	Синтез нуклеиновых кислот, «ловушка» свободных радикалов
Гипоксантинтрансфераза	Активация ферментативной активности	Увеличение продукции аденозинтрифосфата (АТФ)
Инозитолфосфат-олигосахариды	Усиление транспорта глюкозы внутрь клетки	Инсулиноподобное действие: повышение утилизации глюкозы с активацией клеточного метаболизма, энергетических процессов

результаты свидетельствуют, что у больных с различной патологией головного мозга на фоне лечения Актовегином отмечено достоверное по сравнению с плацебо улучшение когнитивных функций и качества жизни [7, 14, 17, 20]. Так, S. Kanowski и соавт. изучали влияние Актовегина на поведение и когнитивные функции у пациентов со смешанной деменцией легкой и средней степени тяжести [14]. После 4 нед терапии Актовегин показал значительно более высокие результаты по сравнению с плацебо по оценкам с использованием различных клинических шкал. Оценка общего клинического впечатления (по шкале CGI) от проводимой терапии была статистически достоверно более высокой в группе Актовегина по сравнению с плацебо. Она оценивалась как «отчетливое улучшение» или «улучшение» по шкале CGI у 70% пациентов группы Актовегина и лишь у 30% больных группы плацебо ($p < 0,025$). Также существенно улучшились когнитивные показатели. Средний общий балл по шкале SCAG в группе Актовегина к концу исследования снизился с 56,3 до 36,3, в то время как в группе плацебо снижение составило всего 9,2 балла – с 61,2 до 52,0. Данное различие также было статистически достоверным между группами ($p < 0,01$).

Другое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было посвящено изучению эффективности Актовегина в течение 4 нед у 120 пациентов с сенильной деменцией типа Альцгеймера [20]. Предметом изучения в том числе были когнитивные процессы по сбору и обработке информации, когнитивная деятельность, выраженность симптомов деменции, субъективная оценка самочувствия, потребность в уходе. Установлено, что Актовегин превосходит плацебо по всем исследуемым параметрам.

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований эффективности Актовегина при деменции и анализ результатов исследований с использованием показателя NNT (number needed to treat), проведенный J. Donoghue, подтвердили эффективность Актовегина при легкой и умеренной деменции [15]. Следующим этапом является проведение дальнейших исследований для определения, насколько устойчивы достигнутые позитивные эффекты в отдаленной перспективе.

Эффективность Актовегина при постинсультных нарушениях. Согласно результатам двух пилотных исследований, при назначении пациентам Актовегина в острый период ишемического инсульта значительно улучшается функциональное восстановление и снижается выраженность неврологического дефицита. В одном из исследований

у 32 пациентов на фоне применения Актовегина в течение 30 сут было зарегистрировано более выраженное улучшение показателей краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкалы Гусева-Скворцовой по сравнению с пираретамом ($n=11$) [16]. Результаты этих исследований послужили базисом для разработки дизайна следующего исследования, которое в настоящее время уже завершилось. Это рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями – ARTEMIDA [12]. В это исследование было включено более 500 пациентов. Первые многообещающие результаты были представлены на Конгрессе европейской академии неврологии (EAN) в Берлине в 2015 г. Публикация данных исследования ожидается в 2016 г.

Эффективность Актовегина при диабетической полинейропатии оценивали в недавнем международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием больных с сахарным диабетом 2 типа [29]. В это исследование было включено 567 пациентов. Установлено, что Актовегин статистически достоверно снижал симптомы диабетической полинейропатии, оцениваемые по шкалам TSS и NIS-LL. Кроме того, впервые было достигнуто достоверное снижение порога вибрационной чувствительности. Это имеет важное клиническое значение, так как повышение порога вибрационной чувствительности является независимым фактором риска развития синдрома диабетической стопы.

Профиль безопасности препарата. Актовегин – это депротенинизированный гемодиализат, получаемый из крови телят путем ультрафильтрации в несколько этапов. Из препарата полностью удалены белки или любые загрязняющие вещества, что подтверждается безопасностью его применения. Тесты по доклиническому изучению токсичности у мышей и других соответствующих видов животных показали, что летальность развивается при внутривенном введении препарата в дозе, превышающей в 50 раз максимальную терапевтическую. При проведении макро- и микроскопической оценки органов в тесте оценки субхронической токсичности (период наблюдения 3 мес) каких-либо хронических патологических изменений не выявлено, что дополнительно подтверждает нетоксичность и благоприятный профиль безопасности Актовегина [1]. Актовегин хорошо зарекомендовал себя в схемах терапии пациентов с заболеваниями, патогенез которых связан с гипоксией, ишемией, окислительным стрессом и дегенеративными процессами в мозговой ткани.

Клинический опыт применения Актовегина более чем 40 лет является тому подтверждением.

Актовегин представляет большой интерес для лечения больных с неврологической патологией как эффективное лекарственное средство с постоянно пополняющейся доказательной базой.

В Украине Актовегин приобрел статус отечественного препарата, так как финальная стадия его производства осуществляется на заводе ООО КУСУМ ФАРМ (г. Сумы). В Украину импортируется готовый препарат в первичной упаковке (ампулы, флаконы – in bulk), который производится в Австрии согласно стандартам добротной производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice). На отечественном заводе КУСУМ ФАРМ полученный препарат упаковывают во вторичную упаковку, что происходит также согласно стандартам GMP и требованиям законодательства ЕС и Украины. Описанный подход доведения препарата до украинского потребителя дает возможность существенно снизить затраты на упаковку и доставку большого количества мелких упаковок, что в целом позволяет не снижать экономическую доступность препарата для указанного потребителя. Сырье для препарата получают на предприятиях, прошедших сертификацию по жестким стандартам ЕС и расположенных в Аргентине, Австралии, Новой Зеландии и Франции. Все сырье проходит тщательное обследование и имеет официальный ветеринарный сертификат в соответствии с директивой ЕС 92/118/ЕЕС. Согласно третьей редакции руководства ЕМА (Европейского агентства лекарственных средств) /410/01, бычья кровь классифицируется как ткань с низкой инфективностью. В производстве Актовегина используют кровь телят в возрасте до 12 мес, что укладывается в нормированный 21-месячный период. Все это обеспечивает высокую гарантию безопасности и предотвращает передачу вирусных и прионных инфекций. Качество препарата Актовегин в условиях производства требованиям GMP, признанного Austrian Medicines and Medical Devices Agency (AGES), который является членом международной системы сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S).

Таким образом, Актовегин – это эффективный нейропротектор европейского качества с благоприятным профилем безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Материал подготовлен при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AVG/0916/0100

АНОНС



Міністерство охорони здоров'я України
Державний вищий навчальний заклад
«Івано-Франківський національний медичний університет»

**Шоста щорічна науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**«Сучасні аспекти
клінічної неврології»**

16-18 березня 2017 р.

Місце проведення: конференц-зал готельного комплексу Radisson Blue Resort, Bukovel (с. Паляниця, м. Яремче, Івано-Франківська область, Україна)

Наукова конференція проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2017 р., затвердженим МОЗ і НАМН України.

Запрошуються фахівці-неврологи, нейрохірурги, психіатри та всі бажаючі.

Оргкомітет

З питань наукової програми, вимог до матеріалів для публікації:
Олександр Олександрович Дорошенко, тел. (067) 676-71-17.

З питань реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі:
Марія Євгенівна Громадська, тел. (097) 367-98-76.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Національної академії медичних наук України

Офіційна підтримка: Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Організатори: НМАПО імені П. Л. Шуплика, LMT Компанія LMT

MEDICAEXPO МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DENTALEXPO МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

PHARMAEXPO МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350	Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер: **МІДІА**

Генеральний інформаційний партнер: **МІДІА**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO: **АНТЕНА**

Офіційні інформаційні партнери: **ЧАСОПИС ІМС**

Генеральний інтернет-партнер: **МІДІА**

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA