

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АКТОВЕГИНА: КОММЕНТАРИЙ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА



Мы продолжаем серию публикаций, посвященных различным аспектам препарата Актовегин. Врачам-клиницистам Актовегин хорошо известен как универсальный антигипоксикант и нейропротектор. Однако существует мнение, что механизм действия Актовегина изучен недостаточно или непонятен. Прокомментировать, насколько это соответствует действительности, мы попросили одного из ведущих специалистов Украины в области клинической фармакологии, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики Днепропетровской медицинской академии д.м.н., профессора Виталия Иосифовича Мамчура.

— Уважаемый Виталий Иосифович, расскажите, пожалуйста, действительно ли биологическое происхождение Актовегина обуславливает сложности в изучении его механизма действия?

— Вы затронули очень важный вопрос. Понимание механизма действия препарата играет ключевую роль при подборе врачом схемы лечения для каждого конкретного пациента. Актовегин представляет собой ультрафильтрат из крови телят, в котором было выделено более 200 физиологически активных компонентов. Среди них — пептиды, аминокислоты, олигосахариды, эйкозаноиды и др. Такой состав обуславливает значительные сложности при определении механизма действия препарата в целом. Несмотря на то, что точный механизм действия еще не полностью изучен, уже сейчас в доклинических исследованиях установлен ряд эффектов, таких как инсулиноподобная активность, стимуляция утилизации кислорода клеткой, нейропротективные свойства [3]. Данные ряда исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что заявленные клинические эффекты препарата Актовегин опосредуются сложными мультимодальными механизмами, в частности метаболическими, вазоактивными и нейропротективными.

— Не могли бы вы подробнее остановиться на доказательности некоторых из них?

— Да, конечно. Давайте начнем с обсуждения метаболических эффектов. При заболеваниях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, развивается

дефицит кислорода и глюкозы, что приводит к нарушению синтеза аденозинтрифосфата и снижению энергетических запасов клеток. Экспериментальные исследования показали, что Актовегин повышает захват и утилизацию кислорода и, как следствие, улучшает энергетический метаболизм и устойчивость клеток к гипоксии [1–3, 7]. Кроме того, Актовегин активирует переносчики глюкозы GLUT1 и GLUT4, что, например, при цереброваскулярных заболеваниях может приводить к улучшению транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер [7]. Наличие такого механизма было подтверждено и в клиническом исследовании D. Ziegler и соавт. (2009), в котором назначение Актовегина у пациентов с полинейропатией на фоне сахарного диабета 2-го типа достоверно приводило к снижению уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с плацебо [8].

Кроме того, в последнее время было проведено несколько исследований, посвященных изучению нейропротекторного действия Актовегина и его способности повышать выживаемость нейронов. Одним из таких является исследование *in vitro*, проведенное на культивируемых первичных нейронах гиппокампа крыс, которое продемонстрировало нейропротекторные и регенеративные свойства препарата Актовегин [4]. Обычно количество культивируемых нейронов резко снижается в результате апоптоза. Однако после 10 дней в культуре при оптимальных условиях было отмечено актовегин-дозозависимое увеличение числа жизне-

способных нейронов (в 2,4 раза больше в сравнении с контролем) (рис. 1).

Аналогичные эффекты наблюдаются в периферической нервной системе крыс с тяжелыми симптомами диабетической нейропатии [5]. Введение Актовегина в дозе, эквивалентной клинической дозировке для человека, привело к снижению дегенерации периферических нейронов, вызванной диабетом. В конце исследования Актовегин увеличивал плотность внутриэпидермальных нервных волокон (ПВНВ) на 32 % (рис. 2) и восстанавливал сниженную скорость проведения нервного импульса в чувствительном волокне до 91 % (рис. 3).

В доклинических исследованиях также было продемонстрировано, что под действием препарата Актовегин

снижается интенсивность апоптоза [6]. Данный эффект являлся дозозависимым (рис. 4).

Влияние препарата Актовегин на оксидативный стресс. В результате исследований было отмечено значительное уменьшение количества активных форм кислорода (АФК), а следовательно, и влияния оксидативного стресса в среде, содержащей Актовегин (рис. 5) [4].

В настоящее время проводятся исследования влияния препарата Актовегин на микроциркуляцию. Некоторые из этих работ уже опубликованы [9].

Ниже представлен далеко не полный перечень эффектов препарата Актовегин, установленных в доклинических исследованиях.

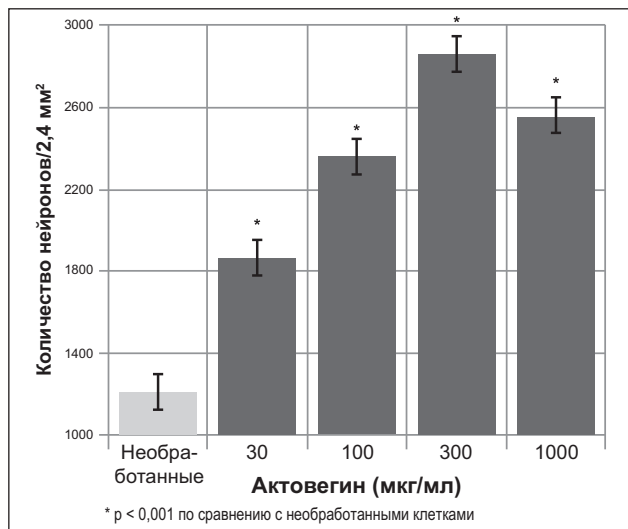


Рисунок 1. Увеличение дозы Актовегина значительно повышает число выживших нейронов у крыс [4]

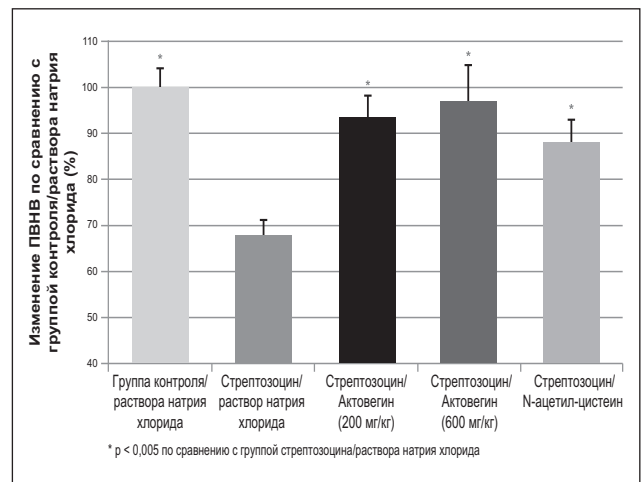


Рисунок 2. Актовегин значительно повышает плотность внутриэпидермальных нервных волокон in vivo по сравнению с контрольной группой [5]

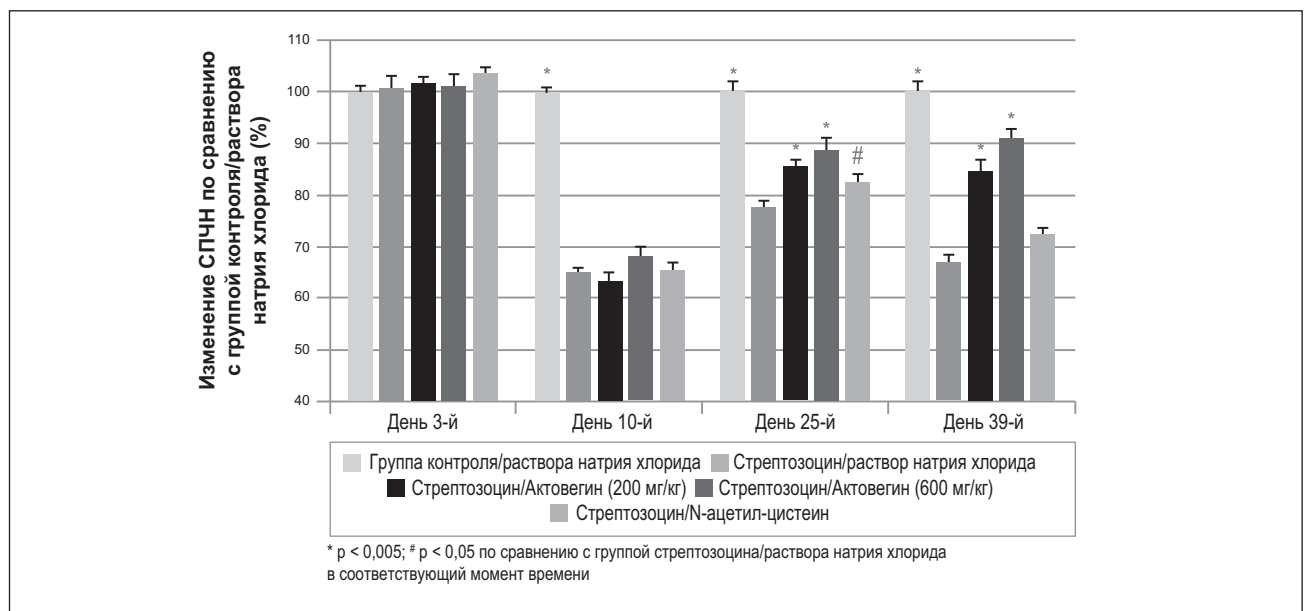


Рисунок 3. Актовегин восстанавливает скорость проводимости по чувствительному нерву (СПЧН) in vivo по сравнению с контрольной группой [5]

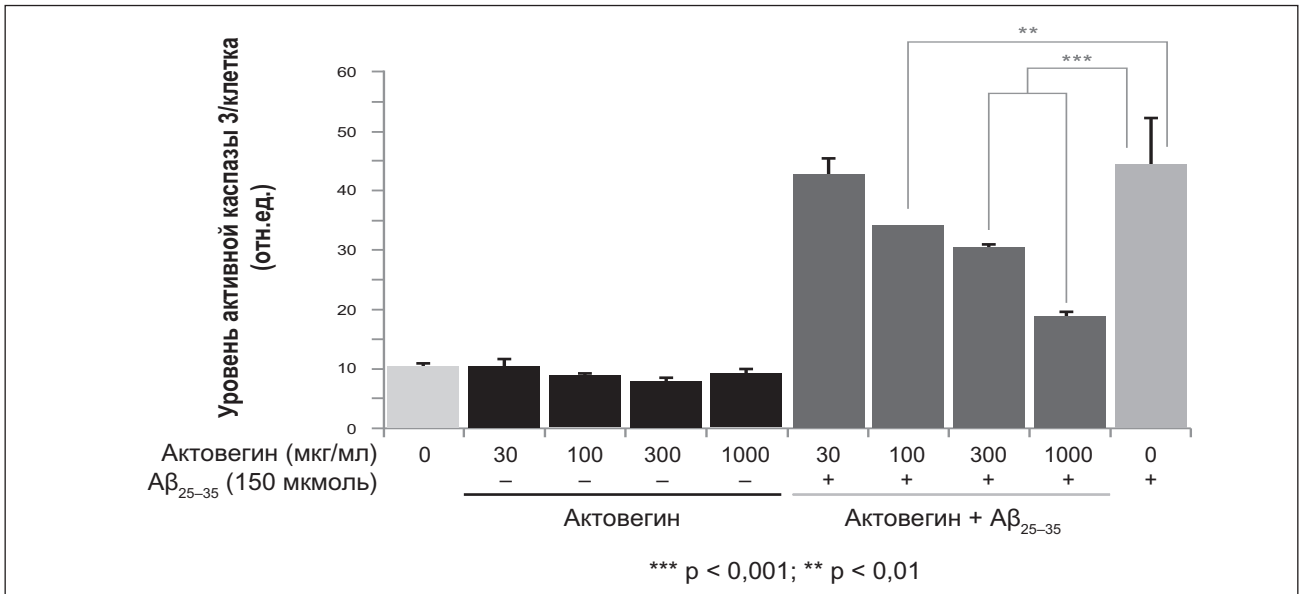


Рисунок 4. В присутствии бета-амилоида 25-35 (индуктор апоптоза) Актовегин дозозависимо снижает уровень апоптоза по сравнению с необработанными клетками [4]

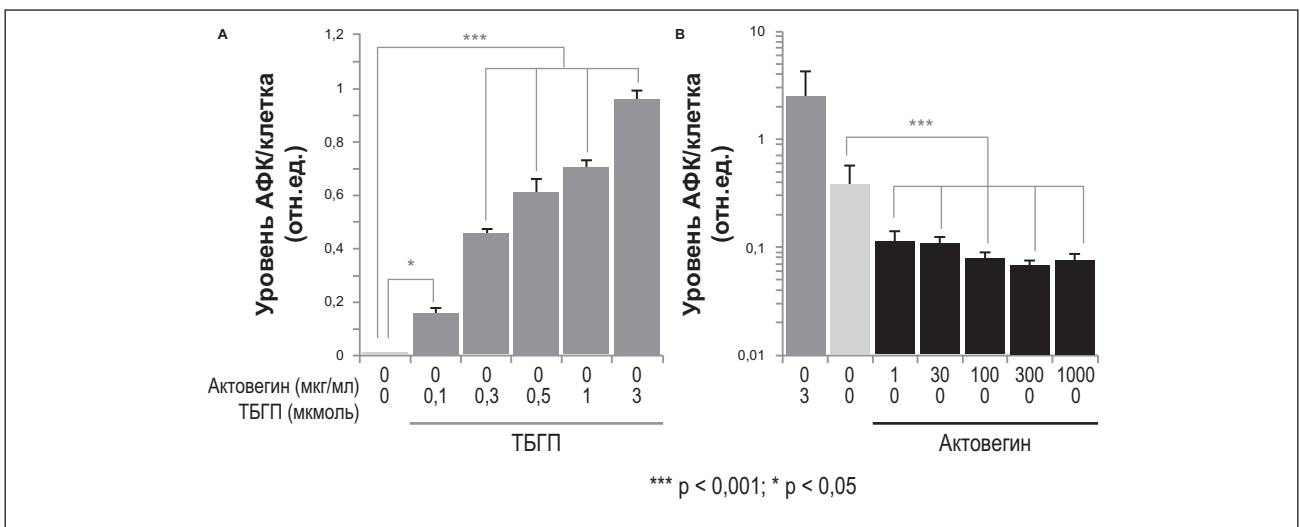


Рисунок 5. Третичный бутилгидропероксид (ТБГП) способствует развитию окислительного стресса в клетках (А), дозозависимо увеличивая количество активных форм кислорода. Актовегин ослабляет проявления окислительного стресса по сравнению с контрольной группой, которая не подвергалась воздействию ТБГП (В) [4]

— Актовегин обладает комплексным плеiotропным механизмом действия с метаболическими, нейропротекторными и вазоактивными эффектами.

— Метаболическая активность заключается в активации переносчиков глюкозы, а также в повышении утилизации кислорода, что приводит к улучшению энергетического состояния клетки.

— Нейропротекторная активность проявляется в уменьшении апоптоза и снижении патологического воздействия окислительного стресса.

— Эффекты в отношении микроциркуляции включают улучшение капиллярного кровотока и метаболической активности эндотелия микрососудов.

Таким образом, метаболические и нейропротекторные эффекты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждаются результатами проведенных ранее клинических исследований и показывают, что Актовегин обладает значительным потенциалом для лечения заболеваний, сопровождающихся ишемией и гипоксией, в частности нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы

1. Kunitaka T., Senga Y., Senga H. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // J. of Cell. Physiol. — 1991. — № 146. — P. 148-155.

2. Bachmann W., Forster H., Mehnert H. *Experimental studies in animals on the effect of a protein-free blood extract on the metabolism of glucose* // *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. — 1968. — № 18. — P. 1023-1027.
3. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. *Actovegin(R): a biological drug for more than 5 decades* // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2011. — № 161. — P. 80-88.
4. 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.
5. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelison E. et al. *Treatment with Actovegin(R) improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2012. — № 120. — P. 132-138.
6. Kubo T., Nishimura S., Kumagai Y. et al. *In vivo conversion of racemized beta-amyloid ([D-Ser 26]A beta 1-40) to truncated and toxic fragments ([D-Ser 26]A beta 25-35/40) and fragment presence in the brains of Alzheimer's patients* // *J. Neurosci. Res.* — 2002. — № 70. — P. 474-483.
7. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsbarger H. et al. *Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action* // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — № 322. — P. 222-7.
8. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. *Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin® in Type 2 diabetic patients* // *Diabetes Care.* — 2009. — № 32. — P. 1479-84.
9. Fedorovich A.A. *Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin* // *Microvasc. Res.* — 2012. — № 84. — P. 86-93.

Беседовала
Наталія Купріненко ■