



Новые аспекты применения Актовегина: от механизмов действия к клиническим эффектам

О.А. Шавловская

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@mma.ru

Представлены результаты исследований, оценивающих влияние препарата Актовегин на функциональную активность микрососудистого эндотелия, в частности функциональное состояние гладкомышечного аппарата микрососудов. Благодаря эндотелиопротективным свойствам Актовегин может использоваться для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных неврологического, терапевтического, эндокринологического и хирургического профиля.

Ключевые слова: нейропротекция, микрососудистый эндотелий, эндотелиопротективное действие, антигипоксикант, антиоксидант, антиапоптотический механизм, Актовегин

В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных видах патологических воздействий. Конечным звеном при воспалении, ишемии, стрессе является нарушение окислительно-восстановительных реакций, метаболизма и энергетического обеспечения клеток [1]. Сегодня нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, которые участвуют в реализации эндогенной защитной активности, противостоят патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулируют эндогенное восстановление [2].

Классическая концепция нейропротекции подразумевает подавление отдельных патофизиологических механизмов повреждения при использовании соответствующего препарата [3]. Нарушение транспорта и утилизации глюкозы является одним из ведущих пато-

генетических механизмов апоптоза клетки. Действие различных препаратов направлено на усиление доставки глюкозы в клетки, торможение окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях и опосредованное усиление окисления глюкозы. Это ведет к увеличению синтеза аденозинтрифосфата и нейтрализации радикалов кислорода, продукция которых нарастает в условиях ишемии [4].

Сегодня одним из лучших подходов в нейропротекции считается использование плейотропных препаратов. Плейотропное действие предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (гипоксию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз и многие другие) [3]. Указанными свойствами обладает препарат биологического происхождения Актовегин.

Актовегин представляет собой высокоочищенный, лишенный белковой части дериват крови телят,

получаемый методом ультрафильтрации и состоящий из более чем 200 биологических субстанций. Молекулярный вес органических соединений, входящих в состав препарата, не превышает 5000 дальтон [5]. Основные компоненты Актовегина – аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат, инозитолфосфолигосахариды, а также макроэлементы (магний, натрий, кальций, фосфор) и нейрорастворимые микроэлементы (кремний, медь). Макро- и микроэлементы, входящие в состав Актовегина, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому распознаются и усваиваются нейронами значительно лучше, чем макро- и микроэлементы, поступающие в организм в виде солей.

Метаболический эффект Актовегина заключается прежде всего в усилении утилизации кислорода и переноса глюкозы в митохондрии клеток. На различных экспериментальных моделях показано, что Актовегин, влияя на окислительное фосфорилирование в митохондриях, увеличивает выработку кислорода клетками почти на 40% [6, 7]. Кроме того, Актовегин способен усиливать транспорт глюкозы внутрь клетки. Выяснилось, что активная фракция препарата, включающая инозитолфосфолигосахариды, активизирует транспорт глюкозы внутрь клетки посредством активации белков-переносчиков (GLUT1, GLUT4), не задействуя при этом рецепторы инсулина. Это



имеет большое клиническое значение, например, при сахарном диабете второго типа на фоне инсулинорезистентности [8].

Актовегин оказывает нейропротективное действие и, в частности, обладает выраженным антиоксидантным эффектом. По данным *in vitro*, Актовегин улучшает метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов, снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы 3) и образование активных форм кислорода в клетках. Указанные эффекты носят дозозависимый характер [9, 10]. Схожие результаты были получены в ходе недавно выполненных экспериментальных работ.

М.М. Юринская и соавт. (2014) обнаружили, что применение Актовегина ведет к снижению апоптоза клеток нейробластомы человека, индуцированной пероксидом водорода, и подавлению внутриклеточных сигнальных путей, задействованных в механизме клеточной гибели [11].

Л.Г. Хаспеков и соавт. (2014) [12], изучая защитный эффект Актовегина на модели глутаматной токсичности, установили, что препарат в дозе 1 мг/мл оказывает нейропротективный эффект, выражающийся в снижении клеточной гибели и скорее всего связанный с действием глутамата в нейронах мозжечка крыс.

Актовегин продемонстрировал нейропротективный эффект также при тяжелой невропатии на модели стрептозотоцининдуцированного диабета у крыс. По данным А. Dieckmann и соавт. (2011), Актовегин достоверно улучшал проводимость в сенсорных нервных волокнах и снижал активность полимераза поли-АДФ-рибозы – ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полиневропатия [13].

В исследовании S. Mielin и соавт. (2014) на модели тотальной ишемии мозга у крыс при окклюзии четырех магистральных артерий головного мозга Актовегин способствовал

лучшей выживаемости нейронов СА1 зоны гиппокампа в сравнении с плацебо [14]. Данное наблюдение сопровождалось большим числом выживших особей в группе Актовегина и достоверно лучшими результатами при прохождении теста с водным лабиринтом Морриса.

Помимо способности Актовегина улучшать клеточный метаболизм и оказывать нейропротективный эффект в ряде работ отмечалось влияние препарата на микрососудистый эндотелий.

В пилотном исследовании А.А. Федоровича на 28 здоровых добровольцах было выявлено, что Актовегин оказывает прямое эндотелиопротективное действие на уровне микрососудистого русла [15]. Полученные результаты в дальнейшем подтвердились на популяции пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, а также с артериальной гипертензией.

По результатам другого исследования, внутривенные инфузии Актовегина улучшали параметры микроциркуляции за счет эндотелиопротективного эффекта, положительно влияли на течение заболевания. Больные, получавшие препарат, могли пройти большее расстояние без боли [16].

Эффективность препарата оценивалась у пациентов с артериальной гипертензией и умеренными сосудистыми когнитивными расстройствами. Несмотря на адекватную гиполлипидемическую и антигипертензивную терапию с достижением целевых уровней артериального давления, в группе сравнения сохранялись когнитивные расстройства (снижение показателей произвольного внимания), тогда как в группе Актовегина удалось нивелировать когнитивный дефицит. Кроме того, на фоне терапии Актовегином отмечено достоверное увеличение количества функционирующих капилляров в состоянии покоя, то есть уменьшение элементов функциональной рарефикации микроциркуляторного русла, наблюдаемое у пациентов с артериальной гипертензией [17].

В.В. Захаров и В.Б. Соснина оценили терапевтическое влияние Актовегина на когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом второго типа [18]. Пациенты были разделены на две подгруппы: первая – с наличием сопутствующей артериальной гипертензии, признаков ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий, вторая – с отсутствием вышеперечисленной патологии. После трехмесячного курса терапии наибольшая динамика показателей концентрации внимания, объема кратковременной памяти, зрительно-моторной координации и регуляции психической деятельности отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. В основе когнитивных нарушений у данной категории больных наряду с другими факторами лежит тканевая гипоксия, обусловленная микро- и макрососудистым повреждением. Вероятно, Актовегин может оказывать дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, связанных с поражением сосудов малого калибра, за счет улучшения параметров микроциркуляторного русла.

Таким образом, на основании ряда экспериментальных и клинических данных можно заключить, что Актовегин, обладая многими позитивными эффектами (антигипоксическим, метаболическим, нейропротективным и эндотелиопротективным), является одним из перспективных препаратов для коррекции гипоксически-ишемических повреждений, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений. Актовегин может быть рекомендован как препарат первого выбора пациентам неврологического и терапевтического профиля: при острой или хронической ишемии мозга и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, осложненном диабетической полиневропатией, умеренных и выраженных когнитивных нарушениях у лиц, перенесших инсульт.

Неврология



Используемые терапевтические схемы применения Актовегина при хронических ишемических состояниях: по 10–20 мл (400–800 мг) на 200 мл физиологического рас-

твора внутривенно капельно курсом семь – десять дней, затем по одной-две таблетки (200–400 мг) три раза в день в течение одного-двух месяцев. При наличии мнес-

тико-интеллектуальных нарушений у лиц пожилого возраста – до 12 недель по две-три таблетки три раза в день. Повторные курсы через шесть – восемь месяцев. *

Литература

1. Шмырев В.И., Боброва Л.С., Боброва Т.А. Нейропротективная терапия в неврологической практике // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2003. № 2. С. 36–39.
2. Шавловская О.А. Применение Актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 6. С. 74–76.
3. Machicao F, Muresanu D.F, Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
4. Асташкин Е.И. Влияние Актовегина на энергетический обмен клеток при ишемии // Труды ММА им. И.М. Сеченова. М., 2009. С. 1–4.
5. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger M.W. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
6. De Groot H, Brecht M., Machicao F. Evidence for a factor protective against hypoxic liver parenchymal cell injury in a protein-free blood extract // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1990. Vol. 68. № 1. P. 125–128.
7. Kunitaka T, Senga Y, Senga H., Weiner M. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // J. Cell. Physiol. 1991. Vol. 146. № 1. P. 148–155.
8. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // Arzneimittelforschung. 1996. Vol. 3. № 3. P. 269–272.
9. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular. Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
10. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г., Винокуров М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недоста-
11. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Актовегин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования р38МАРК и PI-3К // Доклады Академии наук. 2014. Т. 456. № 5. С. 618–621.
12. Хаспеков Л.Г., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К. и др. Нейропротективный эффект актовегина и цитиколина in vitro: влияние на внутриклеточные деструктивные процессы, индуцированные ишемией // Нервные болезни. 2014. № 3. С. 34–36.
13. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E. et al. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2012. Vol. 120. № 3. P. 132–138.
14. Meilin S., Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // J. Cell. Mol. Med. 2014. Vol. 18. № 8. P. 1623–1630.
15. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
16. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла // Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. № 2. С. 27–35.
17. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 23. Неврология и психиатрия. № 3. С. 30–38.
18. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008. № 5. С. 39–43.

New Aspects of the Use of Actovegin: from Mechanisms to the Effects

O.A. Shavlovskaya

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya, shavlovskaya@mma.ru

The article presents the results of studies on the effects of Actovegin on the functional activity of the microvascular endothelium, in particular, the functional state of the smooth muscle apparatus of microvessels. It is shown Actovegin has endotheliopathy action and can be used for correction of endothelial dysfunction in cardiological patients and chronic ischemia of lower limb veins.

Key words: neuroprotection, microvascular endothelium, endothelioprotective action, antioxidant, anti-apoptotic mechanism, Actovegin



АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Реклама

Препарат с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различной неврологической патологии, заболеваний периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой.

Показания к применению: метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью: только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы: р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: январь 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru