

Ю.А. Старчина
ММА им И.М. Сеченова

Применение актовегина в неврологии

USE OF ACTOVEGIN IN NEUROLOGY

Yu.A. Starchina
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Impairments in redox processes, metabolism, and energy provision are observed at the cellular level in many diseases of the central and peripheral nervous system. The use of Actovegin is of great interest to clinical neurological practice, including therapy for the diseases, the pathogenesis of which involves the mechanisms of hypoxia, ischemia, and oxidative stress.

Key words: hypoxia, oxidative stress, cognitive disorders, actovegin.
Yulia Alexandrovna Starchina: yul-starchina@yandex.ru

При многих заболеваниях центральной и периферической нервной системы развиваются нарушения окислительно-восстановительных процессов, метаболизма и энергетического обеспечения на клеточном уровне. Актовегин, оказывающий комплексное действие на клетки, широко применяется в лечении различных заболеваний нервной системы. Было установлено, что в клетках различного происхождения под влиянием актовегина увеличивается потребление глюкозы и улучшается утилизация кислорода. Это способствует активизации энергетических процессов в клетке и влияет на ее функциональный метаболизм.

Актовегин — депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят — применяется в клинической практике с 1976 г. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы, обладающие высокой биологической активностью. Молекулярная масса органических соединений <5000 дальтон. Актовегин 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 солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний — основа нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов [1]. Магний — компонент 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме, необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы имеют большое значение для активизации супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, который способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того, магний, который содержится в глутатионпероксидазе, участвует в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , что приводит к образованию глутатиона [2]. Инозитолфосфат-олигосахариды, входящие в состав актовегина, оказывают инсулиноподобное действие, усиливают транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя непосредственно на инсулиновые рецепторы. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется даже в условиях инсулинорезистентно-

сти, при этом актовегин не изменяет уровень глюкозы в крови [2]. Изучены и другие компоненты актовегина [3], их действие представлено в таблице.

Метаболические эффекты актовегина [1]:

- усиливает перенос кислорода и глюкозы в ткани;
- стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования;
- повышает обмен богатых энергией фосфатов;
- ускоряет благодаря повышенному энергетическому обмену распад лактата и b-гидроксибутирата, что способствует нормализации клеточного pH.

Актовегин воздействует непосредственно на клеточный метаболизм путем увеличения потребления глюкозы, которая особенно необходима клеткам головного мозга. О значении кислорода и глюкозы для поддержания нормального функционирования клеток головного мозга свидетельствует то, что для жизнедеятельности головного мозга (масса которого составляет 2% массы тела) из протекающей крови при нормальном объеме тотального кровотока экстрагируется 50% кислорода и 10% глюкозы. В условиях недостатка этих веществ происходят процессы не аэробного, а анаэробного гликолиза, в результате чего образуются всего 2 молекулы АТФ. В таких условиях клетки мозга не могут нормально функционировать, снижается их активность и возможны необратимые процессы, приводящие к гибели нейронов.

Увеличение продолжительности жизни в развитых странах приводит к возрастанию числа больных, перенесших инсульт и страдающих деменцией различного типа, прежде всего болезнью Альцгеймера. Под деменцией понимают снижение памяти и других когнитивных функций, развивающееся в результате органического заболевания головного мозга и приводящее к значительным затруднениям в бытовой, профессиональной и социальной сфере. Самыми частыми причинами развития деменции являются нейродегенеративный процесс (болезнь Альцгеймера), сосудистая деменция и сочетание этих двух типов патологии. Если пациент предъявляет жалобы на нарушение когнитивных функций и их снижение подтверждается результатами нейропсихологических тестов, но не вызывает значительной дезадаптации в профессиональной и бытовой сфере, диагностируют умеренное когнитивное расстройство.

Таблица. *Некоторые компоненты актовегина и их действие*

Компонент	направленность	Действие	механизм
Аланин, лейцин	Активизация пластического и энергетического обмена	Ресинтез глюкозы, регуляция обмена кальция	
Холин, глутамат	Активизация обмена нейромедиаторов	Активизация нейротрансмиссии	
Аденозин	Активизация пластических свойств пуриновых и пиримидиновых оснований	Синтез нуклеиновых кислот, захват свободных радикалов	
Гипоксантин трансфераза	Повышение ферментативной активности	Увеличение продукции АТФ	

В настоящее время препаратами выбора при лечении деменции являются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятор NMDA-рецепторов (мемантин). Актовегин широко применяется как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции для уменьшения выраженности процессов гипоксии и ишемии. Несомненно, что лечение деменции основывается на обязательной коррекции сосудистых факторов риска (адекватная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, назначение антитромбоцитарных средств пациентам с ишемическим инсультом в анамнезе, не прямых антикоагулянтов при риске кардиальной эмболии, контроль гликемии при сахарном диабете).

В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества применения какого-либо препарата, влияющего на когнитивные функции, при умеренных когнитивных расстройствах. Как и при деменции, ведение больных основывается на коррекции факторов риска сосудистого поражения головного мозга.

Актовегин широко используется при когнитивных расстройствах различной степени выраженности. Так, B. Saletu и соавт. при внутривенном применении актовегина у пациентов с возрастным снижением памяти уже через 14 дней обнаружили достоверное улучшение памяти, внимания и мышления по сравнению с группой плацебоконтроля [4]. W.M. Negtmann и соавт. у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией использовали актовегин внутривенно в течение 4 нед [5]. В группе актовегина достоверно по сравнению с плацебо улучшились когнитивные процессы (сбор и обработка информации) и общее самочувствие, отмечались уменьшение выраженности симптомов деменции и снижение потребности в уходе.

Имеются данные об эффективности при когнитивных расстройствах и таблетированной формы актовегина. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациентам старше 60 лет с легкой и средней степенью тяжести психоорганического синдрома назначали актовегин по 400 мг 3 раза в день или плацебо в течение 8 нед [6]. Установлено, что актовегин достоверно более выраженно по сравнению с плацебо увеличивает скорость когнитивных процессов у больных с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней степени тяжести.

W. Jansen и G.W. Bruesckner у пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией изучали действие различных доз таблетированной формы актовегина [7]. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: актовегин по 3 таблетки 3 раза в день (40 больных); по 2 таблетки

3 раза в день (40 больных); плацебо по 3 таблетки 3 раза в день (20 пациентов) и плацебо по 2 таблетки 3 раза в день (20 пациентов). Продолжительность терапии составила 12 нед. Результаты исследования продемонстрировали, что оба режима дозирования актовегина не отличались по эффективности и в достоверно большей степени, чем плацебо, улучшали мышление и внимание у пожилых больных.

По данным нейропсихологического тестирования, актовегин улучшает когнитивные функции, что сопровождается нормализацией электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала — 300. Даже при однократном введении препарата на ЭЭГ наблюдается улучшение показателей функциональной активности головного мозга [4, 8].

Представляет интерес использование актовегина, способствующего утилизации глюкозы, для лечения когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 с диабетической энцефалопатией. У 60 больных СД типа 2 с когнитивными нарушениями различной степени выраженности внутривенное введение актовегина в дозе 400 мг в течение 3 нед привело к улучшению показателя по краткой шкале оценки психического статуса ($25,50 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$), причем в наибольшей степени улучшалась память [9]. В.В. Захаров и В.Б. Сосина исследовали эффективность перорального применения актовегина в дозе 1200 мг в течение 3 мес у пожилых пациентов с сахарным диабетом типа 2 [10]. Отмечено улучшение когнитивных функций (нейродинамической и регуляторной составляющих), слухоречевой памяти и зрительно-пространственной координации.

Для профилактики деменции у больных с нарушением когнитивных функций обычно применяют актовегин в дозе 200–400 мг 3 раза в день в течение 1,5–2 мес. При сосудистой деменции лечение традиционно начинают с внутривенного введения 400–1000 мг препарата в течение 10–14 дней, после чего переходят на пероральный прием в течение 1,5–2 мес. Целесообразнее начинать лечение с внутривенного введения актовегина, так как оно приводит к более выраженному и быстрому эффекту.

Оксидативный стресс — один из основных механизмов повреждения клеток при ишемическом инсульте. Развитие его возможно как при недостатке, так и избытке кислорода, ишемия оказывает повреждающее действие на антиоксидантные системы, приводя к образованию активных форм кислорода. Оксидативный стресс развивается уже в первые часы ишемии, а спонтанная или индуцированная реперфузия вызывает вторую волну повреждения головного

NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Препараты зарегистрированы МЗ РФ.

ИРБ/гем/10536

Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**
по 250–500 мл 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней, не менее 3 недель
- **Реабилитационный период:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель
- **Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: + 7 (495) 502 16 25

мозга. Эти механизмы инициируют глутаматную эксайтотоксичность, накопление ионов кальция, некроз и апоптоз клеток головного мозга, о чем свидетельствует исследование эффективности актовегина у больных инсультом.

Изучение эффективности актовегина в остром периоде инсульта в дозе 1000–2000 мг/сут, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания, показало, что применение препарата в ранние сроки (до 6 ч) после развития инсульта позволяло в 2 раза уменьшить летальность по сравнению с более поздним его назначением (более 1 сут) [11–13]. Результаты этих исследований, а также вероятная польза применения актовегина с патофизиологической точки зрения позволили авторам рекомендовать использование препарата в остром периоде инсульта. Однако в настоящее время нет двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований применения актовегина в остром периоде инсульта.

Имеются отдельные работы, в которых указывается на эффективность актовегина при острой черепно-мозговой травме. Н. Михайлович и Дж. Хак отметили эффективность и безопасность препарата у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой [14]. На фоне лечения актовегином наблюдалось улучшение показателей сознания, при этом ни в одном случае не развились побочных эффектов в виде беспокойства, возбуждения и др.

Имеются данные об эффективности актовегина при заболеваниях периферической нервной системы с ишемическим компонентом (мононевропатии, полиневропатии, радикулопатии). В.В. Шмырев и соавт. изучали эффективность актовегина, ксефокама и индометацина у пожилых больных с дискогенными радикулопатиями и интенсивным болевым синдромом [15]. Установлено, что применение актовегина сопровождалось более быстрым регрессом болевого синдрома, чем использование только ксефокама или индометацина. Длительное наблюдение показало, что у пациентов, получавших актовегин в комбинированной терапии, значительно реже (в среднем на 43%) возникала необходимость в повторной госпитализации в связи с рецидивом болевого синдрома. Неврологический дефицит был менее выраженным у пациентов, получавших актовегин, чем у принимавших только ксефокам или индометацин. Авторы делают вывод, что включение актовегина в комплексную терапию у пожилых больных с дискогенной радикулопатией приводило к более быстрому купированию болевого синдрома и регрессу неврологических нарушений, а также уменьшению частоты повторных обострений. При радикулопатиях показано внутримышечное или внутривенное введение 160–400 мг препарата в течение 10–15 дней с последующим переходом при необходимости на применение препарата внутрь. Возможно применение актовегина совместно с анестетиком при проведении лечебных блокад.

В нескольких исследованиях отмечена эффективность актовегина при диабетическом поражении периферических

нервов — дистальной симметричной сенсорно-моторной диабетической полиневропатии (ДПН) [16–18].

Так, в исследовании W. Jansen и E. Beck 35 больных с ДПН получали плацебо и 35 — актовегин в дозе 600 мг 3 раза в сутки в течение 24 нед [18]. Оценивали клинические характеристики полиневропатии (сухожильные рефлексы, поверхностная и глубокая чувствительность, интенсивность болевого синдрома) и электромиографические показатели функции периферических нервов (скорость распространения возбуждения), а также расстояние, которое больные могли пройти без боли. У большинства пациентов, леченных актовегином, отмечено улучшение изучаемых показателей через 8 нед лечения, максимальный эффект наблюдался через 16 нед. По сравнению с группой плацебо установлено достоверное увеличение расстояния, которое пациент мог пройти без боли, улучшение сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности. В группе актовегина установлено достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по сравнению с таковым в группе плацебо.

В.А. Яворская и соавт. в течение 20 дней применяли актовегин у 24 больных СД типов 1 и 2 с ДПН [17]. В результате лечения отмечены уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличение силы мышц.

В другом исследовании изучалась эффективность внутривенной терапии актовегином у 30 больных СД типа 2 [16]. Показано, что лечение актовегином, уменьшая выраженность оксидативного стресса и улучшая состояние системы микроциркуляции, приводило к уменьшению клинических проявлений ДПН, что подтверждается улучшением объективных показателей функционального состояния периферических нервов (по данным электронейромиографии и количественного сенсорного тестирования).

В 2008 г. завершено двойное слепое многоцентровое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости актовегина у 569 больных с ДПН. Исследование подтвердило высокую эффективность актовегина у этой тяжелой категории пациентов. Основным критерием эффективности препарата (первичная конечная точка исследования) была положительная невропатическая симптоматика, которую оценивали по шкале TSS. Отмечено достоверное уменьшение как общей суммы баллов по шкале TSS, так и баллов по отдельным симптомам ДПН (боль, жжение). Подтверждено достоверное снижение порогов вибрационной чувствительности при исследовании на биотензиометре. Помимо высокой клинической эффективности актовегин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, сравнимую с таковой плацебо.

Таким образом, актовегин представляет большой интерес для неврологической практики как средство терапии заболеваний, патогенез которых связан с гипоксией, ишемией и оксидативным стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические механизмы действия современных нейротропиков природного происхождения (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). Актовегин. Новые аспекты
2. Obermaier-Kuser B., Muchibacher Ch., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose transport regulation. *Biochem J* 1989;261:699–705.
3. Нордвик Б. Механизм действия и клинического применения. М., 2002.
4. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in age-associated memory impairment after acute and

2-week infusion with the impairment after acute and 2-week infusion with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiol* 1990;91:24:135–48.

5. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primär degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Z Geriatrie* 1992;5:46–55.

6. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1991;4(4):209–20.

7. Jansen W., Brueckner G.W. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *РМЖ* 2002;10(12–13):543–7.

8. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled

study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neurophychobiol* 1990–91;24:49–56.

9. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *РМЖ* 2006;9:698–703.

10. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврологич журн* 2008;5:39–43.

11. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов. Сб. научно-практических статей «Актовегин в неврологии». М., 2002;152–64.

12. Федин А.И., Румянцев С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Лечение нервных болезней 2001;2:7–12.

13. Федин А.И., Румянцев С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. М.,

2004; 160–251.

14. Михалович Н., Хак Дж. Антигипоксанты в неотложной терапии черепно-мозговых травм. *РМЖ* 2004;10:621–5.

15. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых. Лечение нервных болезней 2002;1:37–9.

16. Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *РМЖ* 2005;6:302–4.

17. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005;27–30.

18. Jansen W., Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005;11–20.

А.Е. Каратеев

НИИР РАМН, Москва

Терапевтический потенциал эторикоксиба

ETORICOXIB: THERAPEUTIC POTENTIAL

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the therapeutic properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), among them there is etoricoxib, the most selective current COX-2 inhibitor that may be successfully used for both acute analgesia and the treatment of chronic pain in patients with dorsopathies. The important advantages of the drug are its easiness-to-use (once-daily dosing), a wide range of effective doses (from 30 to 120 mg/day), lower risk of gastrointestinal events, liver damage, and skin and respiratory reactions as compared with nonselective NSAIDs, which make etoricoxib an appropriate treatment option if relevant risk factors are present.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib.

Andrei Evgeniyevich Karateev: dekar@inbox.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не относятся к числу специфических средств, используемых для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы. Тем не менее они хорошо известны неврологам и занимают важное место в их терапевтическом арсенале — прежде всего как надежный и удобный инструмент симптоматического лечения дорсопатий. Эта патология весьма распространена: неспецифическая боль в области туловища и/или конечностей, связанная с дегенеративным поражением позвоночника и имеющая острый или хронический характер, является одной из наиболее частых причин обращения к неврологам. Эффективная коррекция основных клинических проявлений дорсопатии относится к числу повседневных задач, которые приходится решать врачам этой специальности [1–3].

Разумеется, НПВП не рассматриваются как единственное средство для лечения дорсопатии. Современная концепция купирования боли, особенно хронической, — гибкая многокомпонентная терапия, направленная на различные звенья патогенеза, включающая использование НПВП, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков, миорелаксантов и др. Отдельная и сложная тема — своевременная диагностика и адекватная специфическая терапия нейропатической составляющей хронической боли (НПВП при этом, как известно, малоэффективны) [1–5]. Но НПВП, несомненно, являются наиболее популярным и удобным средством, используемым в начале эмпирической терапии при этом страдании.

Развитие острой и хронической боли при дорсопатиях связано с различными механизмами: повреждением связоч-