

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шилова Е. А. Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнения ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 42 с.
2. Carofalo M., Borioni R., Nardi P. // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2002. – Vol. 43 (4). – P. 455–459.
3. D'Ancona G., Baillet R., Poirier B., et al. // Tex.

Heart Inst. J. – 2003. – Vol. 30 (4) – P. 280–285.

4. Fitzgerald T., Kim D., Karakozis S. // Am. Surg. – 2000. – Vol. 66 (7) – P. 623–626.

5. Hackert T., Kienle P. // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17 (10). – P. 1671–1674.

6. Zacharias A., Schwann T.A., Paranteau G. L. // Tex. Heart Inst. J. – 2000. – Vol. 27(2) – P. 93–99.

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.12–009.72–085.31

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

П.А. Бакумов, Е.В. Богачева, Е.Н. Лихоносова

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,  
кафедра общей врачебной практики и профессиональных заболеваний ВолГМУ*

В последнее десятилетие, несмотря на достижения в профилактике и лечении, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и причин смертности населения развитых стран мира. В нашей стране летальность от этой патологии достигла катастрофических значений – 55 % [1]. Традиционная медикаментозная терапия ИБС направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки посредством вазодилатации [4]. Усиление энергетического метаболизма в миокарде с помощью лекарственных препаратов, непосредственно не влияющих на гемодинамику, может стать особенно эффективным у пациентов с ИБС, когда прием максимально переносимых доз основных антиангинальных препаратов не дает хорошего клинического значения. Новый подход к лечению этого заболевания заключается в фармакологической поддержке анаэробного гликолиза и в результате этого – улучшении эффективности утилизации кислорода миокардом [3]. Было замечено, что миокардиоциты под воздействием препарата "Актовегин" увеличивают потребление кислорода и глюкозы. Этот эффект ведет к увеличению энергетического статуса клетки, что в свою очередь оказывает влияние на ее функциональный метаболизм [2].

Улучшение микроциркуляции, которое наблюдается под действием актовегина, видимо, связано с улучшением аэробного обмена сосудистого эндотелия, способствующего высвобождению простаглицина и оксида азота (биологических вазодилататоров). Вазодилатация и снижение периферического сосудистого сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма сосудистой стенки.

Таким образом, антигипоксическое действие актовегина суммируется через улучшение утилизации глюкозы, усвоение кислорода и сниже-

ние потребления миокардом кислорода в результате уменьшения периферического сопротивления [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность терапии актовегином и его влияние на качество жизни (КЖ) пациентов со стабильной стенокардией, получающих стандартную антиангинальную терапию нитратами, β-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное открытое контролируемое рандомизированное исследование проводилось методом случайных чисел. Все пациенты рандомизировались на получающие в составе комплексной терапии актовегин (по 200 мг 3 раза в день внутрь в виде таблеток) или только β-адреноблокаторы и/или нитраты и ингибиторы АПФ (контрольная группа).

Исследовали амбулаторных больных (мужчин и женщин) в возрасте от 40 до 70 лет, давших письменное информированное согласие, страдающие ИБС, у которых в течение последних месяцев отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке, учащение приступов ангинозных болей, увеличение потребности в нитратах.

В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, клиническими признаками застойной сердечной недостаточности и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Диагноз ИБС устанавливали по результатам клинического и инструментального исследования (маршевой нагрузочной пробы, мониторинга электрокардиограммы – ЭКГ по Холтеру).

В качестве базисной терапии допускалось использование стандартных доз нитратов, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, аспирина или антикоагулянтов. Дозы препаратов в ходе

исследования не менялись, потребность в приеме нитратов учитывалась.

Кроме опросника КЖ, антиангинальный эффект актовегина оценивали при помощи дневника самонаблюдения, в котором учитывали количество приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина за сутки.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение актовегином закончили 24 пациента среднего возраста  $55,3 \pm 1,9$  лет, со стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по Канадской классификации, 64 % пациентов более одного года назад перенесли инфаркт миокарда.

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

#### Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели		Актовегин	Контрольная группа
Пол	мужчины	16	15
	женщины	8	10
Возраст, лет		$55,3 \pm 1,9$	$58,1 \pm 3,6$
ФК стенокардии, %	II ФК	52	44
	III ФК	48	56
Инфаркт миокарда, %		64	60
Гипертоническая болезнь, %	2 ст.	36	28
	3 ст.	60	64

По полу, возрасту и сопутствующей патологии пациенты опытной группы (актовегина) и контрольной группы достоверно не различались.

При сравнении частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина группа актовегина была более "тяжелой" и характеризовалась худшей толерантностью к фи-

зической нагрузке (табл. 2).

Терапия актовегином в течение 4 недель сопровождалась антиангинальным действием, которое начиналось с 5–7-го дня лечения и было максимальным к 12-му дню терапии, когда по сравнению с исходом количество приступов стенокардии снизилось с  $2,18 \pm 0,33$  до  $0,54 \pm 0,2$  в сутки ( $p < 0,05$ ).

Суточное потребление нитроглицерина снизилось с  $1,95 \pm 0,36$  до  $0,25 \pm 0,17$  таблеток ( $p < 0,05$ ).

У девяти больных достигнуто купирование приступов стенокардии и отказ от нитроглицерина, сопровождаемых повышением толерантности к физической нагрузке на 77 %, что считается критерием эффективности антиангинальной терапии. У шести больных интенсивность и частота приступов стенокардии снизились более чем на 50 % с недостоверным увеличением толерантности к физической нагрузке.

При анализе антиангинальной и антиаритмической эффективности актовегина, на основании результатов суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, установлено, что по окончании 4-недельной комбинированной терапии частота приступов стенокардии напряжения и покоя снизилась на 88,1 %, что подтверждалось уменьшением количества эпизодов депрессии сегмента ST в 6,8 раза и элевации сегмента ST  $> 2$  мм – в 2 раза (табл. 3).

В группе больных, получавших актовегин, к окончанию курса лечения среднее количество суправентрикулярных экстрасистол снизилось на 87,8 %, желудочковых – на 62,7 %. Достоверно снизилось количество пароксизмов суправентрикулярной и желудочковой тахикардий на 47,2 и 38,5 % соответственно. При этом не было выявлено эпизодов утяжеления имеющихся исходно нарушений проводимости или появления СССУ.

Таблица 2

#### Характеристика клинического статуса пациентов опытной и контрольной групп до и после лечения

Показатели	До лечения		После лечения	
	Актовегин	Контроль	Актовегин	Контроль
Частота ангинозных приступов, сут.	$5,2 \pm 0,56^*$	$3,2 \pm 0,30^*$	$2,4 \pm 0,32$	$1,9 \pm 0,28$
Частота ангинозных приступов ночью	$0,64 \pm 0,16$	$0,36 \pm 0,08$	$0,2 \pm 0,11$	$0,05 \pm 0,05$
Частота использования нитратов короткого действия	$5,4 \pm 1,02^*$	$3,2 \pm 0,3^*$	$2,5 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,5$
Средняя нагрузка для возникновения ангинозных болей	$5,6 \pm 0,6^*$	$5,5 \pm 0,4^*$	$6,1 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,4$
ФК I, %	0	0	36,8	25
ФК II, %	52	44	55	57,9
ФК III, %	48	56	20	5,3
САД, мм рт. ст.	$136,4 \pm 5,0$	$148,2 \pm 5,8$	$123,5 \pm 5,4$	$135,8 \pm 4,4$
ДАД, мм рт. ст.	$84,4 \pm 2,6$	$92,4 \pm 3,6$	$74,1 \pm 1,9$	$76,3 \pm 2,1$
Маршевая проба	$3,7 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,3$

\* – различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Динамика параметров суточного мониторирования ЭКГ после 4 недель терапии актовегином**

Параметры	Исходно (n = 24)	Через 4 недели (n = 24)	Δ %
Частота приступов стенокардии, сут.	6,7±1,7	0,8±0,7	-88,1*
Эпизоды депрессии сегмента ST	10,9±1,8	1,6±1,2	-85,4*
Эпизоды элевации сегмента ST >2 мм	0,6±0,5	0,3±0,5	-50,0
Суправентрикулярная экстрасистолия	869,0±132,0	107,3±62,0	-87,7*
Желудочковая экстрасистолия	132,7±19,5	50,9±10,2	-61,7*
Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	5,3±2,1	2,8±0,9	-47,2*
Пароксизмы желудочковой тахикардии	1,3±0,6	0,8±0,2	-38,5

\* – p < 0,05 (по отношению к исходным показателям).

При анализе антиангинальной и антиаритмической эффективности в группе базисной терапии, на основании результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, установлено, что по окончании 4-недельной комбинированной терапии частота приступов стенокардии напряжения и покоя снизилась на 40 %, что подтверждалось уменьшением количества эпизодов депрессии сегмента ST в 3,2 раза и элевации сегмента ST >2 мм – в 2 раза (табл. 4).

Среднее количество суправентрикулярных экстрасистол снизилось на 77 %, желудочковых – на 30 %. Достоверно снизилось количество пароксизмов суправентрикулярной и желудочковой тахикардий на 42 и 33 % соответственно. При этом также не было выявлено эпизодов утяжеления имеющихся исходно нарушений проводимости или появления СССУ.

При оценке динамики потребности в базисной терапии после 4 недель лечения в группе актовегина 45 % больных продолжали прием пролонгированных и длительно действующих нитратов, 16 % больных принимали "по требованию" нитропрепараты короткого действия (табл. 5).

Снизилось количество пациентов, получающих максимальные дозы препаратов, среди всех групп антиангинальных средств. Дозировка актовегина у всех пациентов, закончивших исследование, не менялась.

При анализе динамики используемых препара-

тов в группе базисной терапии отмечено снижение числа пациентов, получающих к концу периода наблюдения средние дозы атиенолола и нитросорбида (изменения статистически не достоверны). Уменьшение числа пациентов, получавших наибольшие дозы препаратов, не было отмечено (табл. 6).

Таблица 4

**Динамика параметров суточного мониторирования ЭКГ после 4 недель в группе базисной терапии**

Параметры	Исходно (n = 25)	Через 4 недели (n = 25)	Δ %
Частота приступов стенокардии, сут.	5,1±2,0	2,1±0,5	-39,9
Эпизоды депрессии сегмента ST	8,4±2,1	2,6±0,9	-70,1*
Эпизоды элевации сегмента ST >2 мм	0,4±0,2	0,2±0,1	-50,0
Суправентрикулярная экстрасистолия	663,2±79,5	154,3±30,2	-76,8*
Желудочковая экстрасистолия	116,7±17,6	84,8±15,6	-29,1
Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	3,8±1,6	2,2±1,1	-42,2
Пароксизмы желудочковой тахикардии	0,9±0,3	0,6±0,1	-33,3

\* – p < 0,05 (по отношению к исходным показателям).

Таблица 5

**Динамика назначения базисных препаратов в группе актовегина**

Препарат	До лечения, мг	Больные, n	После лечения, мг	Больные, n
"Аспирин"	125	22	125	20
"Атиенолол"	12,5	3	12,5	4
	254	14	25	12
	50	3	50	4
"Эналаприл"	5	2	5	3
	10	17	10	16
	20	3	20	2
"Престариум"	4	1	4	1
"Моноприл"	10	1	10	2
"Нитросорбид"	20	4	20	2
	30	6	30	2
	40	5	40	3
"Оликард"	20	4	20	2
"Мономак"	20	2	20	0
	40	3	40	2
"Эгилон"	25	1	25	2
	50	3	50	2

Таблица 6

## Динамика назначения препаратов в контрольной группе

Препарат	До лечения, мг		После лечения, мг	
	Больные, <i>n</i>	Больные, <i>n</i>	Больные, <i>n</i>	Больные, <i>n</i>
"Аспирин"	125	20	125	20
"Атенолол"	12,5	5	12,5	5
	25	16	25	15
	50	2	50	2
"Эналаприл"	5	4	5	3
	10	20	10	21
	20	0	20	0
"Престариум"	4	2	4	2
"Моноприл"	10	0	10	0
"Нитросорбид"	20	5	20	5
	30	10	30	8
	40	2	40	2
"Оликард"	20	6	20	6
"Мономак"	20	1	20	1
	40	3	40	3
"Эгилок"	25	1	25	2
	50	5	50	4

При оценке динамики показателей КЖ пациентов, по данным опросника SAQ, выявлено в целом позитивное влияние проводимой терапии на исследуемые параметры КЖ как в группе базисной терапии, так и в группе актовегина (табл. 7).

Таблица 7

## Динамика показателей КЖ (опросник SAQ) после 4-недельного лечения

Показатели	До лечения		После лечения	
	Актовегин	Контроль	Актовегин	Контроль
Тяжесть стенокардии	43,4±3,8	46,9±4,1	59,1±4,9	63,6±5,6
Физическая активность	47,4±2,2	51,5±3,6	49,9±2,7	47,5±3,0
Стабилизация стенокардии	52,8±4,3	52,5±3,9	74,3±4,6	75,8±4,7

Окончание табл. 7

Показатели	До лечения		После лечения	
	Актовегин	Контроль	Актовегин	Контроль
Удовлетворенность лечением	62,6±2,2	59,6±3,2	62,8±2,4	66,2±2,7
Восприимчивость болезни	49,3±3,0	43,9±3,2	51,6±2,9	53,3±3,6
Суммарный балл	50,4±1,9	52,4±2,3	54,8±1,8	55,6±2,5

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Терапия ИБС с добавлением к стандартному базисному лечению актовегина (по 1 таблетке – 200 мг – 3 раза в день), в большей степени способствовала снижению числа приступов стенокардии во все периоды суток по сравнению с контрольной группой, а также уменьшению потребности в приеме простого нитроглицерина.

2. В опытной группе (группе актовегина) отмечено более выраженное снижение частоты нарушений ритма по сравнению с контролем.

3. Добавление актовегина позволило снизить дозировки базисных средств. Не было отмечено возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом актовегина.

4. КЖ пациентов (на основании суммарного показателя опросника SAQ) в обеих группах улучшилось.

5. Рекомендовано применение актовегина (в суточной дозе 600 мг) для повышения эффективности базисной терапии ИБС, особенно у больных с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю. В., Вараксин В. А. // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 10. – С. 469.
2. Нордвик Б. // Актовегин. Новые аспекты клинического применения: сб. статей. – М., 2002. – С. 18.
3. Сумарокова М. А. // Там же. – С. 258.
4. Шахнович Р. М. // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 622.
5. Шилов А. М. // Там же. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 112.

© П. А. Бакумов, Е. В. Богачева, Е. Н. Лихоносова, 2006