

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ АКТОВЕГИНА

Бездетко Н.В., Мищенко О.Я.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Цереброваскулярные болезни — группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Особое место среди этих заболеваний занимает церебральный инсульт и его последствия в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [Ошибка! Источник ссылки не найден., 14]. Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн. случаев мозгового инсульта, из которых 5,7 млн. заканчиваются смертью, что составляет 10% в общей структуре смертности населения планеты. Около 70% пациентов после острого периода инсульта имеют существенные когнитивные нарушения. Со временем у 25–30 % больных, перенесших острый инсульт развивается деменция, которая вызывает существенное повышение расходов на уход за больными и увеличение смертности среди них в 2-3 раза.

В Украине в 2011 году было зарегистрировано 110 753 случая инсульта, что составляет 294,6 на 100 тыс. населения. Ежегодно регистрируется около 5 тыс. новых случаев деменции сосудистого происхождения [4,5].

Сложность и тяжесть патологических процессов во время и после инсульта, а также при хронических нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера) приводят к ограниченной способности нервной системы к предотвращению гибели клеток и регенерации [2, 3, 10, 11, 24]. В связи с этим одним из важных и современным направлением 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. Лекарственные препараты, действие которых направлено на защиту нервных клеток от патогенных факторов получили название «нейропротекторы». Они устраняют или уменьшают патофизиологические и биохимические нарушения в нервных клетках, улучшают и адаптируют структуры головного мозга к негативным воздействиям, уменьшают развитие тяжелых и необратимых повреждений нейронов [7,25].

Цель нейропротекторной терапии при ишемических повреждениях головного мозга состоит в метаболической защите нейронов от факторов ишемии; уменьшении последствий ишемического/реперфузионного повреждения нейронов (в том числе отсроченной гибели нервных клеток); ускорении восстановления нарушенных функций. Механизмы реализации нейропротекции могут осуществляться разнообразными метаболическими путями, а именно:

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

звена АОС, блокирование путей образования активных форм кислорода;

- антагонизм по отношению к глутаматным рецепторам, ингибция синтеза и пресинаптического освобождения глутамата;
- агонистическое действие с ГАМК, глицином;
- антагонистическое отношение к потенциал-зависимым Ca^{2+} -каналам;
- модуляция нейрональной NO-синтазы;
- блокада холинэстеразы и K^{+} -каналов;
- ангиопротекция;
- повышение устойчивости к гипоксии [7,25].

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) наиболее полно требованиям нейропротекции отвечают препараты нейропептидов и их аналоги, а также активатор процессов метаболизма в нейронах – актовегин.

Актовегин применяется в клинической практике с 1976 г. И все это время привлекает большое внимание исследователей и является востребованным клиницистами [10, 13]. Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. В его состав входят аминокислоты (аланин, лейцин, глутаминовая кислота и др.), олигопептиды, нуклеозиды (аденозин), олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы, обладающие высокой биологической активностью. Молекулярная масса органических соединений <5000 дальтон [10, 13]. Некоторые биологически активные компоненты актовегина и механизмы их фармакологического действия представлены в таблице.

Таблица

Биологически активные компоненты актовегина и механизмы их действия

БАВ	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
Гипоксантин-трансфераза	Активация ферментативной активности	Увеличение продукции АТФ
Инозитолфосфат-олигосахариды	Встраиваются в клеточные мембраны, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки	Инсулиноподобное действие: повышение утилизации глюкозы, активацией клеточного метаболизма, энергетических процессов

Актовегин также содержит макроэлементы – магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейроактивные микроэлементы – кремний и медь. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются 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 [3]. Магний – компонент 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме, необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы имеют большое значение для активации супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, под воздействием которого происходит превращение агрессивного супероксидного радикала в его нейтральную форму H_2O_2 . Магний содержится в глутатионпероксидазе – ферменте антиоксидантной системы, участвующей в дальнейшем метаболизме H_2O_2 [3].

Инозитолфосфат-олигосахариды, входящие в состав актовегина, встраиваясь в клеточные мембраны, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки, оказывают инсулиноподобное действие, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы [20]. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется даже в условиях инсулинорезистентности, при этом актовегин не изменяет уровень глюкозы в крови. Инозитолфосфат-олигосахариды высвобождаются из клеточных мембран при стимуляции инсулином и усиливают эффекты инсулина. Таким образом, существуют прямые и косвенные доказательства, что актовегин оказывая инсулиноподобный эффект, приводит к повышению утилизации глюкозы с прямым воздействием на клеточный метаболизм и энергетический баланс в различных клеточных системах [18].

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, 21, 25]. Усиление поглощения кислорода 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 АТФ и креатинфосфата. На фоне повышения обмена АТФ, клетка перестраивается на аэробное окисление глюкозы. Повышается устойчивость церебральных структур к гипоксии, уменьшается выраженность диффузных постишемических повреждений. Это один из возможных механизмов защиты нейронов. Помимо антигипоксического действия, Актовегин обладает свойствами мощного непрямого антиоксиданта, что реализуются благодаря активации ключевого фермента эндогенной антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы.

Актовегин оказывает плеiotропный метаболический и нейропротекторный эффект [25, 26]: уменьшает окислительный стресс и индуцированный амилоидным пептидом Ab_{25-35} апоптоз [24]. В условиях *in vitro* Актовегин повышает

ет количество нейронов, длину нейритов и количество синаптических связей нейронов в зависимости от дозы [24].

Таким образом, основные фармакологические эффекты актовегина:

- усиление утилизации кислорода и глюкозы тканями;
- стимуляция активности ферментов окислительного фосфорилирования; повышение обмена фосфатов, увеличение концентрации макроэргов – АТФ и фосфокреатина, а также аминокислот – глутамата, аспартата и ГАМК;
- ускорение благодаря повышенному энергетическому обмену распада лактата и β -гидроксибутирата, что способствует нормализации клеточного pH;
- антиоксидантное действие;
- нейропротекторный и нейрорегенераторный эффект.

К настоящему времени в результате многолетнего клинического применения и целого ряда РКИ накоплены доказательства клинической эффективности Актовегина при различных цереброваскулярных заболеваниях.

Эффективность Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями изучена в ряде отечественных и зарубежных исследованиях. Особый интерес представляют результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых анализировали свойства Актовегина. Полученные результаты свидетельствуют о том, 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, 11, 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 [11]. После 4 недель терапии Актовегин показал значительно более высокие результаты по сравнению с плацебо по оценкам с использованием различных клинических шкал. Оценка общего клинического впечатления (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 [19]. Предметом изучения в том числе были когнитивные процессы по сбору и обработке информации, когнитивная деятельность, выраженность симптомов деменции, субъективная оценка самочувствия, потребность в уходе. По всем исследуемым параметрам Актовегин достоверно превзошел плацебо. 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 [12].

Эффективность Актовегина при постинсультных нарушениях. Согласно результатам двух недавно проведенных пилотных исследований, при назначении пациентам Актовегина в остром периоде ишемического инсульта значительно улучшается функциональное восстановление и уменьшается выраженность неврологического дефицита. В одном из исследований у 32 пациентов на фоне применения Актовегина в течение 30 дней зарегистрировано более выраженное улучшение показателей краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкалы Гусева-Скворцовой по сравнению с пирацетамом ($n = 11$) [16]. Результаты этих исследований послужили базисом для разработки дизайна следующего исследования, которое в настоящее время уже завершилось. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями – ARTEMIDA [12]. В него было включено более 500 пациентов. Результаты этого исследования были представлены на Конгрессе европейской академии неврологии (EAN) в Берлине в 2015 г. и убедительно подтвердили эффективность Актовегина.

Эффективность Актовегина при диабетической полинейропатии оценивалась в недавнем международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием больных сахарным диабетом II типа [26]. 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 (VPT). Это имеет важное клиническое значение, так как повышение порога вибрационной чувствительности является независимым фактором риска развития синдрома диабетической стопы.

Безопасность препарата. Актовегин – это депротеинизированный гемодиализат, получаемый из крови телят путем ультрафильтрации в несколько этапов, поэтому не содержит веществ с пирогенными и антигенными свойствами. Из препарата полностью удалены белки или любые загрязняющие вещества, что подтверждается безопасностью применения препарата. 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 безопасность Актовегина [10]. При широком использовании препарата в клинике (в Украине Актовегин занимает лидирующее место в ТОП-10 препаратов-лидеров по объему продаж) известны лишь единичные случаи развития побочных реакций, данные о развитии иммунологических реакций за 50 лет клинического применения препарата отсутствуют.

В настоящее время 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 препа-

рат в первичной упаковке (ампулы, флаконы – in bulk), который производится в Австрии согласно стандартам GMP. На отечественном заводе КУСУМ ФАРМ полученный препарат упаковывают во вторичную упаковку, что также происходит согласно стандартам GMP и требованиям законодательства ЕС и Украины. Описанный подход доведения препарата до украинского потребителя позволяет существенно снизить затраты на упаковку и доставку большого количества мелких упаковок, что в целом позволяет не снижать экономическую доступность препарата для украинского потребителя. Сырье для препарата получают на предприятиях, прошедших сертификацию по жестким стандартам ЕС в Аргентине, Австралии, Новой Зеландии и Франции. Все сырье проходит тщательный контроль и имеет официальный ветеринарный сертификат в соответствии с директивой ЕС 92/118/ЕЕС. Согласно руководству ЕМА (Европейского агентства лекарственных средств) бычья кровь классифицируется как ткань с низкой инфективностью (ИС). В производстве Актовегина используется кровь телят в возрасте до 12 месяцев, что укладывается в нормированный 21 месячный период. Все это обеспечивает высокую гарантию безопасности и предотвращает передачу вирусных и прионных инфекций. Качество препарата Актовегин остается неизменным, что подтверждено соответствием условий производства требованиям GMP, признанного Austrian Medicines and Medical Devices Agency (AGES), который является членом международной системы сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S).

Выводы

Таким образом, приведенные данные позволяют заключить, что на сегодняшний день Актовегин – отечественный нейропротектор европейского качества производства с высоким уровнем доказательности эффективности и безопасности при цереброваскулярных заболеваниях.

Литература:

1. Беленичев И. Ф. Современные подходы к терапии острого нарушения мозгового кровообращения, основные стратегии нейропротекции /И.Ф. Беленичев, Н.В. Бухтиярова, Д.А. Середа // Газета «Новости медицины и фармации». – 2008. - 85(237).
2. Беневольская Н.Г. Антигипоксанта в реаниматологии и неврологии /Н.Г. Беневольская, В.Н. Евсеев, С.А. Румянцева //Русский медицинский журнал. – 2004. – № 22
3. Громова О.А. Нейрохимические механизмы действия современных нейропротекторов природного происхождения (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). Актовегин. Новые аспекты клинического применения. /О.А. Громова, О.М. Панасенко, А.В. Скальный – М.: Медицина. – 2002. – 312 с.
4. Кузнецова С.М. Актовегин и заболеваемость деменцией /С.М. Кузнецова //Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 8(64). – С.79-81
5. Мищенко Т.С. Разные типы деменции – одна концепция нейропротекции /Т.С. Мищенко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://health-ua.com/article/3287.html>
6. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин. /Б. Нордвик //Новые аспекты клинического применения. – М., 2002. – С.18-24.

7. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте /М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова, И.А. Щукин и др. //Клиницист. –2013. – № 1.– С. 14-20.
8. Эффективность и безопасность нейротрофической терапии при инсульте и когнитивных расстройствах //Международный неврологический журнал. – 2012. – 4 (50).
9. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design /A. Guekht et al. //Dement Geriatr. Cogn. Disor. Extra. – 2013. – Vol. 3. – P. 459–467.
10. Actovegin: A biological drug for more than 5 decades / F. Buchmayer, J. Pleiner, M. W. Elmlinger et al. // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2011. – Vol. 161 (3–4). – P. 80–88.
11. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome /S. Kanowski, E. Kinzler, E. Lehmann et al.//Pharmacopsychiatr.– 1995. – Vol.28. – P.125-133
12. Donoghue J. Актовегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT / J. Donoghue // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – 22(4). – С. 70–75.
13. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke /Е.А. Дерев'янный, G.N. Bel'skaya, E. A. Knoll et al. // Neurosci Behav. Physiol. – 2008. – 38. – P. 873-875.
14. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke / D. W. Desmond, J. T. Moroney, M. C. Paik et al. // Neurology. – 2000. – Vol. 54(5). – P. 1124-31.
15. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation: inositol phosphate oligosaccharides regulate glucose-carrier activity / B. Obermaier-Kusser, C. Muhlbacher, J. Mushack et al. // Biochem J. – 1989. – Vol. 261. – P. 699–705.
16. Gottschalk W. K. The insulinomimetic effects of the polar head group of an insulin-sensitive glycophospholipid on piruvate dehydrogenase in both subcellular and whole cell assay /W.K. Gottschalk, L. Jarret//Arch Biochem Biophys. – 1988. – Vol. 261. – P.175-185.
17. Herrmann W. M. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia / W. M. Herrmann, W. J. Bohn-Olszewsky, G. Kuntz // Z. Geriatrie. – 1992. – Vol. 5. – P. 46-55.
18. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate / S. Jacob, G. J. Dietze, F. Machicao et al. // Arzneimittelforschung. – 1996. – Vol. 46. – P. 269–272.
19. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study / D. W. Desmond, J. T. Moroney, M. Sano et al. // Stroke. - 2002. – Vol. 33(9). – P. 2254-60.
20. Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effect of insulin on lipogenesis/F. Machicao, J. Mushack, E. Seffer et al.//Biochem J.– 1990. – Vol. 266. –P. 909-916.
21. Muresanu D.F. Нейропротекция и нейропластичность: новые возможности фармакологической поддержки / D. F. Muresanu // Нейронews. – 2010. - № 4 (23). – Режим доступа: <http://neuronews.com.ua/page/no-4-23>
22. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. Ziegler and Associates / T. Kuninaka, Y. Senga, H. Senga et al. // J. Cell Physiol. – 1991. – Vol. 146. – P. 148-155.

23. Neuroprotection in ischemic stroke: what does the future hold? / A. D. Korczyn, M. Brainin, A. Guekht // *Expert Rev. Neurother.* – 2015. – № 15(3). – P. 227–229.
24. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro / M. W. Elmlinger, M. Kriebel, D. Ziegler // *Neuromolecular Med.* – 2012. – Vol. 322(1-2). – P. 222-227.
25. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action / F. Machicao, D. F. Muresanu, H. Hundsberger et al. // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 322(1-2). – P. 222-227.
26. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1479-1484.