И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и медицины неотложных состояний,
А.В. Вахненко, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Роль и место Актовегина в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения

И.Н. Скрыпник

Гипоксия – одно из наиболее распространенных патологических состояний, лежащее в основе широкого спектра функционально-метаболических нарушений в гастроэнтерологии и характеризующееся наличием полиорганных, мультифункциональных и неспецифических нарушений, которые формируются на системном уровне. Их выраженность зависит от длительности и тяжести воздействия.

Гипоксия запускает целый ряд биохимических процессов, направленных на стабилизацию гемостаза поврежденного органа и организма в целом.

Гипоэргоз, или энергетическая недостаточность, – это несоответствие между потребностью организма (органа-мишени) в энергии и тем ограниченным количеством аденозинтрифосфата (АТФ), которое может в данный момент использоваться для поддержания структурной целостности и функциональной активности ткани или органа (А.Г. Бояринов, 2002). Чаще всего энергодефицит развивается в результате гипоксии или недостаточного количества субстратов окисления в клетке. Дефицит энергии (АТФ), лежащий в основе любого вида гипоксии, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных системах и органах (А.Х. Коган, 1992).

В условиях внутриклеточной недостаточности кислорода клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активации процессов анаэробного гликолиза. В результате истощения внутренних энергетических резервов происходит деструкция клеточных мембран и разрушение клеток. Преобладание анаэробных путей воспроизводства энергии служит ведущим механизмом развития гипоксических и ишемических повреждений органов и тканей.

Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. В результате энергодефицита, активации на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов (ПОЛ) повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению их ПОЛ за счет подавления активности антиоксидантных систем (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов (С.В. Оковитый, 2004).

В результате образуется порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует ПОЛ, а активация свободно-радикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит и вызывает необратимые повреждения и гибель клетки.

Клинические данные и теоретические исследования убедительно свидетельствуют, что наиболее перспективным в борьбе с гипоксией является использование фармакологических средств, улучшающих утилизацию организмом циркулирующего кислорода, снижающих потребность в последнем органов и тканей и тем самым способствующих уменьшению гипоксии и повышению устойчивости организма к кислородной недостаточности, – антигипоксантов.

Условно антигипоксанты разделяют на две группы:

- действующие на транспортную функцию крови;
- корригирующие метаболизм клетки.

К первой относятся соединения, повышающие кислородную емкость крови, сродство гемоглобина к кислороду, а также вазоактивные вещества эндогенной и экзогенной природы. Во вторую группу входят соединения мембранопротекторного, прямого энергизирующего действия (т. е. влияющие на окислительно-восстановительный потенциал клетки, цикл Кребса и дыхательную цепь митохондрий) и препараты, непосредственно оказывающие антигипоксический эффект.

Многие типы лекарственных средств (ноотропные и антиангинальные препараты, блокаторы ионов кальция, адреноблокаторы и др.) способствуют лучшему усвоению кислорода тканями и/или уменьшают потребление последнего при осуществлении нормальных функций, повышая тем самым устойчивость организма к различным кислородозависимым патологическим состояниям и оказывая опосредованный антигипоксантный эффект.

Механизмы действия Актовегина

Актовегин – препарат, который производится на основе экстракта из сыворотки крови телят и является депротеинизированным гемодиализатом, получаемым путем ультрафильтрации. В состав препарата входят исключительно физиологические компоненты: электролиты и ряд важных микроэлементов (до 70%), а также органические низкомолекулярные соединения (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды и гликолипиды), обладающие высокой биологической активностью (до 30%). Молекулярная масса органических соединений составляет <5 кДа. Актовегин производится в соответствии с требованиями безопасности в отношении прионовых заболеваний.

Структурный анализ выявил наличие в растворе Актовегина нескольких основных макроэлементов: натрия, калия, кальция, фосфора и магния. Препарат существенно повышает энергетический резерв клеток и их устойчивость к гипоксии за счет повышения поступления и утилизации кислорода и глюкозы. При его применении в 18 раз возрастает синтез АТФ – основного энергетического субстрата, за счет чего увеличивается время работы критической мощности при уменьшении напряженности метаболических сдвигов – pH, содержания лактата (Б. Нордвик, 1995; S. Kanowski et al., 1995).

Актовегин оказывает системное действие на организм и переводит процессы окисления глюкозы на аэробный путь. Для живой клетки аэробное окисление глюкозы гораздо выгоднее анаэробного (38 молекул АТФ против 2 соответственно). Кроме АТФ, увеличивается концентрация и других непосредственных переносчиков свободной энергии (АДФ, а также аминокислот – глутамата, аспартата и гамма-аминомасляной кислоты).

Активная фракция Актовегина оказывает инсулиноподобное действие на изолированные жировые клетки, причем антитела против инсулина не приводят к торможению этого эффекта и не нарушают транспорт глюкозы. Не установлено влияния этого препарата на фосфорилирование рецептора и связь с ним инсулина (F. Machicao et al., 1989).

Активная фракция препарата повышает транспорт глюкозы в зависимости от дозы – до 5-кратного увеличения, а не в 10 раз по сравнению с инсулином (B. Obermaier-Kusser et al., 1989), что свидетельствует об отличном от инсулинового механизме действия Актовегина. Гликолипидная фракция Актовегина содержит инозитолфосфоолигосахариды и вызывает прямую активацию переносчиков, которые расположены в мембране и не находятся в состоянии инсулиновой активности (S. Kanowski et al., 1995).

Максимально выраженный эффект Актовегина проявляется в условиях кислородной недостаточности: препарат увеличивает поступление в клетку глюкозы, усиливая окисление последней за счет активации ферментов окислительного фосфорилирования, вследствие чего улучшается энергетическое обеспечение клетки в условиях гипоксии.

Влияние препарата на утилизацию глюкозы особенно велико, так как при артериальной недостаточности любого генеза глюкоза является единственным субстратом для производства энергии.

С помощью различных хроматографических методов доказано, что выделенная из Актовегина активная фракция оказывает инсулиноподобное действие на биосинтез липидов, который может увеличиваться в зависимости от дозы в 5 раз, с торможением образования внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активная фракция препарата вызывает зависящую от концентрации стимуляцию пируватдегидрогеназы.

Антиоксидантный эффект препарата обусловлен наличием высокой супероксиддисмутазной активности.

Вторичным эффектом Актовегина является улучшение кровоснабжения. В условиях тканевой гипоксии, вызванной нарушением микроциркуляции, он способствует становлению капиллярной сети за счет новообразующихся сосудов. Повышение диффузии и утилизации кислорода клетками различных органов и тканей приводит к улучшению оксигенации в системе микроциркуляции. При этом улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими эффектами – простациклина и оксида азота, – обусловливая улучшение перфузии органов (А.П. Бояринов и соавт., 2002).

Актовегин способствует восстановлению кровообращения в зоне ишемии, что связано с ускорением васкуляризации и развитием коллатерального кровообращения, уменьшением вторичного отрицательного действия кислородной недостаточности на стенки сосудов, особенно эндотелия. После введения препарата активируется местный фибринолиз, повышаются щелочные резервы крови, в результате чего снижается ее вязкость. Кроме того, Актовегин стимулирует эритропоэз, активирует транспортную систему эритроцитов, способствует увеличению продолжительности их жизни (М.Б. Горобейко, О.С. Ларин, Е.В. Таран, 2009).

Улучшая доставку кислорода и уменьшая выраженность ишемических повреждений тканей, Актовегин также опосредованно способствует стимуляции белково-синтезирующей функции клеток и оказывает иммуномодулирующее действие, что наряду с повышением транспорта и утилизации глюкозы способствует улучшению аэробного обмена и приводит к образованию богатых энергией фосфатов.

Способность Актовегина активизировать обмен веществ на клеточном уровне за счет усиления транспорта и утилизации кислорода и глюкозы клетками, улучшения аэробного метаболизма и стимуляции образования энергии делает целесообразным и патогенетически оправданным его применение при заболеваниях органов пищеварения.

Применение Актовегина при различных заболеваниях органов пищеварения

Хронический гастрит

При хроническом гастрите с умеренной секреторной недостаточностью лечение должно быть направлено на стимуляцию метаболических и репаративных процессов, восстановление биоэнергетического обеспечения секреторного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Благодаря успехам в изучении процессов кислотообразования в желудке разработаны рекомендации по использованию для стимуляции секреторной функции оставшихся главных желез желудка препаратов, способных улучшать метаболические процессы, уменьшать дефицит тканевого норадреналина, цАМФ, гистамина, ионов кальция и рибонуклеиновой кислоты в СОЖ, улучшать микроциркуляцию и устранять тканевую гипоксию.

Современные методы лечения хронического атрофического гастрита, как правило, основаны на эрадикации хеликобактерной инфекции и воздействуют на одно из звеньев патогенеза заболевания. Поэтому поиск наиболее эффективных методов лечения, основанных на применении средств, которые могут влиять на метаболические процессы в СОЖ, является чрезвычайно актуальным.

В исследованиях Н.В. Драгомирецкой (2009) установлено более эффективное устранение признаков диспепсического, болевого и астенического синдромов; заживление эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных хроническим атрофическим гастритом, которым на фоне стандартной антихеликобактерной терапии (АХБТ) назначали Актовегин, по сравнению с группой больных, получавших только АХБТ. При этом атрофические изменения СОЖ сохранялись, однако отмечено уменьшение признаков выраженной метаплазии до

умеренной и отсутствие дисплазии, улучшалось состояние сосудистой сети СОЖ, что свидетельствует о положительной динамике морфологических изменений. Следует указать на эффективность терапии Актовегином в комплексном лечении больных хроническим атрофическим гастритом при условии длительного применения препарата – 1,5 мес, из них 5 мл (200 мг) внутримышечно 15 дней с последующим приемом по 1 таблетке (200 мг) 3 р/сут 30 дней.

С целью лечения хронического неатрофического гастрита на фоне антисекреторной терапии или АХБТ Актовегин можно назначать для восстановления нарушенной микроциркуляции и коррекции метаболической дисфункции по 4 мл (160 мг) внутримышечно 1-2 р/день 10-15 дней с последующим приемом препарата по 1 таблетке 2 р/день 20-30 дней (И.Н. Бойко, 2006).

Хронические эрозии желудка

При хронических эрозиях желудка полиорганная дисфункция развивается в 40-75% случаев. Хронические эрозии желудка рассматриваются как местный эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксически-метаболических расстройств на фоне измененной иммунореактивности и нарушенного обмена веществ в организме. Известно, что хронические эрозии резистентны к лечению и в 50% случаев не удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии (А.С. Свінціцький і співавт., 2005; Н.С. Гаврилюк, 2008). Поэтому при лечении хронических эрозий желудка как полиорганной сочетанной патологии органов пищеварения целесообразным является назначение препаратов с универсальными механизмами протективного действия, которые влияли бы на все звенья патогенеза, особенно на свободнорадикальное окисление, систему антиоксидантной защиты, цитокиновые механизмы, микроциркуляцию и процессы детоксикации. С этих позиций перспективным является использование Актовегина как антигипоксанта и метаболического препарата.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Резистентность СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДК) в значительной мере зависит от регионарного кровотока, умеренное снижение которого сопровождается определенными нарушениями защитного барьера. О важной роли кровоснабжения в поддержании целостности СОЖ свидетельствует тот факт, что язвенное поражение последней возникает преимущественно в тех зонах желудка, где уровень кровотока невелик. Уменьшение кровотока находится в прямой зависимости от нарушения структурной целостности СОЖ и СОДК (В.Т. Ивашкин и соавт., 1990).

Наряду с нарушением функции желудка в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) определенную роль играют нарушения микроциркуляции, гипоксия СОЖ и СОДК и последующая активация катаболических процессов, проявляющаяся прежде всего нарушением энергообразующих, белково-синтетических процессов и усилением пероксидации фосфолипидов клеточных и сосудистых мембран, что в конечном счете приводит к нарушению резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (И.И. Дегтярева, 1983-1985; И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, 2000, 2004). В клетках ишемизированной ткани вследствие гипоксии происходит торможение цикла трикарбоновых кислот, аэробное дыхание переключается на гликолитический путь, который не может восполнить потери энергии в результате торможения кислотозависимого пути и, прежде всего, окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий. В результате гипоксии СОЖ и СОДК происходит накопление цАМФ, опосредованное выбросом адреналина, гистамина, серотонина и др. Последние, активируя аденилатциклазу, увеличивают синтез внутриклеточного цАМФ, что сопровождается эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки.

Таким образом, при тканевой гипоксии развивается комплекс патобиохимических нарушений, замедление тканевого дыхания, разобщение окисления и фосфорилирования, увеличение восстановленности редокс-систем, накопление недоокисленных продуктов жирных кислот, ионов кальция, нарушение процессов ПОЛ.

В активной фазе ЯБ снижаются уровень креатинфосфата, мембраносвязанного кальция, активность восстановленных пиридиннуклеотидов, окисленных флавопротеидов. В слизистой оболочке, окружающей язву, увеличено содержание восстановленных форм цитохромов, нарушен транспорт и усвоение клетками СОЖ кислорода (И.И. Дегтярева, Н.В. Харченко, 1995).

В развитии нарушений в СОЖ у больных ЯБ основное патогенетическое значение имеют нарушения секреторных процессов в париетальных, главных и мукоидных клетках, нервной трофики, микроциркуляции, ведущие к гипоксии и угнетению пластических процессов, что в совокупности лежит в основе нарушения резистентности – одного из факторов, ответственных за язвообразование. Это дает основание рекомендовать применение в комплексном лечении больных ЯБ препаратов, устраняющих тканевую гипоксию, нормализующих микроциркуляцию и слизеобразование на фоне базисной антисекреторной терапии или АХБТ.

В настоящее время значительно уменьшился интерес к средствам, усиливающим репаративные и анаболические процессы, так как они считаются малоэффективными. Обоснованием к применению репарантов служит только необходимость ускорить заживление гастродуоденальных язв путем интенсификации стадии пролиферации эпителиоцитов слизистой оболочки. Однако в крае язвы пролиферация эпителия и так резко ускорена (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, 1997), поэтому назначение указанных препаратов оправданно только в качестве дополнительных средств к основной терапии пациентам с вялотекущими трофическими процессами.

Если СОЖ у больных ЯБ реагирует на нарушение трофики тканей в условиях гипоксии однонаправленно (усилением распада и замедлением синтеза белка), то в печени не только снижается синтез белка, но и нарушается превращение аминокислот, в основном обеспечивающееся реакциями переаминирования и гидроксилирования (И.И. Дегтярева, Е.В. Солодова, 1984).

Проведение АХБТ и одновременное назначение Актовегина 20 больным ЯБ двенадцатиперстной кишки в возрасте от 33 до 64 лет способствовало эрадикации Helicobacter pylori (Hp) в 95% случаев, заживлению язвенных дефектов через 10 дней у 90% больных и улучшению качества их жизни (Т.Д. Звягинцева, И.М. Плутенко, 2008).

Включение Актовегина в терапию больных ЯБ и хроническим гастритом оправданно и необходимо, поскольку позволяет значительно сократить длительность клинических симптомов, обусловленных язвенным дефектом; сроки заживления язвенного дефекта в среднем на 7-12 дней при длительно рубцующихся вариантах ЯБ; снизить в 2,5 раза частоту рецидивов заболевания (Ю.М. Степанов и соавт., 2008).

Назначение больным ЯБ, осложненной кровотечением, 10% Актовегина в виде инфузионного раствора 250 мл в 0,9% растворе натрия хлорида (1000 мг) внутривенно капельно со скоростью 2-3 мл/мин 1 р/сут в течение 10 дней на фоне противоязвенной терапии позволяет снизить вероятность раннего рецидива кровотечения в 1,6 раза по сравнению с группой, получавшей только противоязвенную терапию (И.Н. Бойко, 2006).

Язвенная болезнь в сочетании с СД и ИБС

При данной синтропии ульцерогенез и заживление язвенного дефекта протекают на фоне существенного снижения энергетического уровня за счет нарушения микроциркуляции при гиперлипидемии, гипергликемии и выраженных воспалительных изменениях СОДК, поддерживаемых высокой степенью обсемененности Hp. При этом определяется высокая активность свободнорадикального окисления липидов на фоне тенденции к снижению активности антиоксидантной системы, нарушается гистоархитектоника слизистой оболочки с расширением кишечных ворсинок, уплощением кишечных ямок, снижением функциональной активности поверхностно-ямочного эпителия, отмечается расстройство капиллярного лимфо- и кровообращения и отек собственной пластинки СОДК. Лейкопедез с активной воспалительной реакцией слизистой оболочки наиболее выражен в периульцерозной зоне, а резкий отек стромы слизистой, инфильтрация ее массивными скоплениями нейтрофильных гранулоцитов местами напоминают микроабсцессы. У больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа обнаружено удлинение сроков рубцевания язвенного дефекта свыше 45 сут (А.Б. Смолянинов, 2000).

В лечении больных ЯБ в сочетании с СД следует учитывать особенности патогенетических механизмов сочетанной патологии, заключающиеся в локальном снижении регионарного кровотока, микроциркуляторных нарушениях, что на фоне хеликобактерной персистенции приводит к развитию осложненного течения ЯБ.

Традиционное противоязвенное лечение при ЯБ двенадцатиперстной кишки, сочетанной с ишемической болезнью сердца (ИБС) или СД, целесообразно дополнять средствами для устранения биоэнергетических расстройств в ткани СОДК, уменьшения воспалительно-клеточной инфильтрации, усиления кровоснабжения, улучшения микроциркуляции, что в комплексе обусловливает уменьшение тканевой гипоксии. Таким требованиям отвечает Актовегин.

У больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, сочетанной с СД, при прогнозе длительно рубцующего течения лечение с применением Актовегина обеспечивает полное рубцевание язвы в течение 30 дней в 54,9% случаев, а при обычном течении ЯБ – в 100% случаев. В контрольной группе, не получавшей этот препарат, у 100% больных в первые 30 дней не отмечено полного рубцевания язвы. На фоне приема Актовегина в сроки более 60 сут рубцевание язвенного дефекта наблюдалось у остальных больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в сочетании с СД, в контрольной группе у 17,9% больных язва не зарубцевалась. Использование плацебо на фоне стандартной противоязвенной терапии не привело к уменьшению частоты предполагавшегося рецидивирования заболевания: 3 раза в год у 37,5% больных, 4 раза в год – у 12,5% больных (А.Б. Смолянинов, 2000).

АХБТ, усиленная Актовегином, оказывает более выраженное противовоспалительное действие, чем эрадикационная терапия. Так, у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в сочетании с СД или ИБС уменьшается в 4 раза количество нейтрофильных гранулоцитов в строме слизистой оболочки, снижается количество эозинофилов в периульцерозной зоне более чем в 3,5 раза, увеличивается содержание нейтральных мукополисахаридов в покровно-ямочном эпителии и восстанавливается микроциркуляция в СОЖ и СОДК (И.Н. Бойко, 2006).

В случае длительно рубцующейся язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с целью восстановления резко сниженного креатинфосфата в периульцерозной зоне и крае язвы, ускорения ее заживления показано назначение на фоне антисекреторных средств и АХБТ Актовегина трансэндоскопически 5 мл (200 мг) в край язвенного дефекта 1 раз в 3 дня (4-6 процедур), Актовегин 5-10 мл (200-400 мг) внутривенно 1 р/день 10 дней; затем внутримышечно 5 мл (200 мг) 2 р/день 10 15 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 200 мг 4 р/день 30 дней (И.Н. Бойко, 2006).

Нами изучено влияние антигипоксанта Актовегина на показатели тканевой гипоксии, антиоксидантно-прооксидантного дисбаланса, клинико-эндоскопические, морфологические особенности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, длительность рубцевания и частоту рецидивирования ЯБ у больных СД 2 типа.

Обследовано 48 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в сочетании с СД 2 типа, которые были распределены на 2 группы: 1-я группа – 23 больных ЯБ в возрасте 19-55 лет и 2-я – 25 пациентов 67-76 лет с ЯБ, ассоциированной с Hp. Больные 1-й группы получали АХБТ 10 дней с переходом на прием пантопразола (Контролока) до 28 дней, 2-й группы – АХБТ и Актовегин 5 мл – 10 дней, затем пантопразол (Контролок) до 28 дней.

Активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови увеличилась в среднем в 1-й группе в 1,2 раза, во 2-й – в 1,7 раза по сравнению с практически здоровыми лицами, причем максимальное увеличение активности фермента отмечалось у лиц в возрасте 67-76 лет, что свидетельствует о циркуляторной гипоксии при старении. Активность фермента в эритроцитах крови достоверно не изменялась в обеих группах.

Под влиянием лечебных комплексов клинико-эндоскопическая ремиссия ЯБ через 28 дней зарегистрирована у 95,6% пациентов 1-й группы и 92% больных 2-й группы, эрадикация Hp-инфекции – у 91,3 и 88% больных соответственно.

АХБТ в сочетании с Актовегином оказывает более выраженное противовоспалительное действие, о чем свидетельствует восстановление содержания нейтральных и уменьшение кислых гликозаминогликанов в покровно-ямочном эпителии СОЖ у больных ЯБ в сочетании с СД. Антигипоксантная терапия, особенно у лиц пожилого возраста, способствует уменьшению частоты рецидивов заболевания. Так, у пациентов пожилого возраста 2-й группы рецидивирование в течение года зарегистрировано у 4 (16%) больных.

Таким образом, использование антигипоксантной терапии на фоне АХБТ у больных ЯБ в сочетании с СД способствует положительной клинико-эндоскопической динамике, снижению воспалительной реакции СОЖ, уменьшению активности лактатдегидрогеназы, что доказывает важную роль циркуляторной гипоксии и микроциркуляторных нарушений в патогенезе эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, особенно у лиц пожилого возраста (И.Н. Скрыпник, А.В. Вахненко, 2010).

Актовегин показан больным с локализацией пептических язв в желудке в сочетании с СД 2 типа в связи с медленным заживлением последних, рецидивированием

Продолжение на стр. 36.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и медицины неотложных состояний,
А.В. Вахненко, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Роль и место Актовегина в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения

Продолжение. Начало на стр. 34.

и возникновением осложнений. В результате антигипоксического и инсулиноподобного эффекта улучшается микроциркуляция в слизистой оболочке, создаются условия для более быстрого и эффективного заживления язвенных дефектов (С.М. Ткач, 2010).

Лечение больных ЯБ в сочетании с ИБС и СД должно начинаться как можно раньше, еще на этапе прогноза неблагоприятного течения заболевания, что обеспечит значительное сокращение длительности рубцевания язвенного дефекта, снижение частоты рецидивов заболевания.

Заболевания поджелудочной железы

В патогенезе острого и хронического панкреатита ведущее значение играет активация процессов ПОЛ. Для гипоферментемической фазы хронического рецидивирующего панкреатита (ХРП) характерна неконтролированность липидной пероксидации, которая редко связана с аутолитическими процессами. Активация ПОЛ при этом клинически не проявляется, учитывая протекание патологического процесса на клеточном и субклеточном уровнях, а также возможное обострение заболевания при определенных условиях (гипоксия, стресс и др.).

Высокое содержание эндогенных катехоламинов в крови при обострении ХРП вызывает генерализованные или локальные нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе и других органах, приводя к активации ПОЛ (Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич, 2000). В настоящее время хронический панкреатит по праву рассматривают как заболевание, в основе которого ведущее значение имеют микроциркуляторные нарушения. С целью устранения микроциркуляторных и гипоксических нарушений целесообразно включать в комплексную терапию больных хроническим панкреатитом Актовегин.

Заболевания печени

Нарушение функций печени возникает, как правило, в условиях хронической гипоксии, при которой определяются признаки парциального или тотального нарушения функций данного органа: дисбаланс обмена веществ (углеводного, белкового, липидного, витаминов), снижение детоксической функции. Расстройства обмена веществ – одно из ранних проявлений гипоксии. Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого генеза прогрессивно снижается вследствие угнетения процессов биологического окисления (особенно аэробных) и сочетания их с фосфорилированием: содержание АМФ и креатина увеличивается в результате нарушения их фосфорилирования; концентрация неорганического фосфата в тканях возрастает. Процессы тканевого дыхания в клетках нарушены вследствие угнетения активности ферментов тканевого дыхания и дефицита кислорода, субстратов обмена веществ, что также приводит к образованию активных форм кислорода (М.С. Регеда і співавт., 2006).

Естественное развитие хронического повреждения печени – прогрессирование фиброза, в конечном счете приводящее к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Гепатоциты – мишени для большинства повреждающих агентов, в том числе вирусов гепатита, метаболитов алкоголя, токсичных желчных кислот и др. При этом повреждение гепатоцитов сопровождается высвобождением радикалов кислорода, фиброгенных медиаторов и активацией воспалительных клеток, что приводит к развитию тканевой гипоксии и формированию фиброза печени, сопровождаемого депозицией белков экстрацеллюлярного матрикса (Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова, 2009; S. Friedman, 2000; C. Day, 2004).

Одной из актуальных проблем гепатологии является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который в 60-80% случаев становится причиной развития цирроза печени неясной этиологии при несвоевременном установлении диагноза НАСГ (А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, 2009). Летальность пациентов на фоне цирроза печени, формирующегося у 15-20% больных НАСГ, составляет 30-40%, что сопоставимо с таковой при хроническом гепатите С (K.G. Tolman, A.S. Dalpiaz, 2007).

Патогенетической основой развития первичного НАСГ является инсулинорезистентность, которая развивается в результате мутации генов, регулирующих экспрессию фактора некроза опухоли-α, процессы окисления свободных жирных кислот и окислительного равновесия в клетке. Основная часть морфофункциональных изменений при НАСГ связана с эффектами ПОЛ как одного из универсальных патогенетических механизмов заболевания (D. Pessayre et al., 2009).

При НАСГ истощается запас митохондриальной АТФ и уменьшается перенос электролитов на молекулу кислорода с образованием его активных форм (D. Pessayre et al., 2009), что приводит к тканевой гипоксии. Устранение последней чрезвычайно важно с целью профилактики развития фиброза печени уже на ранних стадиях НАСГ. При наличии у больных метаболического синдрома одновременно выявляются ожирение, ИБС, артериальная гипертензия, СД 2 типа.

Лекарственные поражения печени составляют около 10% всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов, и развиваются с частотой 0,3 случая на 100 тыс. назначений. Установлено, что в развитии гепатотоксических реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, которые наиболее часто назначаются врачами и принимаются самими пациентами, основными являются 4 механизма: повреждение митохондрий, индукция холестаза, образование активных метаболитов и угнетение активности циклооксигеназы (U.A. Boelsteri, 2005), – приводящие к прямому гепатотоксическому действию, нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии.

Учитывая антиоксидантный эффект Актовегина, обусловленный его высокой супероксиддисмутазной активностью, а также его способность улучшать микроциркуляцию и устранять тканевую гипоксию, целесообразно его назначение при хронических диффузных поражениях печени в комплексной терапии как средства патогенетической терапии.

Установлено, что Актовегин дозозависимо усиливает потребление кислорода и синтез богатых энергией фосфатов клетками печени и изолированными митохондриями гепатоцитов (S. Kanowski et al., 1995). При аноксии гепатоцитов препарат улучшает метаболические процессы, увеличивает выживаемость клеток и оказывает мембраностабилизирующее действие (H. De Groot et al., 1990).

Отмечена высокая эффективность комплексного использования Актовегина с другими препаратами. Так, установлена высокая эффективность комплексного применения этого препарата и комбинированного активатора кровообращения и метаболизма головного мозга Инстенона у больных с острыми и хроническими формами энцефалопатий различного генеза, в т. ч. и печеночной, что подтверждается клиническими данными, результатами спектрального анализа электроэнцефалографии, улучшением параметров энергетического метаболизма головного мозга (О.П. Врублевский и соавт., 1992).

Учитывая плейотропность действия, Актовегин может использоваться при печеночной энцефалопатии, так как магний, входящий в состав препарата, оказывает нейроседативный эффект, является структурным компонентом многих нейропептидов и играет важную роль в нейротрансмиссии (A. Gottsater et al., 1999).

Заболевания кишечника

При воспалительных заболеваниях кишечника протективная способность слизистой оболочки разрушается воспалением и изъязвлением, что связано со взаимодействием между иммунной системой, генетической предрасположенностью и окружающей средой. Установление важной роли резистентности слизистого барьера кишечника в патогенезе неспецифического язвенного колита (НЯК) послужило основой для оптимизации лечебных комплексов с использованием цитопротекторов, антибактериальных препаратов, пробиотиков, фосфатидилхолина, препаратов желчных кислот и антигипоксантов.

Важным направлением в реализации концепции выздоровления слизистой в лечении больных воспалительными заболеваниями кишечника является назначение антигипоксантов с целью устранения тканевой гипоксии и улучшения кровообращения в слизистой кишечника. Улучшение микроциркуляции под влиянием Актовегина связано с улучшением аэробного обмена в эндотелии сосудов кишечника, вазодилатацией, уменьшением периферического сосудистого сопротивления.

Под влиянием комплексной терапии (месалазин 2-3 г/сут; кортикостероиды при тяжелом течении) с включением Актовегина у больных НЯК и болезнью Крона отмечалось улучшение самочувствия на 8-10-е сутки, а у пациентов с хроническим колитом – на 6-8-е сутки лечения. У 82,6% больных улучшилась функция сосудистого эндотелия по результатам изучения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Кроме того, у этих больных на фоне приема Актовегина снижалась в крови концентрация малонового диальдегида на фоне повышения активности СОД и каталазы, что свидетельствует о повышении антиоксидантного статуса организма, при снижении концентрации молекул средней массы – интегрального показателя эндотоксемии (Т.Й. Бойко, 2010).

Онкология

Актовегин уменьшает токсическое действие цитостатиков на печень, почки и здоровые ткани (Л.Е. Денисов и соавт., 1995) у больных, которые получали химиотерапию по поводу рака желудка и молочной железы; при этом снижается гематологическая токсичность цитостатиков, ускоряется эпителизация изъязвленных метастазов.

Отсутствие стимулирующего действия на опухолевый рост при назначении Актовегина в комплексной терапии онкологических заболеваний позволяет уменьшить степень поражения у больных слизистой оболочки кишечника, стриктур в области прямой кишки и мочеточников (В. Фроммхольд и соавт., 1995).

***

Таким образом, препаратом выбора для лечения гипоксических состояний является депротеинизированный гемодериват, который обеспечивает увеличение энергетического потенциала клеток (увеличение в 5 раз потребления глюкозы клетками), уменьшает воспалительно-клеточную инфильтрацию, оказывает анаболическое действие, улучшает кровоснабжение, устраняет тканевую гипоксию.

Основными механизмами действия Актовегина по поддержанию энергетического гомеостаза являются:

- обеспечение транспорта глюкозы;
- активация глюконеогенеза и системы гликолиза;
- утилизация лактата и фосфолипаз;
- сопряжение окисления и фосфорилирования;
- сохранение и ресинтез энергии.

Способность Актовегина активизировать обмен веществ на клеточном уровне за счет усиления транспорта и утилизации кислорода и глюкозы клетками, улучшения аэробного метаболизма и стимуляции образования энергии делает целесообразным и патогенетически оправданным его применение при заболеваниях органов пищеварения.

Особенностью механизма действия Актовегина является отсутствие влияния на гемодинамику (не обладает прямым хроно- и инотропным эффектами), а также – как антигипоксанта и метаболического препарата – переключение выработки энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы с образованием большего количества молекул АТФ.

Препарат можно вводить трансэндоскопически, внутривенно, внутримышечно, принимать перорально, что позволяет избрать наиболее оптимальную форму приема, а при необходимости – комбинированное или поэтапное назначение различных форм выпуска.

Актовегин имеет различные формы выпуска для использования в гастроэнтерологической или терапевтической практике: в ампулах в виде раствора для инъекций по 2 мл (80 мг), 5 мл (200 мг), растворов для инфузий 10% (1000 мг) 250 мл в физиологическом растворе или с глюкозой и 20% (2000 мг) 250 мл в физиологическом растворе и таблеток (200 мг).

Анализируя патогенетические механизмы развития наиболее распространенных заболеваний в гастроэнтерологии, установлено наличие кислороддефицитных состояний практической при любой патологии, что является убедительным основанием для применения антигипоксантов метаболического типа, в частности Актовегина, в комплексной антигипоксической терапии.

Улучшение микроциркуляции под влиянием Актовегина, связанное с интенсификацией аэробного обмена в сосудистом эндотелии, вазодилатацией и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, его универсальный механизм антигипоксического действия, разнообразие форм выпуска, практически полное отсутствие противопоказаний и побочных эффектов позволяют считать Актовегин препаратом выбора для лечения заболеваний, в патогенезе которых одно из ведущих мест занимает гипоксия.