

УДК: 616.12-008.331.1-085.322+616.12-008.64-085.322+615.322



## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХОМВИОТЕНЗИНА® И ХОМВИОКОРИНА®-N У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Свищенко Е.П., Безродная Л.В*

**Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско» АМН Украины», г.Киев**

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, Хомвиотензин®, Хомвиокорин®-N, комбинированная терапия.

Проблеме низкой приверженности к лечению больных с артериальной гипертензией (АГ) в последнее время уделяется все больше внимания, так как отказ пациентов от постоянного приема антигипертензивных препаратов препятствует эффективному контролю артериального давления (АД) и, следовательно, способствует повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Основной причиной прекращения лечения больными с АГ является развитие побочных эффектов терапии (3).

С увеличением рынка синтетических препаратов вопросы безопасности лекарственной терапии приобретают особую значимость. В мире летальность от побочных реакций лекарственных средств занимает 5-е место вслед за сердечно-сосудистыми, легочными, онкологическими заболеваниями и травмами. Экономические затраты, связанные с преодолением последствий осложнений медикаментозной терапии, достигают десятков миллиардов долларов в год. Очевидно, это явилось одной из причин роста популярности альтернативной медицины и особенно одного из ее компонентов – фитотерапии, - занимающей в этой области первое место по частоте использования (9). В последние годы за рубежом альтернативную медицину рассматривают в качестве дополнительного звена к традиционной терапии. По состоянию на 1997 год 64 % медицинских школ в США включили в программу обучения курсы альтернативной медицины. Планируется, что количество лиц, занимающихся ею, возрастет с 1994 по 2010 гг на 88 %, а число врачей, применяющих ее в своей практике, - на 16 % (4).

Фитотерапия прошла сложный путь развития с периодами доминирования в фармакопее (со времен античности до конца XIX ст) и почти полного отказа от ее использования в начале XX столетия, когда вследствие бурного развития индустрии синтетических препаратов фитотерапия практически исчезла из терапевтической практики в таких странах как США, Канада, Великобритания. Однако в некоторых странах Западной Европы (Германия, Франция) медицинский «гербализм» продолжал соседствовать с современной фарминдустрией. В индийской, тибетской и китайской медицине использование фитопрепаратов традиционно оставалось на высоком уровне.

В последние два десятилетия отмечается резкое повышение интереса к фитотерапии во всем мире. В США, где население тратит на приобретение пищевых добавок, содержащих травы, около 5 миллиардов долларов в год (7), применение фитопрепаратов с 1990 по 1997 год выросло на 380 % (8). В этой стране фитопрепараты относят к пищевым добавкам (2), и в связи с тем, что они в большинстве случаев не подлежат патентированию и дорогостоящим научным исследованиям, не гарантируется их качество, чистота субстанции, эффективность и безопасность (6), так же как в Индии или Китае.

В отличие от США и стран Юго-Восточной Азии, в странах Западной Европы производство фитопрепаратов имеет четкую законодательную регламентацию и контроль со стороны государственных фармакологических комитетов, предусматривающие получение качественных, стандартизированных продуктов со стабильным содержанием активных ингредиентов в каждом препарате. Особенно широко развита фитотерапия в

Германии, где опыт использования трав с терапевтической целью включает не только их практическое применение, но и большое количество научных исследований.

Существенное место фитопрепараты занимают в лечении АГ. Эффективность ряда растений при данной патологии хорошо известна и подтверждена в ряде крупных исследований, в том числе и плацебо-контролируемых. О лечебных свойствах раувольфии змеиной известно с древних времен. Уже более пяти десятилетий препараты, созданные на ее основе, применяются для лечения АГ. При назначении раувольфии в больших дозах проявляется нейролептическое и седативное действие резерпина, алкалоид раувольфии аймалин известен своими антиаритмическими свойствами. Основной среди нескольких десятков алкалоидов этого растения – резерпин – был использован в первом проспективном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Veterans Administration Study (1967, 1970), предпринятом с целью оценки влияния антигипертензивной терапии на прогноз у больных с АГ. Его результаты впервые продемонстрировали, что адекватное снижение артериального давления значительно уменьшает смертность и частоту осложнений (15).

Резерпин не утратил своего значения в современной кардиологии и в настоящее время назначается в качестве препарата второго ряда при лечении АГ. Так, в одном из самых крупных современных исследований ALLHAT его комбинировали с хлорталидоном, амлодипином, лизиноприлом или доксазозином при их неэффективности в виде монотерапии (14).

В плацебо-контролируемом исследовании SHEP (1991) при недостаточном снижении АД на фоне приема диуретика хлорталидона часть больных получала атенолол или резерпин (40 % пациентов). Оказалось, что положительный эффект от добавления к хлорталидону резерпина значительно больше, чем от добавления атенолола. В противоположность комбинации диуретика с  $\beta$ -адреноблокатором, на фоне которой риск развития инсульта недостоверно увеличился, применение комбинации хлорталидона с резерпином сопровождалось уменьшением вероятности развития церебрального инсульта на 73 % (11).

В последние годы среди препаратов растительного происхождения особое внимание уделяется боярышнику, издавна широко применяющегося в народной медицине с гипотензивной, мочегонной и антиаритмической целью. В экспериментальных и клинических испытаниях доказано его антигипертензивное действие (16), которое, очевидно, связано с индуцированием препаратом эндотелийзависимой NO-опосредованной вазорелаксации (5). По данным мета-анализа восьми исследований, в которых применяли препараты боярышника у пациентов с сердечной недостаточностью, I-II функционального классов (ФК) в соответствии с критериями Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) эффективность его была значительно выше по сравнению с плацебо (12).

Экстракт раувольфии (0,032 мг), алкалоид резерпин (0,032 мг), боярышник (0,64 мг), а также омела белая (0,32 мг), обладающая мочегонным, седативным и сосудорасширяющим действием, являются компонентами комбинированного препарата растительного происхождения **Хомвиотензин**<sup>®</sup> производства компании “Homviora Arzneimittel GmbH”, Германия. Механизм антигипертензивного действия Хомвиотензина<sup>®</sup> обусловлен комплексным влиянием всех его составляющих на различные звенья патогенеза АГ. Клиническая эффективность Хомвиотензина<sup>®</sup> подтверждена в ряде исследований (1, 13).

Наряду с Хомвиотензином<sup>®</sup> широко применяется в кардиологической практике еще один препарат производства фирмы “Homviora Arzneimittel GmbH» - **Хомвиокорин**<sup>®</sup>-N. В его состав входят настойки горичвета весеннего, морского лука, золотарника обычного, боярышника и майского ландыша. Благодаря гликозидам (одонитоксин, строфантин К, конвеллотоксин, конвалозид А, просцилларидин А, цимарин) и флавоноидам (астралагин, кверцетин, рутин), препарат обладает мягким

диуретическим, положительным инотропным, сосудорасширяющим, антиаритмическим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами.

Исследований по изучению комплексного применения Хомвиотензина<sup>®</sup> и Хомвиокорина<sup>®</sup>-N при АГ нами не выявлено. В то же время совместное их назначение пациентам с гипертонической болезнью и ранними проявлениями сердечной недостаточности (СН) теоретически обосновано, поскольку синергизм и аддитивность действия компонентов Хомвиотензина<sup>®</sup> и Хомвиокорина<sup>®</sup>-N может дать дополнительный терапевтический эффект в лечении таких больных по сравнению с монотерапией Хомвиотензином<sup>®</sup>.

В соответствии с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости комплексной терапии Хомвиотензином<sup>®</sup> и Хомвиокорином<sup>®</sup>-N больных с мягкой артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью I-II ФК с сохранённой систолической функцией левого желудочка.

### Материал и методы

В исследование было включено 40 больных ГБ (22 мужчины и 18 женщин) 28-59 лет (средний возраст  $42,3 \pm 1,2$  года). У 27 из них диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, у 13 – II стадии. Продолжительность заболевания составила от 2 до 15 лет. У всех пациентов диагностирована сердечная недостаточность I ст. по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, I-II ФК по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца – больные жаловались на одышку, утомляемость, сердцебиение, возникающие только при выполнении физической нагрузки (обычной или повышенной) и отсутствующие в состоянии покоя. В исследование не включались пациенты со вторичными формами АГ, перенесенным инсультом, клиническими проявлениями ИБС, нарушениями ритма сердца, требующими лечения, выраженной сердечной недостаточностью (III-IV ФК), системными заболеваниями, пороками сердца, поражениями печени и почек.

Восемнадцать больных перед включением в исследование не принимали антигипертензивной терапии, всем остальным лечение отменяли не менее чем на 7-дневный период до начала обследования.

По дизайну исследование было открытым сравнительным. Длительность наблюдения каждого пациента составила 4 недели.

После «отмывочного» без медикаментозного периода и в конце 28-дневного курса терапии всем больным проводили измерение офисного АД и частоты сердечных сокращений, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование, тест с 6-минутной ходьбой, а также определяли биохимические показатели крови, общий анализ крови и мочи.

Суточное мониторирование АД осуществляли с использованием портативного монитора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия).

СМАД начинали в 9-10 часов утра с интервалами между измерениями АД 15 мин днем (с 7 до 22 часов) и 30 мин в ночной период. В исследование включали пациентов, с показателями АД превышавшими нормальные для амбулаторного мониторирования значения (среднесуточное АД  $\geq 125/80$  мм рт. ст.).

Рассчитывали средние величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, дневной и ночной периоды; «нагрузку давлением» - по индексу времени (ИВ) – за 24 ч, день, ночь; вариабельность АД, суточный индекс (СИ).

По данным ЭХОКГ определяли конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО), ударный (УО) объемы и фракцию выброса (ФВ). В исследование включали только больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ  $> 40$  %).

Тест с 6-минутной ходьбой проводили по общепринятой методике до и после лечения (дважды при каждом исследовании с интервалом в 4-5 часов для подтверждения воспроизводимости результатов) (10).

Больные были распределены в две группы (по 20 человек в каждой), сопоставимые по возрасту, полу, уровню АД и выраженности сердечной недостаточности. Пациентам первой группы назначали Хомвиотензин® по 1 таблетке 2 раза в сутки. Через 2 недели при отсутствии снижения АД до целевого уровня (< 140/90 мм рт. ст.) дозу препарата увеличивали до 2-х таблеток 2 раза в сутки. Пациентам 2-й группы назначали Хомвиотензин® по вышеприведенной схеме в комплексе с Хомвиокорином®-N по 15 капель 3 раза в сутки.

Эффективность лечения оценивали по динамике офисного и суточного АД и улучшению клинического состояния больных. Полная нормализация офисного АД (АД <140/90 мм рт. ст.) и суточного АД (< 125/80 мм рт. ст.) при исчезновении явлений СН расценивалась как хорошая эффективность лечения, снижение диастолического офисного и среднесуточного АД на 10 мм рт. ст. и более (при отсутствии его полной нормализации) и уменьшении признаков СН – как удовлетворительная; снижение офисного и среднесуточного АД менее чем на 10 мм рт. ст. при отсутствии его нормализации и сохранении симптомов СН на прежнем уровне – как неудовлетворительная.

Статистический анализ проводили с использованием компьютерной программы Excel. Достоверность различия средних величин определяли с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии в обеих группах пациентов наблюдали положительный клинический эффект, проявлявшийся уменьшением или исчезновением одышки при физической нагрузке, кардиалгий, головных болей, головокружений, эпизодов сердцебиений, повышенной утомляемости и нарушения сна (табл. 1).

Таблица 1  
**Динамика субъективных ощущений на фоне терапии Хомвиотензином® (1 группа) и Хомвиотензином® в сочетании с Хомвиокорином®-N (2 группа)**

Клинические проявления	До лечения (количество больных)		После лечения (количество больных)	
	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)
Одышка	20	20	13	8
Сердцебиение	19	17	11	5
Повышенная утомляемость	20	20	11	5
Головные боли	12	10	6	5
Головокружение	9	13	5	4
Нарушение сна	8	6	4	3
Боли в области сердца	15	14	7	7
Пастозность голеней	8	7	6	4

Как видно из таблицы 1, частота субъективных проявлений заболевания существенно уменьшилась в обеих группах пациентов, однако Хомвиотензин® в комплексе с Хомвиокорином®-N оказывал более выраженный клинический эффект. Так, в 1-й группе у 7 больных проявления сердечной недостаточности были устранены полностью, а еще у пяти уменьшилась их выраженность и отмечено изменение ФК II на ФК I. При применении Хомвиотензина® в комплексе с Хомвиокорином®-N указанные изменения наблюдали соответственно у 12 и 6 больных. Очевидно, уменьшение субъективных жалоб и клинических проявлений сердечной недостаточности (одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость) можно объяснить как непосредственным снижением АД (в обеих группах) под воздействием Хомвиотензина®, так и прямым кардиотоническим действием Хомвиокорина®-N (во 2-й группе), содержащего комплекс растительных ингредиентов, оказывающих положительный инотропный и диуретический эффекты.

Таблица 2  
**Динамика офисного АД и ЧСС на фоне лечения Хомвиотензином<sup>®</sup> (1 гр.) и Хомвиотензином<sup>®</sup> в сочетании с Хомвиокорином<sup>®</sup> -N (2 гр.)**

Период наблюдения	Группы	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
До лечения	1-я группа	145,6±2,6	95,5±2,4	76,4±2,1
	2-я группа	146,3±3,1	96,6±2,5	74,8±2,4
4 недели терапии	1-я группа	136,5*±2,4	86,6*±2,2	72,5±2,5
	2-я группа	134,1**±2,5	85,4*±2,3	69,1±2,6

\*- достоверность различия показателей до и после лечения  $P < 0,05$

\*\* -  $P < 0,01$

Под влиянием лечения офисное систолическое АД достоверно снизилось на 9,12,1 мм рт. ст. в первой группе и на 12,2±2,2 мм рт. ст. во второй группе пациентов. Различие между группами в конце курса терапии не было достоверным, однако выраженность снижения АД на фоне лечения Хомвиотензином<sup>®</sup> в сочетании с Хомвиокорином<sup>®</sup> -N, была более значимой, чем в первой группе, что можно объяснить наличием дополнительного положительного эффекта, обусловленного диуретическим действием Хомвиокорина<sup>®</sup> -N и, очевидно, увеличением дозы боярышника, содержащегося в обоих препаратах.

На фоне применения Хомвиотензина<sup>®</sup> в сочетании с Хомвиокорином<sup>®</sup> -N наблюдали отчетливую тенденцию к замедлению частоты сердечных сокращений – с 74,8±1,4 уд/мин до 69,1±1,6 уд/мин ( $P < 0,1$ ), что, очевидно, связано с отрицательным хронотропным эффектом Хомвиокорина<sup>®</sup> -N, обусловленным влиянием его компонентов на автоматизм синусового узла, ваготропным действием и действием алкалоида раувольфии аймалина, реализующегося за счет снижения возбудимости миокарда, удлинения рефрактерного периода, замедления атриовентрикулярной проводимости.

По данным СМАД, терапия исследуемыми препаратами оказывала нормализующее влияние на уровень АД: в обеих группах достоверно снизились средние показатели САД и ДАД за сутки, день и ночь (табл. 3). Индекс времени, отражающий прессорную нагрузку давлением, в 1-й группе уменьшился для САД в 1,4 для ДАД – в 1,5 раза, во 2-й – в 1,5 и 1,7 раза соответственно.

В целом по группам вариабельность АД в дневное и ночное время достоверно не изменилась на фоне лечения, однако индивидуальный анализ показал, что терапия Хомвиотензином<sup>®</sup> позволила нормализовать ее у троих пациентов из шести, с исходно повышенными значениями вариабельности. В группе Хомвиотензина<sup>®</sup> и Хомвиокорина<sup>®</sup> -N нормализацию вариабельности АД наблюдали у четырех из семи пациентов.

Таблица 3  
**Динамика показателей СМАД на фоне терапии хомвиотензином (1 гр.) и хомвиотензином в сочетании с хомвиокорином-N (2 гр.)**

Показатель	Величина показателей (M±m)			
	До лечения		Через 4 недели терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
САДсут, мм рт. ст.	139,4±3,4	140,6±3,2	128,6*±2,4	128,9*±3,1
САДдень, мм рт. ст.	143,6±3,9	144,8±4,1	133,1*±3,4	132,3*±2,9
САДночь, мм рт. ст.	131,1±3,5	132,6±3,9	120,4*±2,5	121,1*±3,2
ДАДсут, мм рт. ст.	89,7±2,2	90,4±2,6	80,2*±2,5	80,6*±2,8
ДАДдень, мм рт. ст.	92,6±2,8	92,9±2,5	82,4*±2,9	81,9*±2,7
ДАДночь, мм рт. ст.	84,5±2,9	84,7±2,1	75,6*±3,1	74,8*±2,6
ИВСАДсут, %	52,2±5,1	51,9±4,9	37,8*±4,1	34,5*±5,2
ИВДАДсут, %	54,8±4,8	55,1±4,4	36,3*±4,8	35,8*±4,9

СИ САД, %	11,5±4,1	11,3±4,3	14,4±4,4	15,2±3,9
СИ ДАД, %	12,7±3,9	12,4±4,0	14,2±3,8	14,6±3,7

\* - достоверность различия показателей до и после лечения  $P < 0,05$

Хомвиотензин<sup>®</sup> и сочетание Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N не изменяли исходно нормальный суточный ритм АД, однако нормализовали его у больных с исходными нарушениями. В первой группе на фоне лечения наблюдали переход двух «night-pickers» в «non-dippers» и троих «non-dippers» в «dippers». Во второй группе соответствующие изменения произошли соответственно у троих и четверых пациентов.

Таким образом, анализ суточного ритма в обеих группах свидетельствует, что терапия Хомвиотензином<sup>®</sup> и, в большей степени, комбинацией Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N способствует восстановлению физиологического двухфазного суточного ритма АД.

При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики нами не выявлено существенных изменений ни в одной из групп (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели внутрисердечной гемодинамики до и после лечения  
в 1-й и 2-й группах больных**

Показатели	До лечения		Через 4 недели терапии	
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
КДО	117,4±2,6	115,6±2,2	118,3±2,2	117,2±2,4
КСО	49,3±2,1	46,7±2,2	47,7±2,4	47,2±2,5
УО	68,2±2,2	68,7±2,6	69,7±2,7	70,1±2,5
ФВ	55,1±1,9	56,4±1,7	57,9±1,6	58,7±1,8

По данным теста с 6-минутной ходьбой, дистанция, пройденная пациентами после лечения, в группе Хомвиотензина<sup>®</sup> увеличилась с 398,4±3,8 м до 449,9±15,3 м (на 51,5±8,3 м,  $p < 0,05$ ), в группе комбинированного применения Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N с 394,9±12,8 м до 472,6±11,9 м (на 78,7±9,1 м,  $p < 0,05$ ) (рис.1)

За период наблюдения не выявлено достоверных изменений показателей общего, биохимического анализов крови и мочи.

По данным офисного измерения АД и суточного его мониторинга, терапия Хомвиотензином<sup>®</sup> и комбинацией Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N оказывала достаточно значимый антигипертензивный эффект. Целевое АД (< 140/90 мм рт.ст.) при офисном измерении достигнуто у 10 (50 %) больных на фоне лечения Хомвиотензином<sup>®</sup> и у 11 (55 %) – Хомвиотензином<sup>®</sup> в сочетании с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N. Еще у пяти пациентов первой группы и семи второй был достигнут удовлетворительный эффект – снижение диастолического офисного АД на 10 мм рт. ст. и более без полной его нормализации.

По данным суточного мониторинга АД менее 125/80 мм рт. ст. было достигнуто у 12 (66 %) пациентов в группе Хомвиотензина<sup>®</sup> и 14 (70 %) пациентов в группе Хомвиотензина<sup>®</sup> в сочетании с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N.

Лечение Хомвиотензином<sup>®</sup> и сочетанием Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N позволило улучшить самочувствие больных, что выражалось в значительном уменьшении субъективных жалоб. Необходимо отметить очень хорошую переносимость проводимой терапии – за все время приема исследуемых препаратов нами не выявлено связанных с ними нежелательных явлений. Лечение как Хомвиотензином<sup>®</sup>, так и сочетанием его с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N, характеризовалось высокой приверженностью больных к лечению.

### Выводы

1. Терапия Хомвиотензином<sup>®</sup> и сочетанием Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N оказывает стабильный антигипертензивный эффект у больных с мягкой артериальной гипертензией.
2. Добавление Хомвиокорина<sup>®</sup>-N к Хомвиотензину<sup>®</sup> позволяет достичь целевого уровня офисного и суточного АД у большинства больных.
3. Хомвиотензин<sup>®</sup> и комбинация Хомвиотензина<sup>®</sup> с Хомвиокорином<sup>®</sup>-N нормализует суточный ритм артериального давления у больных с мягкой гипертензией, уменьшает вариабельность АД и увеличивает суточный индекс при исходных его нарушениях.
4. Комплексная терапия Хомвиотензином<sup>®</sup> и Хомвиокорином<sup>®</sup>-N способствует уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности у пациентов с мягкой АГ.
5. Применение двух препаратов имеет преимущество перед терапией Хомвиотензином<sup>®</sup> в лечении мягкой АГ с начальными проявлениями сердечной недостаточности.

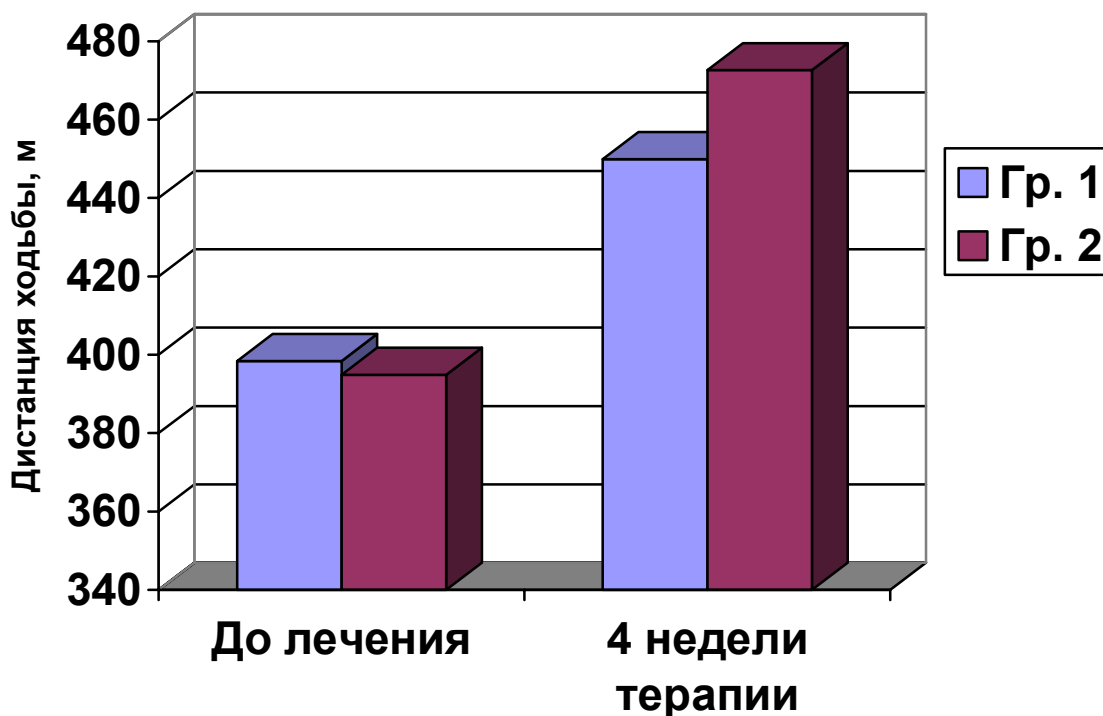


Рис.1 Динамика толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой