

УДК: 616.12-008.331.1-085+615.225.2+615.07



Результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, параллельного клинического исследования препарата «Хомвиотензин» для лечения больных первичной артериальной гипертензией

Безродная Л.В., Давыдова И.В., Шлыкова Н.А.

Институт кардиологии им.Н.Д.Стражеско АМН Украины, г.Киев

КМАПО им.П.Л.Шупика, Киев

Артериальная гипертензия (АГ) является важной клинической и социальной проблемой в нашем обществе, поскольку вызывает значительное повышение риска возникновения инсульта, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, а также внезапной смерти. Эта патология - одна из самых распространенных среди взрослого населения; каждый пятый имеет повышенное артериальное давление, даже не догадываясь об этом. С возрастом количество людей, которые имеют АГ, увеличивается. У людей пожилого возраста АГ встречается в 68% случаев; 50% пациентов имеют изолированную систолическую гипертензию (уровень систолического давления >140 мм рт. ст., диастолического < 90 мм рт. ст.). Наиболее часто (80% случаев) встречается мягкая и умеренная гипертензия (систолическое давление 140-180 мм рт. ст., диастолическое – 90-109 мм рт.ст.).

В классическом Фремингемском исследовании доказана связь АГ с возникновением осложнений и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Так, если в возрастной группе 25-34 года возникновение осложнений мягкой АГ на протяжении 10 лет составляет 1%, то в возрастной группе 65-74 года – превышает 30%. Все это говорит о необходимости активной и длительной терапии лиц, которые страдают АГ, особенно мягкой формой.

Наличие большого арсенала новых современных антигипертензивных препаратов, эффективность и перспективность использования которых доказана большинством проведенных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не решает этой проблемы. К сожалению, все эти препараты имеют побочные действия: ухудшают углеводный и липидный обмен веществ, повышают уровень мочевой кислоты в крови и т.д. Кроме того, они не всегда хорошо переносятся больными, вызывая ортостатическую гипотензию, головную боль, брадикардию и т.д.

Таким образом, существует потребность в безопасных медикаментах для терапии больных с АГ и профилактики ее прогрессирования. К подобным средствам можно отнести комплексный натуропатический препарат **Хомвиотензин**, разработанный фирмой Хомвиора-Арцнаймиттель (г.Мюнхен, Бавария).

В состав **Хомвиотензина** входят: резерпин – 0,032 мг, раувольфия – 0,032 мг, омела белая – 0,032 мг, боярышник – 0,064 мг.

Каждый из вышеперечисленных ингредиентов является самостоятельным средством, уже давно и хорошо зарекомендовавшим себя при лечении сердечно-сосудистой патологии [1].

ЦЕЛЮ настоящего исследования явилось изучение эффективности влияния **Хомвиотензина** в сравнении с плацебо на показатели суточного профиля АД у больных мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией (ЭГ) при амбулаторном мониторинге, а также безопасности его использования.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное клиническое исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лечение проведено 77 пациентам (43 мужчинам и 34 женщинам) с эссенциальной гипертензией I — II стадии по классификации ВОЗ, имевшим уровень диастолического АД 90 — 109 мм рт.ст., что соответствует мягкой и умеренной артериальной гипертензии по классификации Американской ассоциации кардиологов. Диагноз эссенциальной гипертензии был поставлен при обследовании больных в результате исключения вторичных форм

артериальной гипертензии. Продолжительность заболевания (срок с момента выявления АГ) колебалась от 3 до 10 лет. В исследование не включались лица, перенесшие мозговую инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, имевшие нестабильную стенокардию, клапанные пороки сердца, диффузные заболевания соединительной ткани, патологию печени или почек.

У всех больных наблюдались изменения сосудов глазного дна, соответствовавшие ангиопатии I — II степени. По данным эхокардиографии, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки не превышала 1,2 см. В анализах крови и мочи патологических изменений не отмечалось.

Все пациенты были разделены на две группы. Группа А составляла 38 больных, из которых 20 женщин и 18 мужчин (средний возраст $53,11 \pm 10,06$). В группу В вошло 39 больных, из которых 14 женщин и 25 мужчин (средний возраст $52,51 \pm 8,74$). Сопутствующие заболевания в группах А и В были сопоставимы. Так же были сопоставимы и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл.2).

Всем больным в течение 3-недельного контрольного периода отменялись противогипертензивные препараты и назначались таблетки «плацебо». Через 3 недели терапия проводилась двойным слепым методом, когда пациент и врач не знают, что назначено – «плацебо» или **Хомвиотензин** (код был использован при обработке материала в Мюнхенском университете, Германия). Группа А (контрольная группа) продолжала принимать «плацебо», группа В – **Хомвиотензин** по 1 таблетке 2 раза в день.

Табл.1

Больные ЭГ и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний* :

		Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
АД сред. (мм рт.ст.)	САД	135-145	146-156	≥ 157
	ДАД	84-89	90-94	≥ 95
Факторы риска ** :				
I НЕТ		низкий	средний	высокий
А/В (кол-во)		-/1	1/-	-/-
II 1-2		средний	средний	высокий
А/В (кол-во)		3/5	10/12	9/4
III ≥ 3 (включая СД)		высокий	высокий	высокий
А/В (кол-во)		5/2	6/4	3/9

* 1990 WHO-ISH, Guidelines for the Management of Hypertension, Journal of Hypertension, 1999, 17 : 151-183

** Включает : возраст (мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет), наследственность, курение, гиперлипидемия, сахарный диабет

Всем пациентам до, после 3-недельного периода "плацебо" и 6-недельного лечения (**Хомвиотензином** или «плацебо») проводилось неинвазивное мониторирование АД с помощью портативной автоматической системы "SpaceLabs 90207" (США). Мониторирование АД осуществлялось в амбулаторных условиях в обычный рабочий день с регистрацией АД в дневное время (7 — 22 ч, период бодрствования) каждые 20 мин, в ночное время (22 — 7 ч, период сна) каждые 40 мин. Отдельные моменты жизненной активности находили отражение в заполняемом больным дневнике. В случае возникновения в процессе мониторирования АД нарушения сна данные исключались из анализа.

Средние значения систолического и диастолического АД рассчитывались за три временных периода: за 24 ч, периоды бодрствования и сна.

Полученные результаты анализировались с помощью статистических пакетов

(университет г.Мюнхен, Германия). Достоверность изменений показателей на фоне лечения оценивалась с применением парного критерия Стьюдента, данные представлены в виде $M \pm m$.

За критерий эффективности противогипертензивной терапии принимали нормализацию диастолического АД или его снижение на 10% и более по сравнению с исходным уровнем.

При каждом визите больного определяли субъективную переносимость препарата (наличие нежелательных эффектов). Исходно, через 3 и 9 недель делали биохимический анализ крови и проводили регистрацию ЭКГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед началом исследования пациенты предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение и перебои в работе сердца, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, слабость. Динамика клинических симптомов после лечения в группах А и В представлена в табл.2.

Табл.2

Динамика клинических симптомов

Клинические признаки	Группа А		Группа В	
	До лечения % больных	После лечения % больных	До лечения % больных	После лечения % больных
Слабость	36,3	9,9	33,0	6,6
Повышенная утомляемость	46,2	26,4	59,4	13,2
Головная боль	92,4	49,5	92,4	19,8
Головокружение	85,8	42,9	89,1	16,5
Тошнота при ↑ АД	23,1	13,2	29,7	3,3
Мелькание «мушек» перед глазами	26,4	13,2	29,7	6,6
Кардиалгии	69,3	33,0	69,3	13,2
Нарушение ритма сердца	23,1	13,2	23,1	3,3

Уровни АД как систолического, так и диастолического в группе, принимавшей «плацебо» оставались без существенного изменения в течение всего периода наблюдения (табл. 3).

Лечение **Хомвиотензином** привело к снижению среднего систолического АД как в дневное время с $144,0 \pm 13,7$ до $127,9 \pm 8,2$ (на 16,1 мм рт.ст., $p < 0,05$), так и в ночное время – с $134,4 \pm 12,4$ до $114,6 \pm 9,0$ (на 19,8 мм рт. ст., $p < 0,05$). Одновременно отмечено снижение диастолического АД в дневное время с $89,2 \pm 8,3$ до $79,0 \pm 6,6$ (на 10,2 мм рт. ст., $p < 0,05$), в ночное – с $79,1 \pm 7,1$ до $67,5 \pm 6,7$ (на 11,6 мм рт. ст., $p < 0,05$).

На фоне лечения отмечено уменьшение патологической вариабельности систолического и диастолического АД как в дневное, так и в ночное время и не выявлено влияния на нормальную вариабельность АД.

Хомвиотензин не оказывал достоверного влияния на ЧСС. Без приема препарата ЧСС в дневное время составило $73,4 \pm 7,2$ уд/мин, в ночное – $62,2 \pm 6,4$ уд/мин. После 6-недельного приема препарата ЧСС в дневное время – $73,7 \pm 7,8$, в ночное – $63,9 \pm 6,2$ уд/мин.

В контрольной группе А через 6 недель нормализация артериального давления наблюдалась у 14% больных, у 86% - уровень АД оставался повышенным, что потребовало медикаментозной терапии. В группе В отмечен хороший и удовлетворительный эффект у

подавляющего большинства больных (73%), у 27% больных для коррекции уровня АД потребовалось назначение дополнительной противогипертензивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие большого арсенала новых современных антигипертензивных препаратов, эффективность и перспективность использования которых доказана большинством проведенных многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований не решает этой проблемы. К сожалению, все эти препараты имеют побочное действие: ухудшают углеводный и липидный обмен веществ, повышают уровень мочевой кислоты в крови и т.д. Кроме того, они не всегда хорошо переносятся больными, вызывая ортостатическую гипотензию, головную боль, брадикардию и т.д.

Поэтому актуальным в лечении больных с ЭГ является использование природных лекарственных препаратов, таких как **Хомвиотензин**, изготовленный из растительного сырья и соединяющий в себе силу фармакологических средств и безопасность природных лекарств [2,3].

Хомвиотензину присуще гипотензивное действие за счет всех компонентов препарата, реализуемых следующими механизмами:

- действием на кардиоваскулярный центр в продолговатом мозгу (омела белая);
- снижением общего периферического сосудистого сопротивления и угнетением прессорного центра (раувольфия);
- уменьшением концентрации биогенных аминов (катехоламины, дофамин в ЦНС – раувольфия).

Кроме того, **Хомвиотензин** обладает мочегонным действием за счет повышения диуреза и выведения азотистых шлаков (омела белая, боярышник). В результате непосредственного влияния на ЦНС всех растительных составляющих у **Хомвиотензина** имеется мягкий седативный эффект, что приводит к уменьшению чувства страха, депрессии, эмоционального напряжения [4,5].

Длительный суточный мониторинг АД, проведенный в нашем исследовании, показал, что **Хомвиотензин** нормализует суточные колебания АД и способствует нормализации его профиля при динамическом наблюдении: нормализуется уровень АД, повышается трудоспособность больных, нет угнетения ЦНС. Это позволяет назначать препарат работающим пациентам, особенно при тех профессиях, при которых требуется повышенное внимание и быстрая реакция.

Применение **Хомвиотензина** не сопровождалось статистически достоверным изменением ЧСС, что дает возможность рекомендовать препарат больным эссенциальной гипертензией с брадикардией, синдромом слабости синусового узла и другими нарушениями проводящей системы сердца.

Лечение **Хомвиотензином** в течение 42 дней не вызывало появления побочных эффектов, требующих отмены препарата у больных эссенциальной гипертензией.

Наши данные согласуются с результатами клинических исследований, проведенных в пяти медицинских центрах Германии на 99 пациентах с эссенциальной гипертензией I-II ст. Через 2 недели приема **Хомвиотензина** достигнуто снижение АД, а на 4 неделе наблюдалась нормализация его уровней у 85% пациентов. Улучшенное состояние сохранялось в течение всего периода наблюдения (18 мес). При этом не было отмечено появления новых случаев инфаркта миокарда, мозговых инсультов или других осложнений среди пациентов [6].

В одной из кардиологических клиник Германии оценивалась эффективность **Хомвиотензина** у больных с изолированной систолической гипертензией (в возрасте 60-82 года) в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. В качестве сравнения использовались: блокатор кальциевых каналов – фелодипин; ингибитор АПФ – фозиноприл; β -блокатор – талинолол; селективный α -блокатор – буназозин.

В результате проведенного исследования было отмечено сопоставимое эффективное снижение уровней АД у больных, получавших **Хомвиотензин** в сравнении с группами больных, получавших другие антигипертензивные препараты [7].

ВЫВОДЫ

1. При монотерапии в течение 42 дней **Хомвиотензин** (фирма Homviota, Германия) оказывает эффективное противогипертензивное действие у больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией.
2. Суточные кривые АД по данным 24-часового мониторирования показали, что лечение **Хомвиотензином** больных с эссенциальной гипертензией обеспечивало адекватный контроль АД в течение суток, не влияло на нормальную вариабельность, но снизило повышенную вариабельность АД.
3. **Хомвиотензин** положительно влиял на «качество» жизни больных эссенциальной гипертензией, улучшая их самочувствие, повышая физическую работоспособность, что позволяет считать его одним из препаратов выбора при лечении таких больных.
4. Применение **Хомвиотензина** при эссенциальной гипертензии не сопровождалось статистически достоверным изменением ЧСС, что дает возможность рекомендовать препарат больным эссенциальной гипертензией с брадикардией, синдромом слабости синусового узла и другими нарушениями проводящей системы сердца.
5. Лечение **Хомвиотензином** в течение 42 дней не вызывало появления побочных эффектов, требующих отмены препарата у больных эссенциальной гипертензией.

Динамика уровней АД на фоне терапии «плацебо» и **Хомвиотензином**

Показатель	«Плацебо» (n=38)			Хомвиотензин (n=39)		
	исход	3 недели	9 недель	исход	3 недели	9 недель
Среднее АД, мм рт.ст. :						
САД день	146,6±15,3	139,6±12,8	138,4±11,6	144,0±13,7	138,7±14,2	127,9±8,2*
ДАД день	88,8±11,0	86,9±10,1	83,7±8,5	89,2±8,3	85,0±10,1	79,0±6,6*
САД ночь	135,5±21,0	130,4±18,7	128,1±10,6	134,4±12,4	129,4±15,7	114,6±9,0*
ДАД ночь	77,1±12,8	76,4±11,2	72,4±7,1	79,1±7,1	76,4±11,0	67,5±6,7*
ЧСС день	77,1±10,4	76,0±9,8	77,4±6,7	74,1±10,0	73,7±7,8	73,4±7,2
ЧСС ночь	65,6±9,2	65,9±9,4	66,2±6,1	64,7±9,3	63,9±6,2	62,2±6,4

Примечание: * - различия достоверны (p<0.05) по сравнению с исходными показателями