

АНТИАНГИНАЛЬНАЯ И АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ОКСИКАРДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ I-III ФК: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Кулес В.Г., Задионченко В.С.

По поручению группы исследователей, Москва, Россия *

Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии, т.к. с ней связан высокий риск смертности и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. В настоящее время лидерами в лечении ИБС, стенокардии напряжения, являются нитраты [3, 5-7]. Однако, их применение зачастую сопряжено с определенными сложностями — такими, как развитие толерантности, выраженной головной боли [10-13].

Появление новых антиангинальных и антиишемических средств требует определения их места в лечении и профилактике стенокардии. Одним из них является оксикардин — препарат растительного происхождения на основе Danshen (Radix Salviae Multirrhizal и Radix Notoginseng), выпускаемый фирмой "Tianshili Group", КНР. Одна пеллета содержит 25 мг вещества, состоящего из 70% даньшэня (шалфея многокорневищного), женьшеня нотогинсенга — 13,7%, борнеола — 0,8%, макрогола 6000 — 15,5%.

Согласно экспериментальным данным, оксикардин расширяет коронарные сосуды сердца, увеличивает коронарный кровоток и снижает потребность миокарда в кислороде, не оказывая при этом токсического и мутагенного действия [2, 4, 8]. При ишемии и гипоксии сердечной мышцы препарат защищает клетки миокарда, снижая его сократительную активность и метаболические затраты, блокирует поступление кальция в клетки и повышает содержание калия в клетках миокарда. Важной особенностью является способность оксикардина тормозить агрегацию тромбоцитов и препятствовать образованию тромбов [1].

Широкомасштабные клинические исследования оксикардина (в КНР — кардиотонические пилюли «Ангел») проводились в клиниках и медицинских центрах разных городов Китая. Результаты этих исследований свидетельствуют о высокой (до 95%) антиангинальной эффективности препарата у больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения [8, 9].

В настоящей работе представлены результаты российского многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности и безопасности оксикардина у больных стабильной стенокардией напряжения.

Цель проведенного исследования — изучение антиангинальной и антиишемической эффективности и переносимости оксикардина у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения из исследования

В исследование включались больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и выполнение его требований.

К противопоказаниям к включению в исследование относили все состояния, которые являются противопоказаниями для проведения велоэргометрического теста; нестабильную стенокардию; наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или кардиохирургического вмешательства менее, чем за 3 месяца до включения больного в исследование; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; артериальную гипертензию выше 180/100 мм рт.ст.; лактацию, беременность и неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста; лечение новыми исследуемыми препаратами в течение последних 30 дней; психические расстройства, способные повлиять на согласие больного участвовать в исследовании.

Дизайн исследования

Проведено открытое, контролируемое исследование оксикардина в 3-х центрах. Общее количество больных — 75 (по 25 больных в каждом центре). Продолжительность лечения — 4 недели.

Оксикардин назначался пациентам, отвечающим критериям включения и исключения, в виде монотерапии или на фоне заранее подобранной, но недостаточно эффективной терапии другими антиангинальными средствами.

Доза оксикардина составляла 250 мг (10 пеллет) 3 раза в день сублингвально.

Антиангинальная эффективность оксикардина оценивалась по динамике стенокардического синдрома с учетом частоты приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине, переносимости повседневных нагрузок и условий возникновения приступов стенокардии.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по результатам велоэргометрического теста (ВЭМ). Критериями положительной пробы являлись типичный приступ стенокардии и/или стойкая горизонтальная депрессия сегмента ST на 1 мм и более. При анализе результатов ВЭМ оценивались следующие показатели:

- ✓ пороговая мощность нагрузки
- ✓ общий объем выполненной работы

* — Список медицинских учреждений и исследователей, принимавших участие в работе, приведен в конце статьи.

- ✓ продолжительность нагрузки
- ✓ степень депрессии сегмента ST
- ✓ период восстановления ЭКГ

Помимо этого, проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, при анализе данных которого учитывали число эпизодов депрессии сегмента ST, их общую и максимальную продолжительность.

Контроль за гемодинамикой включал регистрацию артериального давления по методу Короткова и частоты сердечных сокращений лежа, стоя и сидя с 2-х минутными интервалами.

С целью оценки состояния внутрисердечной гемодинамики, пациентам проводилось эхокардиографическое исследование.

Регистрация всех вышеуказанных параметров осуществлялась до начала лечения исследуемым препаратом, через 1 и 4 недели лечения.

Оценка эффективности

Общая антиангинальная и антиишемическая эффективность оксикардина оценивалась по следующим критериям:

хорошая - уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине более 80% в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке, по данным ВЭМ, на 20% и более;

удовлетворительная — уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в нитроглицерине от 30 до 79 % в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке, по данным ВЭМ, на 10-19%;

неудовлетворительная - уменьшение числа приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине менее 30% в сочетании с увеличением толерантности к физической нагрузке менее 10%.

Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования фиксировались все побочные и нежелательные явления с регистрацией времени их возникновения, продолжительности, интенсивности, связи с лечением, исхода.

Переносимость оценивалась по следующим критериям:

хорошая — отсутствие побочных эффектов;

удовлетворительная — появление побочных эффектов, проходящих после коррекции дозы и не требующих отмены препарата;

плохая — появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 75 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III ФК в возрасте от 42 до 72 лет (средний возраст — 57,4±7,3 года); мужчин — 43, женщин — 32. Стенокардия напряжения I ФК диагностирована у 15 больных, II ФК — у 48, III ФК — у 12. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 16 больных, артериальная гипертензия была у 32 больных.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование препарата оксикардин

Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Доза оксикардина составляла 250 мг (10 таблеток) 3 раза в день сублингвально. При недостаточной эффективности к концу 1-й недели лечения разовую дозу увеличивали до 375 мг (15 таблеток).

Изучение антиангинальной эффективности оксикардина показало, что уже через 1 неделю терапии большинство пациентов отмечали значительное улучшение общего состояния, многие перестали “чувствовать сердце”, “забыли о сердце”. Большинство больных выразило желание продолжить лечение.

У них отмечалось существенное улучшение качества жизни:

- ✓ уменьшение частоты жалоб (приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине);
- ✓ повышение переносимости повседневных нагрузок;
- ✓ изменение условий возникновения ангинозных приступов (для возникновения последних требовалась большая физическая нагрузка);
- ✓ повышение работоспособности, физической и психологической активности;

Таблица 2

Динамика числа больных с различными функциональными классами стенокардии на фоне лечения оксикардином

- ✓ уменьшение отрицательных моментов в психологическом самочувствии;
- ✓ повышение социальной адаптации.

Через 1 неделю непрерывной терапии оксикардином потребность в нитроглицерине снизилась на 52,2% ($p < 0,05$), а через 4 недели — на 63,7% ($p < 0,05$).

Непрерывная 4-недельная терапия оксикардином привела к улучшению функционального класса стенокардии у 39 % больных (табл. 2). Количество больных со стенокардией I ФК увеличилось более, чем в 2 раза, за счет того, что 17 больных перешли из II ФК в I ФК. Все больные III ФК перешли во II ФК.

При приеме оксикардина сублингвально для купирования приступа стенокардии отмечена возможность купирования приступа при приеме одномоментно 10 таблеток, но скорость купирования ниже, чем при приеме нитроглицерина. В то же время, действие оксикардина было более мягким, не сопровождалось головной болью.

Результаты ВЭМ дают объективное подтверждение высокой антиангинальной и антиишемической эффективности оксикардина.

До лечения пороговая мощность нагрузки составляла $55,2 \pm 23,5$ Вт, объем работы — $198,4 \pm 165,3$ Вт при средней продолжительности работы $4,4 \pm 2,2$ минуты. Период восстановления ЭКГ — $4,2 \pm 1,4$ минуты, степень депрессии сегмента ST — $1,7 \pm 0,8$ мм.

К концу 1-й недели лечения отмечена тенденция к увеличению пороговой мощности нагрузки и общего объема выполненной работы. Продолжительность нагрузки возросла на 23,4%, степень депрессии сегмента ST уменьшилась на 41,5%.

К концу 4-й недели непрерывного лечения оксикардином

- ✓ пороговая мощность нагрузки достоверно возросла на 26,3% ($p < 0,01$);
- ✓ общий объем выполненной работы увеличился на 49,6% ($p < 0,01$);
- ✓ продолжительность нагрузки возросла на 32,5% ($p < 0,05$);
- ✓ степень депрессии сегмента ST уменьшилась на 34% ($p < 0,05$);
- ✓ период восстановления ЭКГ сократился на 13,5% ($p > 0,05$).

По данным суточного мониторирования ЭКГ через 4 недели лечения количество эпизодов депрес-

сии сегмента ST достоверно уменьшилось на 75,4% ($p < 0,05$), общая продолжительность депрессии сегмента ST сократилась на 78,1% ($p < 0,05$).

В целом, **хорошая антиангинальная и антиишемическая эффективность** оксикардина у больных ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК, составила **67,8 %**.

Анализ влияния оксикардина на параметры гемодинамики показал, что в процессе непрерывного 4-недельного лечения оксикардином не было обнаружено достоверных изменений средних значений систолического и диастолического артериального давления при измерении сидя, стоя и лежа. Это делает возможным применение оксикардина у пациентов как с высоким, так и с низким артериальным давлением.

Частота пульса в целом имела тенденцию к незначительному учащению. Индивидуальный анализ показал, что у 6 больных в конце 1-й недели приема оксикардина ЧСС увеличивалась на 15-20 ударов в минуту, однако к концу 4-й недели степень прироста ЧСС уменьшилась и составила 4-6 ударов в минуту.

До начала лечения оксикардином, по данным ЭхоКГ, больные ИБС со стенокардией напряжения I-III ФК имели нормальные размеры полостей сердца и показатели сократительной функции миокарда левого желудочка.

Контроль за морфо-функциональными показателями сердца в процессе 4-недельного лечения оксикардином не выявил достоверных изменений показателей сократительной функции миокарда левого желудочка, но имела тенденция к уменьшению его объемов в систолу и диастолу.

Сравнительный анализ эффективности и переносимости оксикардина с «классическим» антиангинальным препаратом изосорбида-5-мононитратом (ИСМН) проведен на репрезентативных группах больных.

Клиническая эффективность этих препаратов оказалась сравнимо одинаковой: 67,5% у оксикардина и 75% у ИСМН.

Антиангинальная и антиишемическая активность нитратов нередко нивелируется плохой переносимостью [6,7], что может ограничивать их применение у больных ИБС, поэтому важным моментом в нашем

Таблица 3

Побочные явления на фоне лечения оксикардином

исследовании явилось изучение переносимости оксикардина (табл.3).

В ходе исследования у 9 больных (12%) были отмечены следующие побочные эффекты: трое больных отмечали небольшое возбуждение, приводящее к затруднению засыпания; единичные случаи сухости во рту и заложенности носа; тошноты; учащения перебоев в работе сердца; головной боли и головокружения; небольшого повышения АД; явлений стоматита на второй день приема, прошедших после уменьшения дозы препарата.

Возникшие побочные явления проходили при переходе на пероральный прием оксикардина или после уменьшения дозы до 5 таблеток на прием и ни в одном случае не потребовали досрочного прекращения лечения.

Таким образом, хорошая переносимость оксикардина отмечена у 66 больных (88%), удовлетворительная – у 9 (12%).

При лечении ИСМН побочные эффекты были выявлены у 5 больных (21 %): у 4 (16,8%) возникла головная боль, у 1 (4,2%) – сердцебиение.

Анализ переносимости оксикардина и ИСМН показал, что она была сравнимо одинаковой с некоторым преимуществом у оксикардина. Следует подчеркнуть, что на фоне приема оксикардина реже встречаются побочные эффекты, свойственные нитратам.

Заключение

Таким образом, оксикардин является новым эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом растительного происхождения, обладающий хорошим профилем безопасности, который может конкурировать с нитратами, в частности – с изосорбида-5-мононитратом.

Терапевтическая эффективность оксикардина составляет 67,5%.

Лечение следует начинать с дозы 250 мг (10 таблеток) 3 раза в сутки. При недостаточной антиангинальной эффективности через 1 неделю лечения следует увеличить разовую дозу до 375 мг (15 таблеток).

Побочные эффекты отмечены в 12% случаев при сублингвальном приеме и не возникали при пероральном приеме оксикардина.

Литература

1. Бао Мигн. Влияние сложного даньшэна на реологию крови больных коронарной болезнью сердца. Практическое соединение китайской и европейской медицины. 1992; 5(1); 14-15.
2. Ли И Куй. Экспериментальная методика фармакологии китайских лекарств. Шанхайское научно-техническое издание. 1991, с. 83-112.
3. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Нитраты в кардиологии. М., 1989
4. Мэнь Чжэнь-син, У Шу-минь, Сунь Жэнь-цзюнь. Механизм действия даньшэна для предотвращения и лечения атеросклероза. Ж. Сердечно-легочно-сосудистые болезни. 1993; 12; 121-123.
5. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М., 1998
6. Ольбинская Л.И., Ушакова А.В., Сизова Ж.М. Сравнительная клиничко-инструментальная оценка эффективности и безопасности длительного применения препаратов изосорбид-5-мононитрата у больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 1999, 8, с.31-36
7. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца (Пособие для врачей). Под. Ред. В.А.Алмазова, Н.Б.Перепеч, А.О.Недошвина. Санкт-Петербург, 1998, 2-4, 10-18.
8. Цзян Вэнь-дэ и др. Исследование действия даньшэньсу и других двух водорастворимых веществ на коронарные артерии и ишемию миокарда. Вестник Шанхайского первого медицинского института, 1982, 9(1), 13.
9. Ши Янь-хай. Сопоставительное исследование сердечно-тонических пилюль «Ангел» и изосорбида динитрата для лечения стабильной стенокардии. Соединение китайской и европейской медицины. 1997; 17(1): 23-25
10. Chrysant S.G., Glasser S.P., Bittan N. et. Al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1993, 72, 1249-1256
11. Elkayam U. Nitrates in the treatment of congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1996, 77, 41-51
12. Thadani U., Hamilton S.F., Olson E.G. et. Al. Duration of effects and tolerance of slow-release isosorbide-5-mononitrate for angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1987, 59, 756-762
13. Parker J.O. IS-5-MN Study Group: Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1993, 72, 871-876

Исследователи и медицинские учреждения, принимавшие участие в работе:

Доцент Л.И.Павлова, врач Д.М.Сычев (Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН); врач И.В.Погонченкова, врач З.О.Гринева (Московский государственный медико-стоматологический университет).