

АКТОВЕГИН И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕМЕНЦИЕЙ

Уважаемые читатели!

В последнее время в ряде статей, публикуемых в прессе общего характера (немедицинские издания), встречается информация о том, что в странах, где используется Актовегин, заболеваемость деменцией выше, чем в странах, где Актовегин не применяется. Авторы ссылаются на исследования из Кокрановской библиотеки. Мы с вами понимаем, что информация, касающаяся вопросов медицины, публикуемая на страницах немедицинских изданий, нередко достаточно искажена. Тем не менее мы не можем не обращать внимания на подобные публикации, поскольку их читают пациенты, которые впоследствии приходят с вопросами к своим врачам. В связи с этим мы решили обсудить вопросы взаимосвязи применения Актовегина и развития деменции с одним из ведущих специалистов-неврологов — заведующей отделом сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», членом-корреспондентом Национальной академии медицинских наук Украины, д.м.н., профессором Светланой Михайловной КУЗНЕЦОВОЙ.

— **Уважаемая Светлана Михайловна, как вы прокомментируете данную информацию? Действительно ли Актовегин может провоцировать развитие деменции?**

— Спасибо за этот очень интересный вопрос! Британский эпидемиолог Арчибалд Кокран (Archie Cochrane) в 1972 г. писал: «Очень стыдно, что медики до сих пор не создали системы аналитического обобщения всех актуальных рандомизированных клинических исследований по всем дисциплинам и специальностям с периодическим обновлением обзоров». Благодаря созданному Арчибалдом Кокраном международному общественному объединению высококвалифицированных врачей — Кокрановскому сотрудничеству (The Cochrane Collaboration) сегодня в распоряжении врачей имеется обширная библиотека контролируемых клинических исследований и специализированных обзоров.

Давайте начнем с того, что проведем собственное небольшое исследование. Это может сделать любой желающий. На сайте Кокрановского сотрудничества (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) в строке поиска введем слова «Actovegin» и «dementia». Из 40 статей и 2 систематических обзоров, посвященных эффектам лекарственного средства Актовегин, семь исследуют его эффективность при деменции. Ни одна из найденных в Кокрановской библиотеке публикаций не содержит информации о том, что препарат, исследующийся и широко применяемый для лечения ряда неврологических заболеваний, в том числе и деменции, может сам как-либо образом повышать частоту развития этого серьезного недуга.

Для большей объективности проведем поиск также на сайте Национальной медицинской библиотеки США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=actovegin+dementia>). Схожий результат. Мы находим 8 публикаций, посвященных эффективности Актовегина при деменции, и, как и следовало ожидать, ни одной, в которой бы утверждалось, что использование Актовегина может вызывать деменцию либо увеличивать риск ее развития.

Два обнаруженных нами систематических обзора, проведенных экспертами Кокрановского сотрудничества, в которых Актовегин, кстати сказать, продемонстрировал обнадеживающие результаты, были посвящены терапии спортивной травмы [13] и профилактике осложнений химиотерапии при назофарингеальной карциноме [16]. Оба этих показания на сегодняшний день не зарегистрированы в Украине.

Таким образом, не существует исследований и, соответственно, обзоров, в которых бы утверждалось, что применение Актовегина может повышать риск развития деменции или каких-либо других патологических состояний. Распространение такой ничем не подкрепленной информации свидетельствует о некомпетентности тех, кто ее распространяет.

Для демонстрации полной несостоятельности информации об отрицательном влиянии Актовегина на мнестические процессы и объективизации представлений о механизмах действия Актовегина и показаний к его применению, в частности, для коррекции когнитивных функций предлагаю рассмотреть ряд авторитетных клинических исследований.

— **Расскажите, пожалуйста, о них более подробно.**

— Во-первых, Актовегин представляет собой депротенинизированный ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологических субстанций. Наличие большого количества биоактивных компонентов обуславливает способность Актовегина оказывать влияние на разнообразные биохимические процессы, а также его плейотропный, нейропротективный и метаболический эффекты [12]. Известно, что применение Актовегина способствует увеличению количества нейронов и синаптических контактов; также экспериментально доказано дозозависимое влияние Актовегина на уменьшение выраженности апоптоза [5]. Недавние исследования показали, что Актовегин *in vitro* активирует экспрессию фактора транскрипции NF-kB, который, как полагают, обладает нейропротективными свойствами [12]. Модуляцией каскада NF-kB могут, в частности, объясняться нейропротективный и антиапоптотический эффекты препарата. Кроме того, метаболические эффекты Актовегина, среди которых улучшение захвата и утилизации кислорода, а также повышение утилизации глюкозы [9, 11, 14], способствуют усилению энергетического метаболизма клеток головного мозга.

Показания к применению Актовегина в клинической практике разнообразны и включают ишемический инсульт и черепно-мозговую травму, заболевания, обусловленные нарушением артериального и венозного кровотока, диабетическую полинейропатию [2]. Показана клиническая эффективность и хорошая переносимость Актовегина у больных деменцией смешанного генеза. Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, внутривенное применение Актовегина в течение 4 недель у 60 пациентов с деменцией легкой и умеренной степени (синдром органического поражения мозга) привело к значительно более выраженному улучшению когнитивных функций, оцениваемых на основании гериатрической шкалы клинической оценки Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale), по сравнению с плацебо [10]. 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 балла. Данное различие также было статистически достоверным между группами ($p < 0,01$). Сходным образом у 200 пациентов с деменцией легкой и средней степени тяжести на фоне перорального приема Актовегина отмечено значительно более выраженное улучшение показателей краткого теста уровня когнитивного функционирования (Syndrome Kurztest) и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale) по сравнению с плацебо [8, 15]. Эффективность Актовегина в отношении когнитивных функций (краткий тест уровня когнитивного функционирования, Syndrome Kurztest, и шкала

общего клинического впечатления, Clinical Global Impression Scale) продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди 120 пациентов, 77 из которых был поставлен диагноз сосудистой деменции [7].

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 первом исследовании 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 пираретамом ($n = 11$) [3].

Систематизированный обзор рандомизированных клинических исследований эффективности Актовегина при деменции и анализ результатов исследований с использованием показателя NNT, проведенный экспертом в вопросах доказательной медицины J. Donoghue (Liverpool John Moores University, UK), подтвердил эффективность Актовегина при легкой и умеренной деменции [4]. Несомненно, необходимо проведение дальнейших исследований для определения, насколько устойчивы достигнутые позитивные эффекты в отдаленном периоде.

Положительный эффект Актовегина установлен и у больных сахарным диабетом. В исследовании, включавшем 60 больных сахарным диабетом 2-го типа с когнитивными нарушениями различной степени выраженности, внутривенное введение Актовегина в дозе 400 мг в сутки в течение 3 недель привело к увеличению суммы баллов по шкале MMSE ($25,5 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$), причем в наибольшей степени улучшалась память. Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции у больных сахарным диабетом 2-го типа с синдромом умеренных когнитивных нарушений, обеспечивая повышение общей активности и улучшение социальной адаптации [1].

В настоящее время продолжается многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями — ARTEMIDA [6]. В этом исследовании принимают участие несколько ведущих неврологических клиник. На сегодняшний день в исследование включено более 500 пациентов. Первые результаты ожидаются в 2015 году.

Таким образом, с полной ответственностью могу заявить, что применение препарата Актовегин не только не увеличивает риск развития когнитивных нарушений, а наоборот, показано при метаболических и сосудистых нарушениях со стороны центральной нервной системы, что подтверждено значительным количеством авторитетных клинических исследований высокого уровня доказательности.

Список литературы

1. Строчков И.А., Федорова О.С., Фокина А.С., Головачева В.А. Актювегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета // *Неврозные болезни*. — 2012. — 3. — С. 21-27.
2. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med. Wochenschr.* — 2011. — 161. — P. 80-88.
3. Derev'yannykh E.A., Bel'skaya G.N., Knoll E.A. et al. Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke // *Neurosci Behav. Physiol.* — 2008. — 38. — P. 873-875.
4. Donoghue J. Актювегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT // *Клин. фармакол. тер.* — 2013. — 22(4). — С. 70-75.
5. 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. — 13. — P. 266-274.
6. Guekht et al. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra.* — 2013. — 3. — P. 459-467.
7. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia // *Z. Geriatrie.* — 1992. — 5. — P. 46-55.
8. Herrmann W.M., Stephan K. & Kuntz G. Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome. — 1993; *Data on file.*
9. Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // *Arzneimittelforschung.* — 1996. — 46. — P. 269-272.
10. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E., Schweizer A., Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // *Pharmacopsychiatry.* — 1995. — 28(4). — P. 125-133.
11. Kuninaka T., Senga Y., Senga H. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // *J. Cell. Physiol.* — 1991. — 146. — P. 148-155.
12. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — 322. — P. 222-227.
13. McLauchlan G., Handoll H.H.G. Interventions for treating acute and chronic Achilles tendinitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* — 2001. — Issue 2. Art. No.: CD000232. DOI: 10.1002/14651858.CD000232.
14. Obermaier-Kusser B., Muhlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation: inositol phosphate oligosaccharides regulate glucose-carrier activity // *Biochem. J.* — 1989. — 261. — P. 699-705.
15. Skoog I., Korczyn A.D., Guekht A. Neuroprotection in vascular dementia: a future path // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — 322. — P. 232-236.
16. Worthington H.V., Clarkson J.E., Bryan G., Furness S., Glenny A.M., Littlewood A., McCabe M.G., Meyer S., Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2011. — Issue 4. — Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5.

Беседовала Наталия КУПРИНЕНКО ■