

являются отсутствие доступности в ранней диагностике этого синдрома. Требуется повсеместно внедрять проведение тканевой доплерографии для оценки диастолической функции левого желудочка и применять в практическом здравоохранении определение мозгового натрийуретического пептида. Другая проблема — в отсутствии разработанных подходов к лечению диастолической ХСН: несмотря на широкий спектр препаратов, потенциально эффективных для терапии таких больных, ни один из них не может быть признан идеальным.

Выводы

1. Основной причиной хронической сердечной недостаточности является ИБС. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью ФК III–IV по NYHA частота систолической дисфункции левого желудочка составила 60 %, частота хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса — 40 %.

2. В группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса преобладают женщины, люди более пожилого возраста, имеющие достоверно более высокий индекс массы тела, страдающие сахарным диабетом, полифакторной анемией. Систоличе-

ской дисфункцией чаще болеют мужчины, перенесшие инфаркт миокарда, страдающие ХОБЛ.

3. Средние уровни креатинина и холестерина достоверно выше, а уровень гемоглобина достоверно ниже у пациентов с сохраненной систолической функцией. Средний уровень С-реактивного протеина достоверно выше у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

4. Терапия хронической сердечной недостаточности в реальной практике далека от оптимальной, что ведет к резкому ухудшению прогноза жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Mosterd, A.* Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // *Heart*. — 2007. — Vol. 93. — P. 1137–1146.
2. *Воронков, Л. Г.* Снижение риска смертности и регоспитализаций с хронической сердечной недостаточностью: достаточно ли средств для достижения цели / Л. Г. Воронков // *Здоровье Украины*. — 2008. — № 4. — С. 31.
3. *Owan, T. E.* Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges // *N Engl J Med*. — 2006. — № 7. — P. 251–259.
4. *Bratia, R. S.* Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study / R. S. Bratia, J. V. Tu, D. S. Lee // *N Engl J Med*. — 2006. — № 7. — P. 260–269.
5. *Levy, W. C.* The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W. C. Levy, D. Mozaffarian, D. T. Linker // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1424–1433.

Поступила 12.03.2012

УДК 616-005.4–616-08–614.876

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТОВЕГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИБС

Н. Б. Кривелевич, А. Н. Цуканов, В. А. Шилова, Е. П. Науменко, О. В. Курс
**Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

Цель. Определение клинической эффективности препарата «Актовегин», включенного в комплексную терапию больных ИБС.

Материалы и методы. В исследование включались лица, имеющие ишемическую болезнь сердца — стабильную стенокардию I–III функциональных классов (хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и/или постинфарктный кардиосклероз), в возрасте 30–60 лет. Средний возраст на момент обследования 55,03±0,53 года. Обследовано 243 пациента, в том числе пролечено актовегином 216 больных. Обработка статистических данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ «Statistica», 6,0 (StatSoft, USA).

Результаты. Обращает на себя внимание более раннее начало стабилизации стенокардии, сравнительно большая степень реадaptации к физическим нагрузкам, увеличение фракции выброса (ФВ) у лиц, пролеченных актовегином. При анализе биохимических показателей крови выяснилось, что после лечения этим препаратом статистически значимо снизился общий холестерин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности.

Заключение. Актовегин в комплексной терапии пациентов с ИБС усиливает контрактильную способность сердечной мышцы, оказывает положительное влияние на насосную функцию сердца. Обладая антигипоксическим, инсулиноподобным, цитопротективным и репаративными эффектами, он корректирует тканевой метаболизм, тем самым улучшает биохимические показатели крови у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, ишемическая болезнь сердца, лечение, актовегин, критерии эффективности.

CLINICAL EFFICACY OF ACTOVEGIN IN COMPLEX THERAPY OF CORONARARY HEART DISEASE

N. B. Krivelevich, A. N. Tsukanov, V. A. Shilova, E. P. Naumenko, O. V. Kurs
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Objective. To determine clinical efficacy of the preparation «Actovegin», included in the complex therapy of patients with CHD.

Material and methods. The research included patients aged from 30 to 60 with ischemic heart disease, i.e. stable stenocardia of I–III functional classes (chronic heart insufficiency of I–III functional classes according to NYHA classification and/or portinfarction cardiosclerosis). The average age at the moment of the examination was $55,03 \pm 0,53$. A total of 243 patients were examined, and of them, 216 patients were treated with actovegin. The statistic data were processed with the use of the standard set of statistic programs «Statistica», 6,0 (StatSoft, USA).

Results. An earlier stabilization of stenocardia and relatively greater level of readaptation to physical activities as well as decrease of ejection fraction (EF) were observed in the patients treated with actovegin. The analysis of the biochemical blood values revealed that the treatment with this preparation led to a significant decrease in cholesterol, low- and very low-density lipoproteids.

Conclusion. Actovegin in the complex therapy of patients with CHD stimulates contractile ability of cardiac muscle, has a positive effect on cardiac pumping function. Possessing an antihypoxic, insulin-like, cytoprotective and reparative effects, it corrects tissue metabolism, at the same time improving the biochemical blood values in the patients with CHD.

Key words: diseases of blood circulation system, ischemic heart disease, treatment, actovegin, efficacy criteria.

Введение

В последние годы число пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растет. С одной стороны, это связано с увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, улучшением диагностики, возрастанием количества вскрытий и совершенствованием медицинской статистики. С другой стороны, увеличение заболеваемости отмечено у лиц среднего и молодого возраста, занятых активной работой: это — менеджеры, руководители предприятий, директора компаний, сотрудники финансовой среды, руководители силовых ведомств. Такое заболевание связано с повышением психоэмоциональных стрессов у данной категории людей, что приводит к нарушению процессов атерогенеза, дисбалансу липидного и углеводного обмена, изменению иммунного статуса, нарушению процессов микроциркуляции, что способствует нарушению коронарного кровообращения и развитию ишемической болезни сердца, стенокардии и инфаркту миокарда [1]. В Республике Беларусь одно из первых мест в структуре смертности и инвалидности населения занимают болезни системы кровообращения (БСК). Общая заболеваемость БСК в 2009 г. составила 2934,8 на 10 тыс. населения, тогда как в 2008 г. — 2765,4 на 10 тысяч населения. В структуре болезней системы кровообращения отмечается рост уровня ишемической болезни сердца и цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Общая заболеваемость ИБС в 2009 г. составила 1215,9 на 10 тыс. взрослого населения. Смертность от БСК по Республике Беларусь у трудоспособного населения составила 167,5 в 2009 г. (164,9 в 2008 г.), в 2010 г. — 168,9 на 100 тыс. населения. Несмотря на то, что смертность от БСК в Беларуси ниже, чем в странах СНГ, в 2010 г. наблюдалось уменьшение ее доли в общей структуре смертности — от 54,1 % в 2009 г. до 53,8 % в 2010 г.

В связи с этим поиск новых способов лечения ИБС является актуальной задачей в кардиологии. Одно из направлений современной кардиологии — это применение препаратов,

способных улучшить микроциркуляцию, нормализовать клеточный метаболизм и стабилизировать мембраны клеток, повреждающихся в условиях хронической гипоксии. Широко применяемый уже более 35 лет и хорошо зарекомендовавший себя в различных областях медицины препарат «Актовегин» (фармацевтической компании «Никомед») завоевал прочные позиции в кардиологии. Особенно интересны исследования, направленные на изучение актовегина как мощного антиоксиданта [2, 3]. Было показано, что актовегин обладает значимой супероксиддисмутазной активностью, блокирует активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, имеющих место при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемического и геморрагического инсультов, острых нарушений регионального и общего кровообращения [4, 5]. Таким образом, применение актовегина в комплексной терапии пациентов с ИБС представляется нам перспективным направлением лечения данной патологии и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценка клинической эффективности препарата «Актовегин», включенного в комплексную терапию пациентов с ИБС.

Материалы и методы

В исследование включались лица, имеющие ишемическую болезнь сердца — стабильную стенокардию I–III функциональных классов (хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и (или) постинфарктный кардиосклероз), в возрасте 30–60 лет. Верификация диагноза ИБС проводилась с помощью клинко-лабораторно-инструментального исследования, включающего: изучение данных о перенесенных заболеваниях в амбулаторной карте (медицинские выписки) и путем опроса самого пациента (опросник Роуза); проведение электрокардиографии (ЭКГ); эхокардиографии (ЭХО-КГ) с цветным доплеровским картированием; ве-

лоэргометрической пробы (ВЭМП); лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови); осмотр кардиолога. После верификации диагноза ИБС методом случайного отбора пациенты разделялись на три группы (больным 1 группы на фоне базисного лечения ИБС проведена терапия актовегином однократно, 2 группы — повторная терапия актовегином на фоне базисного лечения ИБС через 12 месяцев, 3 (контрольной) группы — только базисная терапия ИБС). Актовегин вводился больным внутривенно в форме инфузии — к 200 мл основного раствора (изотонический раствор хлорида натрия или 5 % раствор глюкозы) добавляют 10 мл актовегина, вводили ежедневно в течение 14 дней. Таким образом, обследовано 243 пациента с документированной или вероятной ишемической болезнью сердца, в том числе пролечено актовегином 216 пациентов на базе отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Средний возраст на момент обследования $55,03 \pm 0,53$ года. Среди пролеченных 36,1 % составили женщины (средний возраст $56,33 \pm 0,87$) и 63,9 % — мужчины (средний возраст $55,05 \pm 0,85$). Для оценки эффективности лечения пациентов основных и контрольной групп была разработана программа оценки эффективности лечения, включающая клинические критерии, в том числе субъективные ощущения и переносимость препарата, объективную оценку (наличие приступов стенокардии, суточная потребность в нитратах, проявление признаков сердечной недостаточности), а также динамика инструментально-лабораторных показателей (ЭКГ, нагрузочные пробы, ЭХО-КГ,

биохимические показатели крови). Обработка статистических данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ «Statistica», 6,0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Обращает на себя внимание более раннее начало стабилизации стенокардии, наступающее на $3,1 \pm 1,1$ суток в основных группах; тогда как в контрольной группе уменьшение приступов стенокардии начиналось на $5,1 \pm 1,2$ суток. Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что исходное число приступов стенокардии в день сократилось на 44 % в 1 группе; на 21 % — во 2 группе, на 20 % в контрольной группе. Различие между 1 и 3, 1 и 2 группами статистически достоверно ($p < 0,01$). Как видно из данных таблицы 1, прием таблетированного нитроглицерина в неделю сократился в 1 группе на 49 %, во 2 группе — на 27 % и в 3 — на 25 %. Различия между 1 и 3, 1 и 2 группами имеют статистическую достоверность.

Проявление сердечной недостаточности в виде одышки при физической нагрузке имело место у 84 пациентов 1 группы (55,3 %); у 42 — 2 группы (65,6 %) и у 76 — 3 группы (57,6 %). Уменьшение или полное исчезновение одышки у лиц 1 группы наступает уже к $5,1 \pm 1,1$ суток пребывания в стационаре, во 2 группе уменьшение признаков сердечной недостаточности начинается с $7,1 \pm 0,8$ суток, а у пациентов контрольной — с $10,9 \pm 0,9$ дня. Признаки недостаточности кровообращения к концу периода активного лечения фиксировались у 9,2 % пациентов 1 группы; у 14,1 % — 2 и у 25,8 3 группы, различие между 1 и 3 группами достоверно ($p < 0,001$).

Таблица 1 — Динамика клинических показателей в начале и в конце курса лечения ($M \pm m$)

Показатели	1 группа, n = 152	2 группа, n = 64	3 группа, n = 132	P
Количество приступов стенокардии в день	$((5,2 \pm 0,3)/(1,9 \pm 0,2)^*)$ 44%	$((5,1 \pm 0,2)/(2,9 \pm 0,2)^*)$ 20%	$((5,3 \pm 0,3)/(2,8 \pm 0,2)^*)$ 21%	< 0,01
Число таблеток нитроглицерина в неделю	$((8,2 \pm 1,1)/(1,4 \pm 0,1)^*)$ 49%	$((7,9 \pm 1,1)/(2,6 \pm 0,2)^*)$ 27%	$((8,0 \pm 1,4)/(2,5 \pm 0,3)^*)$ 25%	< 0,01
Рецидивы нестабильной стенокардии (%)	—	12,5	34,1	< 0,01

Примечание: в числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения.

Появление рецидивов нестабильной стенокардии (НС) на протяжении первых 3 месяцев после лечения имело место у 8 пациентов (из 64, поступивших на 2 курс актовегина) 2 группы (12,5 %) и у 45 пациентов 3 (контрольной) группы (34,1 %), различия статистически достоверны.

Клиническое улучшение состояния пациентов согласуется с данными ЭКГ в динамике. Надо отметить, что по результатам ЭКГ-покоя улучшение коронарного крово-

обращения в виде уменьшения смещения сегмента ST или инверсии зубца T у больных 1 группы наступило на $3,7 \pm 1,2$ суток, во 2 и 3 группах положительная динамика по ЭКГ начиналась примерно одинаково: с $5, 3 \pm 1,4$ дня и на $5,0 \pm 1,1$ суток соответственно. При анализе ЭКГ до и после лечения актовегином статистически значимо увеличился угол альфа в 1 и 2 группах, что косвенно свидетельствует о снижении нагрузки на левый желудочек.

Показатели клинического улучшения состояния больных согласуются с данными ВЭМП, которая была проведена всем пациентам до и после окончания лечения актовегином. Детальный анализ ряда параметров ВЭМП показал, что сравнительно большая степень реадаптации к физическим нагрузкам

была у пациентов, получавших терапию актовегином. Так, к концу периода активного лечения отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке как в плане увеличения мощности нагрузки, так и объема общей работы, различие показателей статистически достоверно (таблица 2).

Таблица 2 — Динамика показателей ВЭМ по окончании курса лечения актовегином ($M \pm m$)

Показатель	1 группа, n = 152	2 группа, n = 64	3 группа, n = 132	P
Мощность физической нагрузки (кгм/мин)	716,56 ± 47,17	421,20 ± 35,70	401,21 ± 25,60	< 0,001
Общая работа (кгм/мин)	5540 ± 552,94	1726 ± 322,40	1699 ± 302,50	< 0,001
Время до появления депрессии с.СТ (с)	356,2 ± 142,7	302,7 ± 128,2	296,2 ± 132,9	< 0,01
Время до возникновения ангинозной боли (с)	387,5 ± 150,0	240,3 ± 169,8	238,7 ± 174,8	< 0,01

Актовегин также уменьшал вызванную нагрузкой ишемию, что проявлялось в виде значительного увеличения времени до появления специфической депрессии сегмента ST. Положительное действие препарата проявлялось во времени до возникновения ангинозной боли. В качестве теста для оценки функционального класса стенокардии использовался 6-минутный тест-ходьбы. У пациентов 1 группы после лечения актовегином статистически значимо увеличилась пройденная дистанция, однако функциональный класс ХСН по NYHA остался прежним. У лиц 2 и 3 групп

после лечения имеется тенденция к увеличению пройденной дистанции.

Показатели ВЭМП согласуются с данными, полученными при ЭХО-КГ в динамике. Выявлено увеличение фракции выброса (ФВ) (таблица 3). При этом следует отметить, что у пациентов с исходно низкими показателями ФВ в динамике эти показатели увеличивались больше, чем у больных, имеющих исходные значения ФВ в пределах нормы. Так, у 27,6 % пациентов 1 группы с низкими показателями ФВ прирост показателя сократимости составил 12,3 %, а именно: с $47,80 \pm 1,12$ до лечения и $60,10 \pm 1,21$ % после лечения ($p < 0,01$).

Таблица 3 — Динамика показателей ФВ левого желудочка ($M \pm m$)

Группы	Фракция выброса		
	до лечения	после лечения	P между началом и окончанием курса лечения
1 группа (n = 152)	61,12 ± 1,85	68,20 ± 1,30	< 0,05
2 группа (n = 64)	62,12 ± 2,54	62,31 ± 2,72	> 0,05
3 группа (n = 132)	61,10 ± 1,89	61,65 ± 1,70	> 0,05

В отношении конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) показатели имели тенденцию к уменьшению. Разница между группами статистически достоверна (таб-

лица 4). Обнаружена статистически значимая корреляционная связь между увеличением ФВ в основной группе с увеличением мощности физических нагрузок ($r = 0,38$; $p < 0,05$).

Таблица 4 — Динамика показателей КДР левого желудочка ($M \pm m$)

Группы	Конечный диастолический размер левого желудочка		
	до лечения	после лечения	P между началом и окончанием курса лечения
1 группа (n = 152)	51,52 ± 1,07	48,92 ± 1,03	< 0,05
2 группа (n = 64)	52,32 ± 1,87	52,91 ± 1,82	> 0,05
3 группа (n = 132)	52,60 ± 1,78	51,90 ± 1,04	> 0,05

Зная, что раствор актовегина обладает гипертоническими свойствами, мы проводили контрольный анализ электролитов крови до и после лечения препаратом. Анализируя данные лабораторных показателей, мы пришли к выводу, что статистически значимого влияния на электролитный баланс крови актовегин не оказывает ($p > 0,05$). При анализе других био-

химических показателей крови выяснилось, что после лечения актовегином в 1 группе статистически значимо снизился общий холестерин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, во всех группах нормализовались ферменты крови лактатдегидрогеназа (LDH), аспартаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ).

Учитывая, что при применении актовегина возможны аллергические реакции, мы обращали особое внимание на проявление этого фактора у пациентов. В первые 5 мин. инфузии у 8 (3,7 %) больных отмечалось чувство жара, усиленное потоотделение, повышение температуры тела до 37°, ощущение учащенного сердцебиения, что бесследно исчезало в течение последующих 10–15 мин. введения препарата. Несмотря на вышесказанное, случаев исключения больного из исследования по причине индивидуальной непереносимости не было.

Заключение

Таким образом, включение актовегина в комплексную терапию пациентов с ИБС приводит к более раннему началу стабилизации стенокардии, улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Необходимо отметить небольшой процент побочных реакций во время лечения, а также то, что применение актовегина способствует субъективно лучшей переносимости пероральных нитратов.

Выводы

1. Клиническое значение исследования состоит в том, что при комбинированном лечении ИБС выявлено значительное улучшение клинических проявлений заболевания, результатов нагрузочных проб и показателей сократимости сердца.

2. Комбинированная терапия актовегина с другими антиангинальными препаратами хорошо переносится больными.

3. Актовегин в комбинации с антиангинальными средствами повышает толерантность к физическим нагрузкам как в плане увеличения мощности нагрузки, так и общего объема выполненных работ. Препарат уменьшает вызванную нагрузкой ишемию, что проявляется в виде увеличения времени до появления специфической депрессии сегмента ST и до возникновения ангинозной боли.

4. Терапия актовегином приводит к увеличению сократительной способности сердечной мышцы, что проявляется в виде увеличения фракции выброса, а также уменьшения конечно-диастолического размера левого желудочка. При этом следует отметить, что у пациентов с исходно низкими показателями фракции выброса отмечается наибольший процент прироста сократимости.

6. Наряду с антигипоксическим, инсулиноподобным, цитопротективным и репаративными эффектами ведущей точкой приложения актовегина у пациентов с ИБС является коррекция тканевого метаболизма в условиях гипоксии, что выражается в стабилизации биохимических показателей крови и улучшении контрактильной функции левого желудочка.

7. Проведение одного курса терапии актовегином в комбинации с антиангинальными средствами (пациенты 1 группы) показало большую эффективность данного препарата, чем у пациентов с повторным курсом. Возможно, это связано с недостаточным количеством пациентов во второй группе и требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О कोरोков, Н. А. Лечение болезней внутренних органов: в 3 т. / Н. А. О कोरोков. — Минск: Медицинская литература, 1997 г. — Т.3, кн.1: Лечение болезней сердца и сосудов. — 464 с.
2. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А. М. Шилов // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 2. — С. 18–24.
3. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И. В. Неверов // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 18. — С. 38–42.
4. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А. Х. Коган [и др.] // Патофизиология. — 1992. — № 2. — С. 5–15.
5. Бояринов, А. П. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии. Актовегин. Новые аспекты клинического применения / А. П. Бояринов, А. А. Пенкнович, Н. В. Мухина — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002. — 85 с.

Поступила 16.02.2012

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 612.017.1:546.815

ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец

Гродненский государственный медицинский университет

В настоящее время изучение причинно-следственных связей между развитием патобиохимических сдвигов в организме и состоянием окружающей среды является одной из актуальнейших проблем биологии и медицины. Одним из самых распространенных тяжелых металлов в окружающей среде является свинец. Одной из основных мишеней для токсических эффектов свинца является иммунная система. Его катионы модулируют функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В зависимости от концентрации и биологической доступности свинца, а также сопутствующих факторов может возникать иммуностимулирующий или иммуносупрессивный эффект. Проведенные к настоящему времени экспериментальные исследования позволили в качестве одного из механизмов негативного влияния свинца выделить его воздействие на морфофункциональные компоненты иммунной системы.

Ключевые слова: свинец, иммунная система, лимфоциты.