



<sup>1</sup> ГОУ ВПО «МГТУ «МАМИ», кафедра физического воспитания и спорта

<sup>2</sup> ОАО «Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление»»

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, кафедра патологии человека

# Нейрометаболическая терапия в клинической практике

К.м.н. А.Н. КОМАРОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н. Е.В. СИЛИНА<sup>2,3</sup>

*В статье обобщены результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, продемонстрировавших высокую эффективность препарата Актовегин при различных заболеваниях, в том числе при сахарном диабете, диабетической полиневро- и энцефалопатии, диабетической стопе, инсульте, когнитивных нарушениях различной выраженности, при черепно-мозговой травме. Авторы обращают внимание на необходимость применения фармакологически эффективных препаратов, таких как Актовегин, в оптимальных дозировках.*

Важнейшей медико-социальной проблемой современного мира является увеличение смертности и инвалидизации, прежде всего от таких болезней системы кровообращения, как инсульт или инфаркт миокарда. По данным Федеральной службы государственной статистики [1], в Российской Федерации ежегодно от болезней системы кровообращения умирают более 1 млн человек (1 151 900 чел. в 2010 г., 1 076 458 чел. в 2011 г.), в том числе от цереброваскулярных заболеваний (568 182 чел. в 2011 г.) и ишемической болезни сердца (332 804 чел. в 2011 г.). Кроме того, в последние годы регистрируется катастрофический рост заболеваемости сахарным диабетом с его осложнениями в виде микро- и макроангиопатий с поражением сосудов мозга (инсульт, хроническая ишемия мозга), сердца (ишемическая болезнь сердца, стенокардия,

инфаркт миокарда), нижних конечностей (перемежающаяся хромота, диабетическая стопа). Другой проблемой современного общества стал рост инвалидизации вследствие не только сердечно-сосудистых катастроф, но и травматизма. Сегодня в нашей стране более 100 тыс. инвалидов трудоспособного возраста с травматическими повреждениями спинного мозга, функциональное восстановление которых затруднено ввиду наличия как анатомического дефекта, так и выраженного дефицита реабилитационных центров, оказывающих качественную специализированную медицинскую помощь. Причем ежегодно численность лиц, впервые признанных инвалидами по причине последствий травм и других внешних воздействий, увеличивается на 50 тыс. человек [1]. Прогрессирующий рост числа пациентов с различны-

ми неврологическими заболеваниями приводит к постоянно увеличивающимся расходам бюджета на лечение и реабилитацию и обуславливает необходимость в разработке и внедрении рациональных программ лекарственной терапии, эффективной адекватной нейроцитопротекции, направленной на все звенья патогенеза повреждения нервной системы, прежде всего ишемического каскада, сопряженного с глобальной проблемой организма – энергодефицитом.

Арсенал популярных препаратов для коррекции ишемии и гипоксии, являющихся главными патофизиологическими факторами, повреждающими вещество головного и спинного мозга, включает десятки лекарственных средств – нейроцитопротекторов и непрерывно расширяется. Единого универсального механизма действия ни у одного из этих препаратов не существует, поскольку нейроцитопротекция – это собирательное понятие, включающее коррекцию клеточной энергии, улучшение кровоснабжения, усиление функциональной активности нейронов и глиальных клеток, нормализацию медиаторного дисбаланса, нарушенного в условиях ишемии, гипоксии, энергодефицита [2]. К сожалению, наличие широкого ассортимента препаратов, которые могут воздействовать на различные звенья патогенеза, не всегда гарантирует успех терапии.



Таблица. Клинические исследования препарата Актовегин

№	Дизайн исследования, автор, год проведения	Форма, режим применения, дозирование лекарственных средств	Материалы исследования	Результаты исследования
1	Плацебоконтролируемое двойное слепое исследование Актовегина при диабетической полиневропатии, W. Jansen (1987) [6]	Актовегин в таблетках 1800 мг/сут (600 мг 3 р/сут) в течение 24 недель	70 пациентов в возрасте 62–81 года, страдающих сахарным диабетом (СД) в течение нескольких лет и имеющих клинические симптомы полиневропатии и патологически сниженную скорость распространения возбуждения по нервам (< 40 м/с)	В группе Актовегина (по сравнению с плацебо) наблюдался более достоверный регресс неврологической симптоматики. Возросла скорость распространения возбуждения по нервам к 16-й неделе. Увеличилось максимальное расстояние, преодолеваемое пациентом пешком. Уменьшился болевой синдром к 24-й неделе лечения. Улучшилось общее самочувствие (по шкале оценки настроения)
2	Плацебоконтролируемое многоцентровое исследование Актовегина у пациентов с СД и диабетической полиневропатией (26 центров России, Украины и Казахстана), D. Ziegler и соавт. (2009) [7]	Актовегин в/в инфузии (всего 120) 250 мл 1 р/сут. Актовегин таблетки 600 мг 3 р/сут в течение 140 дней	567 пациентов с СД 2 типа и полиневропатией (группа Актовегина – 281 чел., плацебо – 286 чел.)	Достоверное уменьшение клинических проявлений диабетической полиневропатии. Снижение вибрационного порога восприятия на 5% (p = 0,017) через 160 дней. Улучшение качества жизни (по результатам опросника SF-36, психическое здоровье)
3	Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома нижних конечностей при сахарном диабете (открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности Актовегина и сулодексида), И.В. Гурьева и соавт. (2009) [8]	Актовегин в/в инфузии 2000 мг 1 р/сут в течение первых двух недель. Актовегин в таблетках 400 мг 3 р/сут (1200 мг/сут). Сулодексид в/в 1200 ЛЕ/сут (2 нед.), затем внутрь 500 ЛЕ 2 р/сут (6 нед.) на протяжении последующих 1–5 недель	26 пациентов в возрасте 58–75 лет, страдающих СД 1 и 2 типа в течение 2–23 лет и нейроишемическим болевым синдромом нижних конечностей (хроническая артериальная недостаточность легкой и умеренной степени без язвенного поражения стоп)	Достоверное увеличение времени максимальной дистанции безболевой ходьбы (Peak Walking Time, PWT) при проведении тредмил-теста и улучшение диабетической невропатии по шкале невропатического дисфункционального счета (Neuropathic Disability Score, NDS)
4	Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина (пилотное исследование), А.С. Аметов, И.А. Строков (2005) [9]	Актовегин в/в 1000 мг в течение 1–10-го дня. Актовегин в таблетках 1800 мг/сут в 3 приема в течение последующих 6 недель	36 пациентов с СД 1 (n = 4) и 2 типа (n = 32) в возрасте 27–72 лет с нейроишемическими поражениями нижних конечностей и оценкой по визуально-аналоговой шкале более 5, оценка по шкале TSS (Total Symptoms Score – общая оценка симптомов) свыше 6, оценка по шкале невропатического дисфункционального счета (Neuropathic Disability Score, NDS) свыше 10, плече-лодыжечный индекс ниже 0,9	Снижение выраженности симптомов диабетической полиневропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) (p < 0,005). Уменьшение порога вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности в 5 точках на ногах по сравнению с первоначальным уровнем с 15 ± 5 до 12 ± 4 (p < 0,05). Достоверное улучшение оценки по визуально-аналоговой шкале с 7 ± 2 до 4 ± 2 (p < 0,005) и улучшение плече-лодыжечного индекса с 0,9 ± 3 до 0,7 ± 3 (p < 0,005). Улучшение качества жизни по опроснику SF-36
5	Медикаментозное лечение хронической ишемии нижних конечностей (плацебоконтролируемое исследование), Г.С. Кротовский и соавт. (2010) [10]	Актовегин в/в инфузии 2000 мг 1 р/сут в течение 14 дней	58 пациентов (средний возраст 62 ± 7 лет) с хроническим окклюзионным поражением артериального русла нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза (III–IV стадии по Фонтейну – Покровскому) длительностью 3,0 ± 0,5 лет (группа Актовегина – 30 чел., группа плацебо – 28 чел.)	83% в группе Актовегина после лечения субъективно отметили уменьшение жжения и потепление конечности, появление «легкости» в ногах (в группе плацебо в 71,4% случаев клинической динамики не было). По данным дуплексного сканирования определено достоверное улучшение гемодинамики конечностей. Улучшение физической активности по опроснику SF-36



Таблица. Клинические исследования препарата Актовегин (продолжение)

№	Дизайн исследования, автор, год проведения	Форма, режим применения, дозирование лекарственных средств	Материалы исследования	Результаты исследования
6	Комплексное хирургическое лечение больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне синдрома диабетической стопы, А.И. Аникин, В.А. Ступин (2010) [11]	Актовегин в/в инфузии 250–500 мл/сут (1000 мг) и алпростадил 60 мкг 1 р/сут в течение 10 дней	1348 больных (возраст 21–90 лет) с различными проявлениями синдрома диабетической стопы, такими как нейропатическая (32,1%, n = 434) и нейроишемическая (67,9%, n = 916) формы, в том числе со II–V стадиями гнойно-некротического процесса по F.W. Wagner	Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы способствует оптимальному выбору тактики хирургического и консервативного лечения, определению возможности выполнения кожно-пластических операций на стопе, осуществлению контроля за течением раневого процесса, определению оптимального уровня ампутации конечности, прогнозированию эффективности проводимой сосудистой терапии, что в конечном итоге ведет к оправданному сохранению стопы и ее опорной функции
7	Комплексная терапия синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, В.Т. Кривихин и соавт. (2011) [12]	Актовегин в/в инфузии 1000 мг/сут	230 пациентов с синдромом диабетической стопы в послеоперационном периоде, которые получали стандартную терапию (n = 92), стандартную терапию + Актовегин (n = 138)	Хирургическое лечение с применением Актовегина позволяет стабилизировать течение раневого процесса и нормализовать сроки всех его фаз. Отмечено достоверное улучшение микроциркуляции по данным транскутанного измерения напряжения кислорода
8	Сравнительное пилотное исследование эффективности назначения Актовегина с догоспитального этапа у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, А.В. Наумов и соавт. (2008) [13]	Догоспитальный этап: Актовегин 10 мл (400 мг) в/в струйно. В стационаре: Актовегин 250 мл (1000 мг) 1 р/сут в течение 5 дней	182 больных с острым нарушением мозгового кровообращения длительностью менее 12 ч (группа Актовегина – 93 чел., группа сравнения – 89 чел.)	Улучшение динамики восстановления витальных функций, уменьшение степени функциональных нарушений к 14-м суткам от развития острого нарушения мозгового кровообращения, сокращение длительности пребывания в стационаре и частоты соматических осложнений
9	Применение Актовегина и цераксона для коррекции когнитивных нарушений при легкой черепно-мозговой травме (пилотное исследование), Е.А. Дроздова (2011) [14]	Актовегин 400 мг 3 р/сут (1200 мг/сут) + Цераксон 200 мг 2 р/сут (400 мг/сут) в течение 3 месяцев	74 пациентов с сотрясением головного мозга давностью 2–15 дней, из них 54 чел. получали традиционную терапию, 20 чел. – Актовегин	Комбинированная терапия приводит к более полному регрессу нейродинамических расстройств, повышению речевой активности, восстановлению ассоциативных взаимодействий в работе полушарий головного мозга. Более выраженное улучшение субъективных показателей общего самочувствия, работоспособности, снижение утомляемости. Уменьшение выраженности когнитивных нарушений при острой легкой черепно-мозговой травме. Улучшение качества жизни
10	Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, А.В. Смолянинов и соавт. (2006) по [15]	Актовегин в/в капельно 1000 мг 2 р/сут (2000 мг/сут) в течение 1–10-х суток. Актовегин в таблетках 200 мг 3 р/сут (600 мг/сут) с 11-го дня с момента выписки (21–30-е сутки)	15 больных с острыми язвами желудка, осложненными кровотечением	Ускорение сроков и качества заживления язв (по данным фиброэндоскопического контроля), сокращение частоты рецидивов кровотечения (у 26,4% пациентов с острыми язвами группы Актовегина и у 80% в группе антисекреторной терапии)
11	Электроэнцефалографическое (ЭЭГ)-картирование и психометрия пациентов с возрастными нарушениями памяти после 2-недельного курса внутривенных инфузий Актовегина (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование), В. Saletu и соавт. (1990) [16]	Актовегин в/в капельно 250 мл 20%-ного р-ра в/в в течение 15 дней	180 пациентов с возрастными нарушениями памяти	Достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия у пациентов в группе Актовегина по сравнению с группой плацебо. Улучшения динамики показателей ЭЭГ и ЭЭГ-картирования



Таблица. Клинические исследования препарата Актовегин (окончание)

№	Дизайн исследования, автор, год проведения	Форма, режим применения, дозирование лекарственных средств	Материалы исследования	Результаты исследования
12	Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием Актовегина форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование), W. Jansen и соавт. (1982) [17]	Актовегин в таблетках 400 мг 3 р/сут (1200 мг/сут) в течение 12 недель	120 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью	Улучшение концентрации внимания, мышления, снижение повышенной утомляемости, улучшение качества жизни и социальной активности пожилых пациентов. По тесту Паули, мозаичному тесту и по всем клиническим симптомам (депрессии, чувству страха, головокружению, нарушениям сна и т.д.) с высокой степенью значимости выявлено преимущество перед плацебо
13	Инфузионная терапия Актовегином у пациентов с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной дегенерацией головного мозга (плацебоконтролируемое исследование), W.M. Herrmann и соавт. (1992) [18]	Актовегин (2000 мг) в/в 250 мл 20%-ный р-р или плацебо в течение 1 недели. Актовегин 500 мл (2000 мг) 3 раза в неделю, начиная со 2-й недели терапии, на протяжении 3 недель	120 пациентов с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной деменцией / гипертонической энцефалопатией	Уменьшение выраженности симптомов деменции и увеличение способности к самообслуживанию. Различия в группах Актовегина и плацебо были достоверными
14	Увеличение скорости когнитивных процессов при оценке эффективности лекарств (плацебоконтролируемое исследование), W.D. Oswald и соавт. (1991) [19]	Актовегин в таблетках 400 мг 3 р/сут в течение 8 недель	128 больных энцефалопатией легкой и средней степени тяжести	Увеличение скорости когнитивных процессов у 67% по шкале SCAG (Sandoz clinical assessment geriatric – Шкала Sandoz клинической оценки гериатрических пациентов). Улучшение параметров по шкале CGI (Clinical Global Impression – шкала общего клинического впечатления) в сравнении с плацебо ( $p < 0,01$ )
15	Применение Актовегина в комплексной терапии неврологических расстройств у больных с синдромом полиорганной недостаточности, С.А. Румянцев и соавт. (2002) [20]	Актовегин в/в капельно 800–4000 мг/сут	302 больных синдромом полиорганной недостаточности, находящихся в отделениях реанимации, 80% пациентов – с острым нарушением мозгового кровообращения (Актовегин, $n = 52$ )	Снижение летальности, большая активация сознания и скорость регресса очаговых неврологических симптомов. Более раннее начало лечения Актовегином (до 6 часов от начала заболевания) позволяет в 2 раза снизить летальность по сравнению с отсроченным началом терапии (более суток от развития острого нарушения мозгового кровообращения)
16	Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и Актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта (сравнительное пилотное исследование), Л.В. Стаховская и соавт. (2010) [21]	В течение 1–10-х суток от начала заболевания: 1-я группа – цитиколин 1000 мг/сут; 2-я группа – Актовегин в/в 250 мл 20%-ного р-ра; 3-я группа – комбинированная терапия цитиколином и Актовегином; 4-я группа – контроль (стандартная терапия)	104 пациента в остром периоде каротидного ишемического инсульта	Ускорение регресса неврологической симптоматики по шкале NIH (National Institutes of Health – Национальный институт здоровья США) ( $p < 0,005$ ) к 10-м суткам и более значимое функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкина ( $p = 0,0044$ ) и индексу Бартел ( $p = 0,0043$ ) к 30-м суткам заболевания в группе больных, получавших цитиколин с Актовегином, по сравнению с контрольной группой. Тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике на 5-е сутки при комбинированной терапии
17	Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии (пилотное рандомизированное сравнительное исследование), В.В. Афанасьев и соавт. (2010) [22]	Цитиколин 1000 мг в/в капельно + Актовегин 1000 мг в/в капельно в течение 1–5-х суток лечения. Цитиколин 1000 мг перорально + Актовегин в таблетках 1200 мг/сут перорально на 6–40-е сутки лечения	40 больных (средний возраст $59,4 \pm 10,6$ лет) с острым инсультом в первые 24–48 часов от начала заболевания (цитиколин, $n = 19$ ; Актовегин + цитиколин, $n = 21$ )	Аддитивное действие комплексной нейротропной способствует более выраженной динамике регресса очаговой неврологической симптоматики и улучшения функционального состояния больных к 14-м суткам, что сохраняется весь период наблюдения (по шкалам NIH, Бартел)



Одна из причин сложившейся ситуации заключается в том, что очень часто препараты используются неправильно (не соблюдаются показания и противопоказания к их назначению, применяются неадекватные дозировки), вследствие негативных лекарственных взаимодействий возникают нежелательные явления. Между тем повысить эффективность каждого из лекарственных препаратов с цитопротективным действием можно путем их рационального применения, то есть учитывая их фармакокинетику и фармакодинамику. Очень важным аспектом повышения эффективности является применение фармакологически эффективных препаратов в оптимальных дозировках [2, 3]. Назначение препарата в дозе, которая в 5–10 раз меньше использованной в исследованиях, служащих доказательной базой для их клинического применения, встречается в клинике очень часто.

Так, например, в неврологической, терапевтической, кардиологической, хирургической и даже акушерской практике широко используются энергетические субстраты промежуточного обмена веществ, входящие в состав антиоксидантных энергокорректоров на основе янтарной кислоты (Цитофлавин, Мексидол) и препарата антигипоксического действия Актовегина. К сожалению, регулярно приходится сталкиваться с низкодозной терапией, особенно это касается препарата с полувековой историей – Актовегина. В этой связи следует подробно остановиться на данном препарате, осветив его механизм действия, а также результаты некоторых проведенных клинических исследований, подкрепив их собственными результатами лечения наиболее тяжелых пациентов с травматической болезнью спинного мозга.

Препарат Актовегин зарекомендовал себя как неселективный антигипоксикант, обладающий и системным, и специфическим нейропротекторным действием. Изготовление препарата из гемодиализата крови телят указывает

на его природную сущность. В состав Актовегина входят субстраты, участвующие в энергетическом обмене (аланин, пролин, орнитин и др.), нейромедиаторы и предшественники их синтеза, относящиеся преимущественно к трофотропной группе (холин, аспарат, таурин, глицин), пуриновые и пиримидиновые основания (аденозин, уридин), неорганические комплексы микроэлементов (магния, фосфора и др.), оказывающие эффект аллостерического ингибирования NMDA-рецепторов (рецепторы N-метил-D-аспартата), а также компоненты ферментных комплексов. Действие Актовегина обусловлено наличием фосфолипидов, улучшающих перенос глюкозы внутрь клетки и ее утилизацию в циклах как анаэробного, так и аэробного гликолиза с увеличением выработки аденозинтрифосфата в 19 раз [2, 4, 5]. Актовегин обладает антиоксидантным, антигипоксическим, нейропротекторным, энергокорректирующим и эндотелиопротекторным эффектами, что послужило основанием для широкого клинического применения Актовегина и его комбинаций с другими нейроцитопротекторами как в России, так и в странах СНГ, в Китае и Южной Корее.

Клиническая эффективность Актовегина доказана результатами двойных слепых плацебоконтролируемых и рядом открытых исследований лечения больных различного профиля (табл.). Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Актовегин при различных заболеваниях, в том числе при сахарном диабете, диабетической полиневро- и энцефалопатии, диабетической стопе, инсульте, когнитивных нарушениях различной выраженности, при черепно-мозговой травме. Результаты исследований объясняют эффективность комбинированной нейроцитопротекции при применении в составе комплексной стандартной терапии Актовегина и цитиколина, влияющих на различные звенья патогенеза. Следует обратить внимание

на дозы, использованные в различных клинических испытаниях. Ни в одном из исследований вследствие сомнительной эффективности не была использована доза препарата 5 мл/сут. В то же время в практической деятельности подобное формальное присутствие препарата в листах назначений – обычное явление, что, к сожалению, не позволяет достигать желаемого результата лечения.

В специализированном реабилитационном центре европейского уровня «Преодоление», созданном в 2007 г. для инвалидов с тяжелыми ограничениями в передвижении и самообслуживании, накоплен большой опыт реализации индивидуальных реабилитационных программ у наиболее сложных пациентов, ставших инвалидами вследствие повреждения спинного мозга и детского церебрального паралича. Взаимодействие высококвалифицированных специалистов (неврологи, реабилитологи, урологи, травматологи, ортопеды, психологи, психотерапевты, терапевты, кардиологи, хирурги, врачи лечебной физкультуры и функциональной диагностики), оснащение высокотехнологичным оборудованием и современными лекарственными средствами, с грамотным рациональным их применением, основанным на научных результатах, позволяет оказывать высокоспециализированную реабилитационную помощь пациентам со спинальной травмой, ДЦП и лицам, перенесшим церебральный и спинальный инсульт. В нашем центре активно применяются энергокорректирующие антиоксиданты, в том числе Актовегин, эффективность которых подтверждает каждый участник мультидисциплинарной бригады. Результатом реабилитационной работы с пациентами, перенесшими травмы шейного и грудного отделов спинного мозга, стало увеличение двигательной активности больных, улучшение качества жизни и социальной адаптации. Только за первое полугодие 2012 г. 9 пациентов встали на ноги к концу стационарного периода реабилитации. ✨

Неврология