

А.М. Шилов*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», ФППОВ, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней

АНТИГИПОКСАНТЫ И АНТИОКСИДАНТЫ (АКТОВЕГИН) В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Резюме

В статье обсуждаются механизмы действия Актовегина в контексте изучения его эффектов на доклиническом и клиническом уровнях при лечении ИБС. Актовегин, получаемый при ультрафильтрации крови телят, состоит из более чем 200 биологических субстанций. Результаты доклинических и клинических исследований показали, что Актовегин улучшает метаболический баланс путём повышения усвоения глюкозы и потребления кислорода в условиях ишемии, что лежит в основе антиоксидантной и антиапоптотической кардиопротекции. Мультифакторная и многокомпонентная природа Актовегина определяют его плеiotропный кардиопротективный механизм действия и клиническую эффективность, что подтверждается результатами клинического опыта лечения 46-ти больных: применение Актовегина способствует снижению частоты развития синдрома реперфузии при тромболитической терапии ОИМ практически вдвое, оказывает антиаритмогенный эффект.

Ключевые слова: *Актовегин, метаболический эффект, механизм действия, кардиопротекция, апоптоз, оксидативный стресс, синдром реперфузии.*

Abstract

The article discusses mechanisms of effect of Actovegin in the context of studying its effects on pre-clinical and clinical levels in the treatment of coronary artery disease. Actovegin, obtained by ultrafiltration of calves' blood, includes more than 200 biological substances. The results of preclinical and clinical studies have shown that Actovegin improves metabolic balance by increasing glucose uptake and oxygen consumption in ischemia, which is the basis of the antioxidant and anti-apoptotic cardioprotection. Multi-factorial and multi-component nature of Actovegin determine its pleiotropic cardioprotective mechanism and clinical efficacy. It was shown by the results of clinical experience treating 46 patients: Actovegin helps to reduce the incidence of reperfusion syndrome in thrombolytic therapy of acute myocardial infarction by almost half, has antiarrhythmic effect.

Key words: *Actovegin, metabolic effect, cardioprotection, apoptosis, oxidative stress, reperfusion syndrome.*

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, АТФ — аденозинтрифосфат, АФК — активные формы кислорода, ЖК — жирные кислоты, СЖК — свободные жирные кислоты, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СД — сахарный диабет, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПАРП — полимераза поли-АДФ-рибозы.

ИБС как самостоятельное заболевание была выделена Всемирной организацией здравоохранения лишь в 1965 г. в связи с ростом частоты этой патологии, её доминирующим участием в прогрессировании нарушений насосной деятельности сердца при развитии ХСН и включена в «Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти». В настоящее время ИБС широко распространена во всём мире, особенно в экономически развитых странах, и занимает ведущее место в структуре инвалидизации и летальности от ССЗ среди социально-значимой возрастной группы населения. В большинстве европейских стран распространённость ИБС составляет 20–40 тыс. на 1 млн населения. Смертность от болезней системы кровообращения в РФ, по данным медицинской статистики за 2010 г., составила 56,5% от общей летальности, из них более

половины приходится на ИБС как причины летального исхода. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в РФ около 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, что определяет актуальность дальнейшего изучения патофизиологических механизмов развития и лечения этой коронарной патологии.

Последние десятилетия клинической кардиологии характеризуются значительными успехами в профилактике и лечении ССЗ: артериальной гипертензии, различных форм ИБС (острый коронарный синдром, ИМ), ХСН. Эти достижения обусловлены внедрением в клиническую практику современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения левожелудочковой недостаточности, в основу которых заложено чёткое представление о механизмах развития

* Контакты. E-mail: alexm@shilovmail.ru. Телефон: (499) 268-76-66

ишемии и гибели кардиомиоцитов — структурных и функциональных единиц миокарда, адаптационных изменений центральной гемодинамики.

Адекватное энергетическое обеспечение насосной деятельности сердца в широком диапазоне его деятельности — от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки (соответственно уровню основного обмена целостного организма) зависит от состояния коронарного резерва. Коронарный резерв — способность коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток адекватно потребностям миокарда кислорода за счёт дилатации коронарных сосудов. Энергетический метаболизм в миокарде представляет собой взаимосвязанные механизмы доставки O_2 и его утилизации субклеточными структурами кардиомиоцита — митохондриями (рис. 1).

Патогенетическая основа ИБС — несоответствие уровня потребления миокардом кислорода (PMO_2) объёму его доставки коронарным кровотоком ($Q_{кор}$). Кислород ключевой компонент окислительного фосфорилирования для синтеза АТФ, обеспечивающего функционирование кардиомиоцита и насосную деятельность сердца [1, 2, 4]. Сердце для энергообеспечения своей деятельности утилизирует различные биологические субстраты: СЖК, углеводы (глюкоза, гликоген, лактат), в меньшей степени аминокислоты (белки). В миокарде, в условиях основного обмена, на окисление глюкозы расходуется не более 30% поглощённого кислорода, на окисление лактата — около 10%, а на окисление СЖК — 60–70% доставленного O_2 .

В физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохон-

дриях за счёт аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Количества АТФ, образующегося в результате аэробного гликолиза, не хватает для обеспечения работы ионных каналов сарколеммы, в частности для кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, который для обеспечения диастолического расслабления потребляет до 50% синтезированной энергии. Восполнение остального количества фосфатной энергии для функционирования кардиомиоцита в целом при нормальном кислородном обеспечении происходит за счёт окисления СЖК. Метаболизм ЖК при окислительном фосфорилировании обеспечивает до 80% синтеза АТФ. Однако окисление СЖК по сравнению с гликолизом менее эффективный источник АТФ. При окислении ЖК на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при гликолизе [1, 4].

Во время ишемии сердечной мышцы в утилизации субстратов энергетического метаболизма (ЖК, углеводы, белки) происходят выраженные изменения. По мере уменьшения доставки O_2 снижается активность окислительного метаболизма, активируются анаэробные процессы. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии в митохондриях кардиомиоцитов синтез АТФ переходит на β -окисление ЖК с накоплением большого количества недоокисленных активных форм ацилкарнитина и ацил-КоА, что ещё больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования. В условиях тяжёлой ишемии (отсутствие кровотока) лактат и H^+ накапливаются в кардиомиоцитах с блокированием гликолиза, что ведёт к необ-

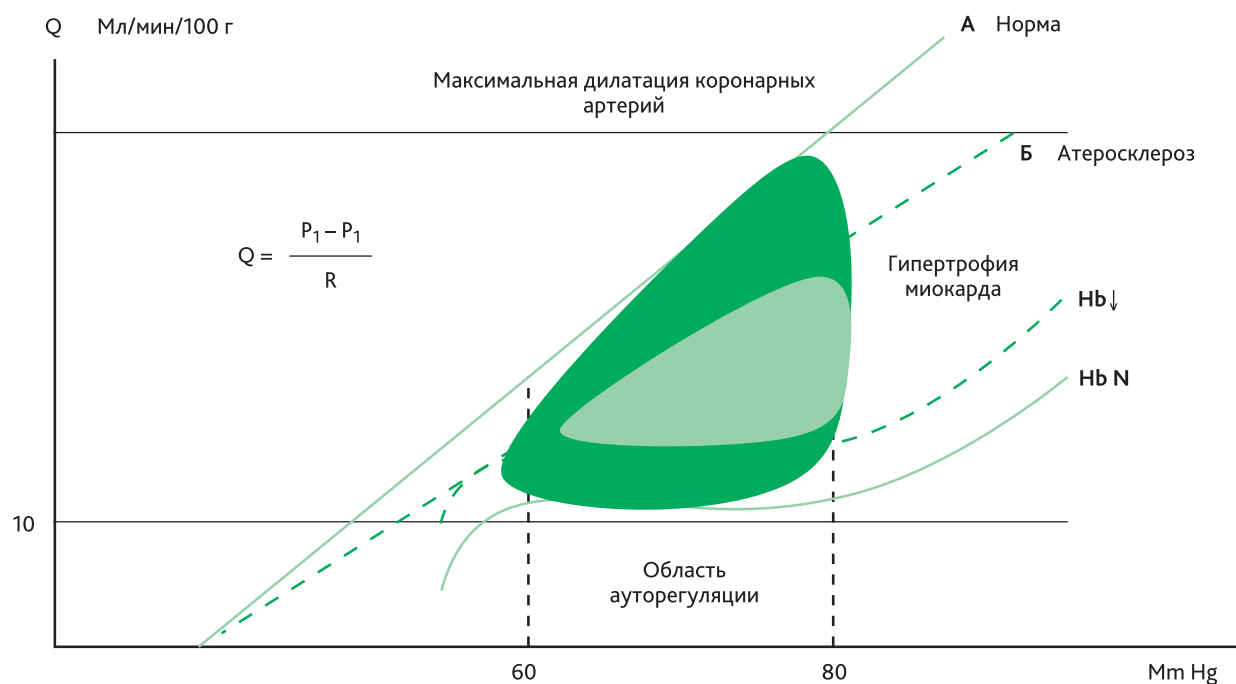


Рисунок 1. Диаграмма коронарного резерва в норме (А) и при патологии (Б)



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: июль 2013.

ратимому повреждению клеток миокарда через перекисное окисление липидов (рис. 2). Недоокисленные активные формы ЖК, в частности ацилкарнитин, ацилКоА как метаболиты блокируют транспорт АТФ от места синтеза в митохондриях к месту их внутриклеточного потребления, оказывают разрушительное действие на мембрану последней, увеличивая дефицит энергии необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцитов. Параллельно в кардиомиоците на фоне анаэробного обмена происходит накопление протонов (H^+ , Na^+), т.е. происходит «закисление» цитоплазмы. Ионы H^+ и Na^+ обмениваются на другие катионы (преимущественно на Ca^{++}), следствием чего происходит «перегрузка» кардиомиоцитов кальцием с формированием незавершённой диастолы — контрактуры миокарда [2, 4, 6, 10].

Современные достижения в изучении функции клеток (в частности эндотелия) различных органов указывают на ключевую роль оксидативного стресса — избыточное образование АФК ($O_2^{\cdot -}$) в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, через ПОЛ клеточной мембраны. Главным источником АФК в клетках являются митохондрии, при нормальном функционировании которых 98% поступившего кислорода используют для окисления субстратов с образованием АТФ (главного энергетического субстрата клеток) и 2% — для синтеза АФК, который может значительно возрастать при различных патологических состояниях (рис. 3).

Уменьшение или прекращение доставки O_2 к сердечной мышце может быть вызвано различными механизмами: от спазма до тотальной закупорки коронарной

артерии тромбом. После восстановления коронарного кровотока повреждённые митохондрии не способны полностью утилизировать волну поступления кислорода, часть которого используется другими окислительными системами клеток и сопровождается образованием повышенного количества АФК. Активность одного из мощных окислительных ферментов — ксантиноксидазы — находится на низком уровне в условиях аэробного обмена, но резко возрастает при гипоксии, с переводом Fe^{+++} в Fe^{++} . Сочетание этих двух факторов способствует избыточному формированию АФК [8]. Избыточное образование и высвобождение свободных радикалов (АФК) активизирует ПОЛ с повреждением мембран клеток, которые состоят из фосфолипидов, холестерина и белковых включений, выполняющих роль ионных каналов или рецепторов (рис. 3).

Всё перечисленное выше говорит в пользу применения препаратов с плейотропными эффектами кардиопротекции и метаболизма — антиоксидантной и антигипоксантажной фармакологической направленностью — Актовегина в комплексном лечении ИБС на различных этапах её обострения.

ПРИНЦИПЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИИ

Актовегин — высокоочищенный гемодиализат из крови телят, полученный методом ультрафильтрации, не содержащий эндотоксинов и антигенов и состоящий из биологически активных физиологических компонентов, обладающих высокой биологической актив-

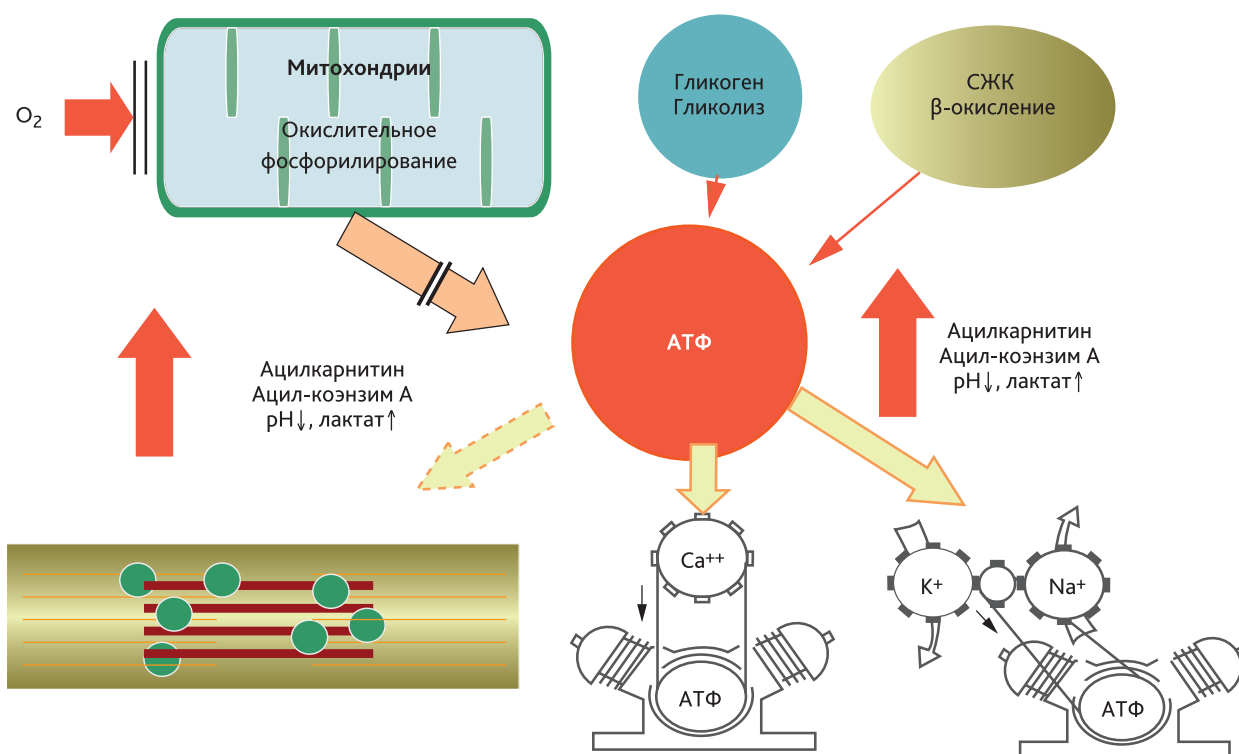


Рисунок 2. Схема внутриклеточного метаболизма при ишемии

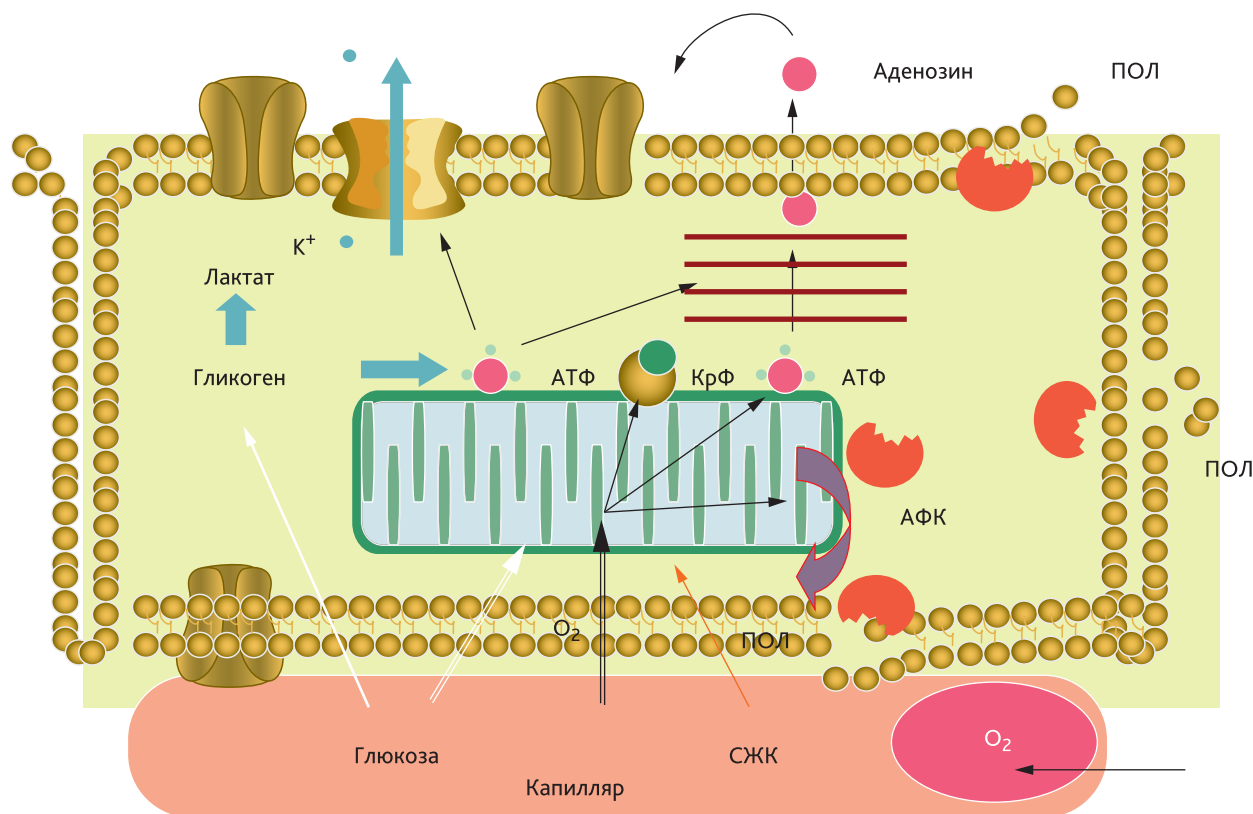


Рисунок 3. Схема утилизации кислорода и образования АФК с процессами ПОЛ в кардиомиоците

ностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового обмена. Процесс производства Актовегина включает 2 этапа ультра-фильтрации, в которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярный вес конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 дальтон. Состав Актовегина был проверен с использованием современных аналитических методик, включая газовую жидкостную хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов (Biocrates Life Sciences AG, Инсбрук, Австрия) показали, что Актовегин является комбинацией более чем 200 биоактивных молекул [6, 7, 10].

Метод атомной эмиссионной спектрометрии показал наличие в составе Актовегина макроэлементов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu), которые входят в простетические группы антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы). Антиоксидантный эффект Актовегина обусловлен супероксиддисмутазной активностью [8]. Магний, входящий в Актовегин, компонент кардиопептидных фрагментов и ферментов, выполняет функции каталитического центра, обеспечивающего контроль и запуск энзимо-биохимических внутриклеточных процессов.

Экспериментальные данные подтверждают, что Актовегин имеет множество активных составляющих,

которые участвуют во многих внутриклеточных процессах и влияют на специфические пути метаболизма клетки. Однако связь между множественными молекулярными механизмами действия и оказываемыми положительными эффектами *in vitro* и *in vivo* изучена лишь частично.

Антиишемическое действие Актовегина на клеточном уровне осуществляется за счёт перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения β -окисления ЖК. Актовегин, селективно ингибируя 3-кетоацетил-КоА-тиолазу, замедляет β -окисление ЖК, одновременно конкурентно восстанавливая сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием, суммарно ведёт к увеличению количества АТФ, что лежит в основе антиишемической защиты кардиомиоцитов Актовегином (рис. 4).

В экспериментальных исследованиях на клеточном уровне показано, что Актовегин поддерживает энергетический метаболизм сердца. Кардиопротективный эффект Актовегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и АТФ в условиях ишемии, стабилизировать pH внутри клетки (препятствует развитию внутриклеточного метаболического ацидоза), уменьшать повреждение мембраны — сакролеммы ПОЛ, вызываемое свободными радикалами. Нормализация ме-

табалического баланса приводит к ограничению накопления неорганического фосфата, Na и Ca внутри клетки с сохранением нормальной концентрации K. Одновременно Актовегин понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов (ингибция хемотаксиса) в ишемизированных и реперфузируемых тканях сердца, что уменьшает аутоиммунное повреждение миокарда, не оказывая влияния на центральную гемодинамику [4, 5, 9].

В ходе ранних доклинических исследований было показано, что Актовегин влияет на процессы заживления ран путём стимуляции роста клеток, включая синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе. Актовегин также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений, а также при нарушениях кровообращения [3, 6, 9, 10].

Оксидантный стресс вызывает поломку 1 нити ДНК, что приводит к активации ядерного фермента ПАРП. Избыточная активация ПАРП имеет негативные последствия в виде запуска последовательных клеточных процессов, которые в конечном итоге останавливают гликолиз и процесс митохондриального дыхания, что приводит к гибели клетки вследствие энергетического истощения и активации оксидативного стресса [8]. Дальнейшие исследования подтвердили роль метаболизма ПАРП как важного механизма в развитии дисфункции эндотелия при кардиоваскулярных патологиях, вызванных нарушением углеводного обмена (СД) и недавно было подтверждено, что ПАРП может участвовать в развитии диабетической полинейропатии. Обобщая эти данные, можно сделать предположение о важной роли ПАРП при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях и диабете [3, 5, 7, 8].

M.W. Elmlinger и соавт. в исследовании показали положительное влияние Актовегина на процессы оксидантного стресса в клеточных культурах головного мозга (нейроны гиппокампа), методом флуоресцентного анализа (по изменению общего содержания АФК). В нейронах, обработанных возрастающими концентрациями третбутилгидропероксида ($> 0,2$ мМ), обнаружено повышение уровня внутриклеточных АФК ($p < 0,001$), но в случае использования Актовегина в культуре нейронов отмечено дозозависимое снижение выраженности оксидантного стресса через 10 дней ($p < 0,001$ при концентрациях $> 0,3$ мкг/мл) [8]. В исследованиях *in vivo* влияние Актовегина на анализируемые параметры при экспериментальной диабетической полинейропатии соответствовали результатам, полученным в данном исследовании *in vitro* [6, 7]. Как уже упоминалось выше, снижение активности ПАРП при введении Актовегина может лежать в основе улучшения функциональных и морфологических параметров периферической и центральной нервной системы. Результаты, полученные в двух обсуждаемых выше исследованиях, подтверждают антиоксидантные свойства Актовегина, возможно, через деактивацию ПАРП, что, однако, требует дальнейшего подтверждения в исследованиях метаболизма в миокарде и головном мозге.

Актовегин оказывает многоплановое действие через нормализацию потребления и использования кислорода, усиление поступления в клетки глюкозы, благодаря чему восстанавливается клеточный метаболизм [6, 9, 10]. Актовегин усиливает окислительные процессы, сдвигая баланс окислительно-восстановительных реакций в сторону окисления, что способствует повышению содержания высоко-

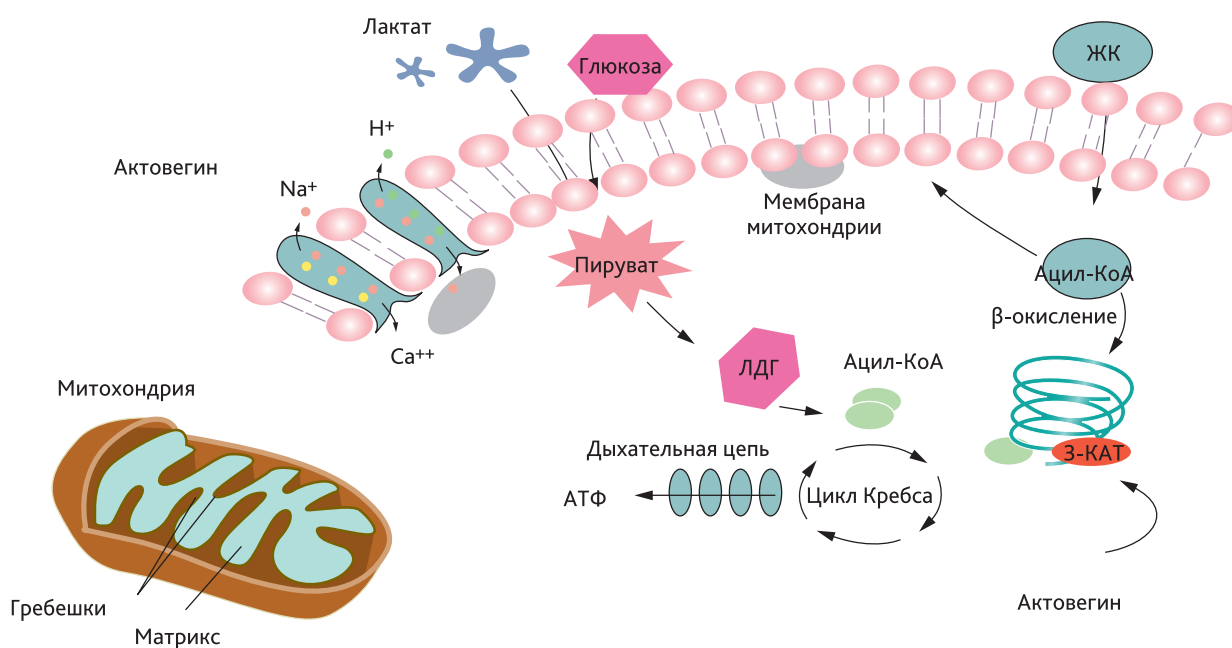


Рисунок 4. Механизмы действия Актовегина при коррекции метаболизма кардиомиоцита

энергетических фосфатов, таких как АТФ и креатин-фосфат. К. Schwabe показал, что Актовегин активизирует внутриклеточные окислительные процессы и ускоряет не только энергетический, но и резервный метаболизм (что в случае заболевания сердца сопровождается усиленным накоплением гликогена и калия) [8]. J. Pichotka и соавт., L. Rammner с помощью фотометрии продемонстрировали, что Актовегин вызывает достоверное дозозависимое повышение потребления кислорода по сравнению с контролем и обладает способностью повышать содержание АТФ в тканях [5]. Эти данные стали одним из первых наблюдений, показавших прямое позитивное влияние препарата Актовегин на метаболизм головного мозга и миокарда. Р.Н. Chanh и соавт. изучали влияние препарата на дыхание, обмен веществ и системную гемодинамику при экспериментальной гипоксии и описали существенное повышение потребления кислорода и стимуляцию работы сердца. Ранее проведённые исследования показали, что Актовегин оказывает инсулиноподобное действие через активацию белков-переносчиков ГЛЮТ 1–4 и стимулирует клеточный метаболизм, повышает потребление кислорода и выработку энергии. Одной из составных частей фракций Актовегина является **Инозитол-Фосфат-Олигосахарид** (ИФО-фракция), которая через активацию цАМФ и аденилатциклазы способствует внутриклеточной утилизации глюкозы, стимулирует эффективность потребления O_2 и снижает образование лактатов. Действие Актовегина на транспорт глюкозы в кардиомиоцит инсулинонезависимое (не оказывает влияние на инсулиновые рецепторы), т.к. реализуется через непосредственную активацию ГЛЮТ 1–4, поэтому его эффект сохраняется даже на фоне инсулинорезистентности у больных СД 2 типа. Одновременно ИФО-фракция в

синергизме с супероксиддисмутазой и магнием способствует ингибированию ПОЛ клеточных мембран (мембранстабилизирующий эффект) [4, 6–8, 10].

В ряде клинических исследований показано, что применение препарата Актовегин положительно влияет на когнитивные функции при кардиоваскулярных энцефалопатиях, улучшает психологические и поведенческие реакции, наиболее эффективен при лёгких и умеренных когнитивных нарушениях [3, 6].

Благодаря разработкам и внедрению в клиническую практику новых медицинских технологий, в частности ПЭТ, в настоящее время существует реальная возможность количественной оценки перфузии миокарда *in vivo*, поглощение кислорода, утилизации глюкозы и ЖК, сократительной способности, а также характеристик пресинаптической и постсинаптической нейрональной активности миокарда. ПЭТ позволяет неинвазивным способом изучать поглощение кислорода, метаболизм глюкозы и ЖК, с расчётом количественных параметров в абсолютных значениях. В качестве естественного маркера захвата и метаболизма глюкозы при ПЭТ используется [^{18}F]-2-флюоро-2-деокси-D-глюкоза ([^{18}F]ФДГ) — аналог глюкозы, меченный 18-фтором, который не метаболизируется и остается в клеточном цитозоле в неизменном виде. Для количественной оценки метаболизма СЖК в миокарде человека в настоящее время в качестве естественного маркера применяется [^{18}F]-триа-гепта-декановая кислота ([^{18}F]ТДК) — длинноцепочная ложная ЖК, меченная 18-фтором, накопление которой свидетельствует о β -окислении СЖК в миокарде как основном источнике энергии в миокарде. Для оценки окислительного метаболизма при ПЭТ разработана модель с использованием [^{14}C]-ацетат как маркера поглощения миокардом кислорода [1, 4].

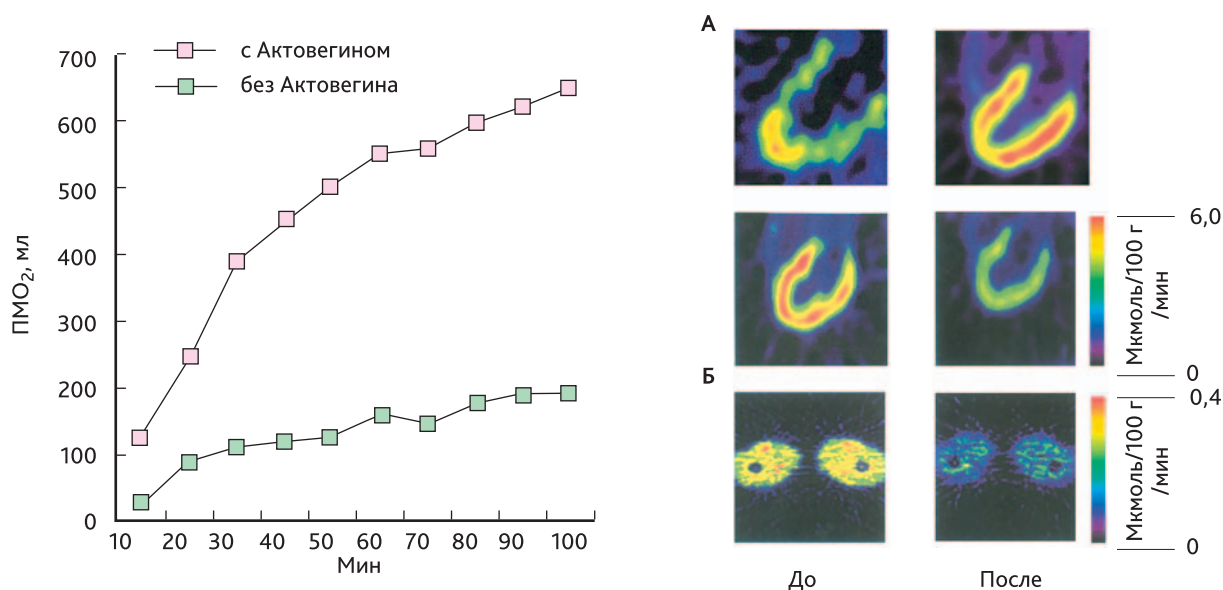


Рисунок 5. Диаграмма PMO₂ и ПЭТ миокарда до и после введения 1000 мг Актовегина: А – распределение глюкозы, Б – распределение липидов

На рис. 5 представлены примеры количественной оценки утилизации O_2 метаболизма глюкозы (рис. 5А) и СЖК (рис. 5Б) до и после внутривенной инфузии 1000 мг Актовегина. Актовегин способствует 3-кратному увеличению утилизации O_2 с одновременным 6–7-кратным увеличением захвата глюкозы и аналогичным снижением метаболизма СЖК. Подобная динамика окислительного метаболизма свидетельствует о стимуляции Актовегином аэробного окисления — наиболее выгодного источника макроэнергетических фосфатов [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПОДХОДА

Имеются данные, что действие Актовегина у пациентов с ИБС, осложнённой острой коронарной недостаточностью, многокомпонентно, помимо улучшения метаболизма миокарда, позитивно влияет на реологические свойства крови: снижает агрегационную активность тромбоцитов, увеличивает подвижность эритроцитов, снижает вязкость крови (через гипогликемический эффект). Одновременно Актовегин способствует ангиогенезу — развитию коллатерального кровообращения [9].

По данным ряда авторов, применение Актовегина у больных в первые сутки развития ИМ, через улучшение метаболизма кардиомиоцитов, способствует восстановлению сократительной функции миокарда ЛЖ, устраняет электрическую гетерогенность, что суммарно проявляется в снижении частоты осложнений и ранней госпитальной летальности [4, 5].

В наших исследованиях, применение Актовегина (от 800 до 1200 мг внутривенно) в острейшей фазе ИМ у 46 больных, на фоне тромболизиса и стандартной терапии, способствовало предупреждению развития синдрома «реперфузии» (прогрессирование болевого синдрома, увеличение эпизодов желудочковых аритмий, распространение зоны ИМ, нарастание сердечной недостаточности). Результаты исследо-

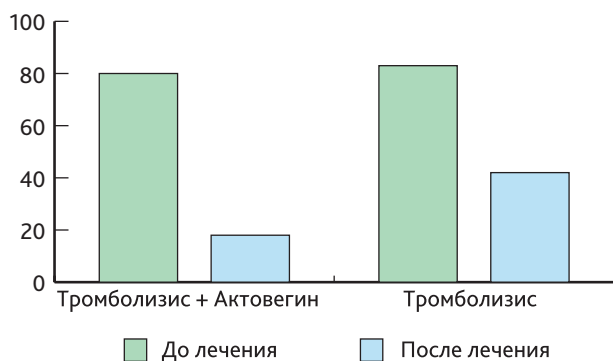


Рисунок 6. Диаграмма динамики частоты нарушений ритма по подгруппам в зависимости от программы лечения

вания насосной деятельности сердца в исследуемой (46 больных ОИМ — тромболизис + Актовегин) и контрольной (57 больных — тромболизис без Актовегина) группах до и после лечения представлены в таблице.

Купирование частоты реперфузионного синдрома до 19,6% в исследуемой группе больных ОИМ, по сравнению с контрольной группой больных ОИМ (57 больных ОИМ) — 33,3%, было опосредовано за счёт улучшения эффективной диастолы (устранение «контрактуры» ишемизированного миокарда). Все параметры потоков крови через митральный клапан, характеризующие диастолическое расслабление миокарда ЛЖ, улучшились статистически достоверно, что способствовало эффективному увеличению фракции выброса ЛЖ — интегрального показателя насосной деятельности сердца. Фракция выброса в исследуемой группе на фоне введения Актовегина увеличилась статистически достоверно ($p < 0,05$) на 8,4% (от $39,2 \pm 5,5\%$ до $46,6 \pm 2,1\%$) по сравнению с контрольной группой больных ОИМ (от $39,1 \pm 2,9\%$ до $42,7 \pm 3,1\%$).

Актовегин опосредовано, через улучшение метаболизма в миокарде, оказывает антиаритмогенный эффект: до лечения в исследуемой и контрольной группах больных ОИМ нарушения ритма сердечной деятельности (желудочковые экстрасистолы различной градации) регистрировались соответственно в 89,1% случаев (41 из 46 пациентов) и в 89,5% наблюдений (51 из 57 пациентов). После проведённого тромболизиса в группе пациентов ОИМ с Актовегином в программе лечения проведение дополнительной антиаритмической терапии потребовалось у 12 пациентов (26,1%), в то время как в группе пациентов с изолированным тромболизисом нарушения ритма с необходимостью их коррекции имели место у 27 пациентов (47,4%) (рис. 6). Аналогичные результаты были получены и в других клинических наблюдениях [5].

Актовегин как антигипоксикант и вторичный антиоксидант при его использовании в клинической практике активизирует аэробное дыхание клеток, находящихся в состоянии ишемии и метаболической недостаточности, оказывает системное действие на организм (рис. 7). Основными фармакологическими действиями Актовегина являются повышение эффективности поглощения кислорода и активация транспорта глюкозы, в частности в кардиомиоците. Активация процессов аэробного окисления, увеличивает энергетический потенциал миокардиальной клетки. Перечисленные эффекты Актовегина наиболее выражены проявляются при гипоксическом статусе сердечной мышцы.

Выводы

В представленном обзоре и на основе собственного опыта показано, каким образом Актовегин улучшает

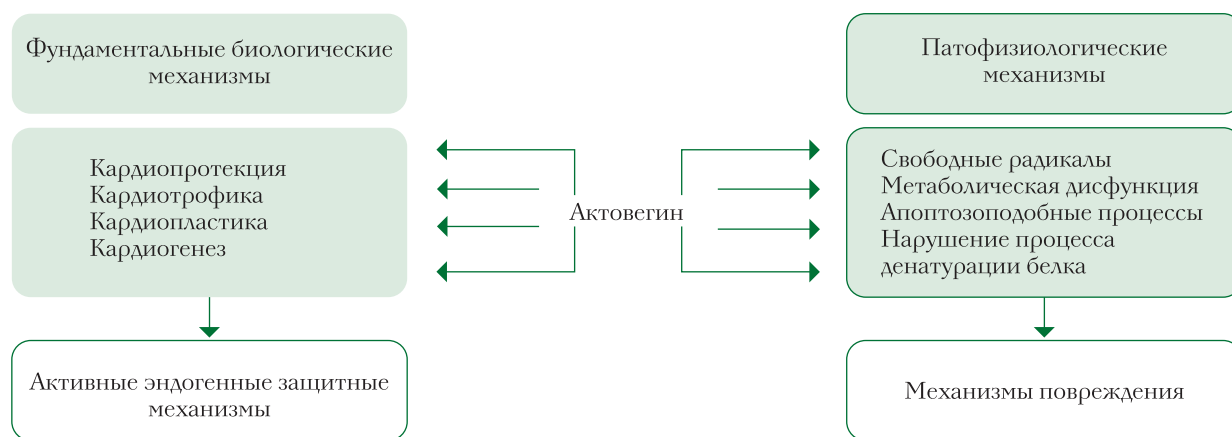


Рисунок 7. Плейотропные эффекты Актовегина при ССЗ

баланс клеточного метаболизма и влияет на целый ряд патофизиологических механизмов, участвующих в развитии различных нарушений со стороны насосной деятельности сердца при ИБС. Поскольку развитие кардиососудистых нарушений определяется целой совокупностью патофизиологических событий, для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощённое однонаправленное воздействие. В качестве биологического агента, обладающего плейотропными эффектами, Актовегин по своим механизмам действия соответствует концепции об интегративном терапевтическом подходе. Плейотропный кардиотропный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патофизиологические механизмы (воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие) (рис. 7).

В статье кратко освещены плейотропный кардиопротективный и метаболический эффекты Актовегина. Актовегин оказывает кардиопротективное действие на кардиоваскулярный функциональный блок за счёт своего антиапоптотического и антиоксидантного действия через положительные эффекты на утилизацию глюкозы и кислорода, которые приводят к повышению метаболизма в миокарде. Прочие эффекты на другие эндогенные кардиобиологические процессы, такие как кардиотрофика, кардиопластичность и кардиогенез, ещё предстоит изучить в будущих исследованиях.

®

Список литературы

1. Белардинелли Р. Благоприятные эффекты метаболического подхода в реабилитации пациентов с заболеваниями сердца //

Таблица. Динамика систолической и диастолической функции ЛЖ ($M \pm m$)

	ОИМ Тромболизис + Актовегин (n = 46)	ОИМ Тромболизис (n = 57)
Синдром реперфузии	19,6%	34%
Систолическая функция ЛЖ		
ЧСС в 1 мин до после	88,2 ± 4,2 73,1 ± 2,4***	87,5 ± 6,5 74,2 ± 2,7***
УО мл до после	46,4 ± 9,1 65,6 ± 8,1**	48,1 ± 4,4 63,3 ± 7,2**
МО л\мин до после	4,1 ± 0,7 4,8 ± 0,3*	4,2 ± 0,8 4,7 ± 0,2*
ФВ% до после	39,2 ± 5,5 46,6 ± 2,1	39,1 ± 2,9 42,7 ± 3,1
Диастолическая функция ЛЖ		
Е м\сек до после	0,42 ± 0,1 0,57 ± 0,2**	0,43 ± 0,06 0,45 ± 0,3*
А м\сек до после	0,48 ± 0,1 0,47 ± 0,1	0,47 ± 0,08 0,48 ± 0,1
Е\А до после	0,87 ± 0,1 1,2 ± 0,05**	0,9 ± 0,07 0,94 ± 0,1*
IVRT мсек до после	109,5 ± 9,6 69,4 ± 6,1***	103 ± 7,1 89,4 ± 7,2**

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. МО — минутный объём крови, УО — ударный объём крови, ФВ — фракция выброса сердца, Е — скорость раннего диастолического наполнения желудочка, А — скорость позднего диастолического наполнения желудочка (пик А), Е\А — соотношение пиков Е и А, IVRT — время изоволюметрического расслабления желудочка.

- Сердце и метаболизм. Эффективность сердечной деятельности в норме и при заболеваниях. 2009. № 28. С. 21–24.
2. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунов О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Т. 13, № 2. С. 36–41.
 3. Фонякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии // Consilium medicum. 2012. Т. 14, № 2. С. 4–7.
 4. Шилов А.М. Инфаркт миокарда. М.: Миклош, 2009. С. 7–163.
 5. Шогенов З., Арболишвили Г. Актовегин в лечении осложненного инфаркта миокарда // Врач. № 4. С. 39–43.
 6. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161, № 3, 4. P. 80–88.
 7. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 120, № 3. P. 132–138.
 8. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and antioxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular. Med. 2011. Vol. 13, № 4. P. 266–274.
 9. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvascular. Research. 2012. Vol. 84. P. 86–93.
 10. Machicao F., Muresanu D., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты Актовегина // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 4. С. 3–10.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании «Тakeda».

РНМОТ И «АРХИВЪ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ» ПОЗДРАВЛЯЮТ С ЮБИЛЕЕМ Л.И. МЕНЬШИКОВУ



Лариса Ивановна Меньшикова с отличием окончила педиатрический факультет Архангельского государственного медицинского института (ныне — Северный государственный медицинский университет, СГМУ) в 1986 г. Обучалась в клинической ординатуре, очной аспирантуре при 2-ом Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова. С 1988 г. работала ассистентом, а затем доцентом кафедр педиатрического профиля СГМУ. Защитила кандидатскую диссертацию, а в 2005 г. и докторскую диссертацию. С 2007 г. имеет звание профессора, высшую квалификационную категорию по специальностям «Организация здравоохранения и общественное здоровье» и «Педиатрия». С 2001 г. работала начальником управления здравоохранения г. Северодвинска, с 2010 по 2011 г. — министр здравоохранения и социального развития Архангельской области, с 2011 г. и по настоящее время — министр здравоохранения Архангельской области.

Л.И. Меньшикова работает в отрасли здравоохранения более 28 лет, из них 13 лет возглавляет органы управления здравоохранением Архангельской области. Огромный опыт профессиональной деятельности помог Л.И. Меньшиковой организовать тесное взаимодействие с СГМУ. Входит в состав Учёного совета СГМУ, большое внимание уделяет научной работе. Имеет 168 публикаций, 18 учебных пособий, зарегистрировала два рационализаторских предложения, одно изобретение, многократно выступала на конференциях, съездах международного, российского и регионального уровней. Постоянно поддерживает научную деятель-

ность молодых учёных, ежегодно организуя круглые столы «Молодые учёные — медицине Поморья». Пользуется заслуженным авторитетом и уважением руководителей подведомственных министерству учреждений, глав муниципальных образований и населения Архангельской области. За личный вклад в развитие отрасли здравоохранения неоднократно награждалась Почётными грамотами администрации города Северодвинска, департамента здравоохранения Архангельской области, администрации Архангельской области, в 2007 г. стала победителем Всероссийского конкурса «Женщина — директор года».