

О.Е. Базыка

ГУ ННЦ «Институт кардиологии
им. академика Н.Д. Стражеско»
НАМНУ, г. Киев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ I-II ФК ПО NYHA

Резюме

В статье представлены результаты обзорного исследования, посвященного использованию в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний препаратов боярышника (*Crataegus oxyacantha*). Наибольшей популярностью пользуется боярышник кроваво-красный, применяемый в лечении ИБС, АГ, атеросклероза, вегетососудистой дистонии, климактерического невроза, мигрени, тиреотоксикоза и др. В плацебо контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность экстрактов цветов и листьев боярышника в лечении сердечной недостаточности II класса по NYHA, а при более высоких дозировках, даже III класса.

Ключевые слова

Боярышник, комплексная терапия, сердечная недостаточность I-II класса по NYHA.

Острейшей проблемой, которая стоит сегодня перед здравоохранением Украины является рост заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее актуальным в настоящее время является изучение возможностей улучшения качества жизни и ее продления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Сердечная недостаточность – это неспособность сердца обеспечивать кровью ткани в соответствии с их метаболическими потребностями, развивается приблизительно у 1-2% популяции, с возрастающим уровнем заболеваемости в старших возрастных группах [1, 2]. Наиболее распространенными причинами ХСН являются: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 50-70%, артериальная гипертензия (АГ) – 12-17%, дилатационная кардиомиопатия – 7-14%. Согласно современным представлениям, прогноз жизни больных с ХСН зависит от выраженности систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и нейрогуморальной активации. Симптоматика заболевания включает одышку, повышенную утомляемость в покое или при физической нагрузке [1, 2]. Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (NYHA) выделяет четыре стадии ХСН (функциональные классы I-IV). Раннее начало долговременной терапии рекомендуется уже при легких формах сердечной недостаточности (NYHA классы I и II) с целью не допустить дальнейшего уменьшения сердечного выброса и улучшить среднесрочный прогноз у данных больных. Однако ХСН I и II стадии часто не лечится, нередко по причине побочных эффектов стандартной терапии.

Медикаментозное лечение должно отвечать

современным клиническим подходам. Согласно рекомендациям ВОЗ и Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению ХСН, проведение курсового лечения является недопустимым. Пациентам с ХСН необходимо принимать терапию ежедневно и длительно [1, 2]. Несмотря на широкий выбор средств для лечения, которые предлагает сегодня фармацевтический рынок, по-прежнему является актуальной проблема создания эффективных, безопасных и доступных по цене препаратов, что было и будет основными условиями постоянного и длительного приема медикаментов, а, следовательно, залог эффективного лечения.

В схему стандартного медикаментозного лечения ХСН входят препараты, направленные на снятие основных симптомов заболевания, улучшение качества и продление жизни пациентов: диуретики, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина II и др. [1, 2].

Выбор препарата определяется многими факторами: предыдущим опытом использования медикаментозных средств у данного больного, стоимостью, профилем риска больного, наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний.

С давних времен известны лечебные свойства боярышника (*Crataegus oxyacantha*), который упоминается в книге «Materia medica», написанной в I веке нашей эры греческим ученым Диоскоридом. В травниках разных народов есть рецепты применения листьев, цветов и плодов боярыш-

ника. Наибольшей популярностью пользуется боярышник кроваво-красный, применяемый в лечении ИБС, АГ, атеросклероза, вегето-сосудистой дистонии, климактерического невроза, мигрени, тиреотоксикоза и др. [3, 4]. Это обусловлено тем, что биологически активные вещества боярышника: флавоноиды (до 2%) – витексин-2''-рамнозид, ацетилвитексин-2''-рамнозид, гиперозид, витексин, рутин; процианидины – производные конденсации катехинов и/или эпикатехинов с различной степенью полимеризации, олигомерные процианидины (до 3%), тритерпеновые сапонины – олеановая и урсоловая кислоты; феноловые кислоты, хлорогеновая и кофеиновая кислоты; амины – холин; ксантины; минералы (преимущественно соли калия) понижают артериальное давление, улучшают коронарное и мозговое кровообращение, улучшают функциональное состояние миокарда, нормализуют сон [5, 6, 7].

Как показано в WHO Monograph (1998) и Zapfe (2001), в плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность экстрактов цветов и листьев боярышника в лечении сердечной недостаточности II класса по NYHA, а при более высоких дозировках, даже III класса [8, 9]. По данным Rietbrock и др. (2001), в плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, была показана эффективность стандартизированного экстракта свежих ягод боярышника, что касается устойчивости к нагрузкам и качества жизни [10]. Ранее обсервационное исследование Degenring, 1996, с участием 44 пациентов, принимающих экстракт свежих ягод боярышника, продемонстрировало клинически значимое улучшение симптомов у 86% больных, а также очень хорошую переносимость [11]. В большинстве опубликованных исследований продолжительность лечения составляла восемь недель. В двух исследованиях Bödigeimer и др., (1994) Eichstädt и др. (1989) длительностью четыре недели, получены противоречивые результаты: значительное повышение устойчивости к нагрузкам зафиксировано только в одном из них [12, 13]. Лечебный курс продолжительностью 12 недель, по данным Zapfe jun. (2001), продемонстрировал положительные результаты. В связи с тем, что одышка и утомляемость не развиваются до момента достижения значительно более высокой нагрузки, предполагается, что существенное улучшение велоэргометрических показателей позволяет пациентам со II классом по NYHA получить пользу от продолжительного лечения экстрактом ягод боярышника [9]. По мнению Roger и др. (1998), терапевтическое воздействие и, как следствие, оптимизация работы сердца начиная уже с I-II функционального класса, должна привести к заметному уменьшению уровня смертности [14]. В других плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, 136 больных [15] и 30 больных [16] с сердечной недостаточностью

II класса по NYHA, получали перорально 160 мг экстракта/день или плацебо на протяжении 8 недель. Основным изучаемым параметром были изменения кровяного давления и частоты сердечных сокращений (ВНР) (систолическое артериальное давление \times ЧСС/100), сравниваемые при нагрузке 50 Вт и в спокойном состоянии в начале лечения и по его завершении. В группах с активным препаратом зафиксировано статистически значимое повышение устойчивости к нагрузкам, на что указывает уменьшение разницы показателей ВНР: исследуемая группа – 6,2, плацебо + 0,1, $p = 0,018$ [15]; исследуемая группа – 11,6, плацебо – 4,9, $p = 0,05$ [16]. Также отмечено уменьшение субъективных жалоб ($p < 0,05$) [15] или жалоб, выраженных в балльной оценке (исследуемая группа – 16,5, плацебо – 4, $p < 0,05$) [16]. В обзорном исследовании, 1011 больных с сердечной недостаточностью II класса по NYHA, лечились при помощи 900 мг экстракта ежедневно на протяжении 24 недель. Наблюдалось заметное улучшение клинической симптоматики во время лечения и по его завершении (повысилась переносимость физических нагрузок, уменьшилась утомляемость, сердцебиение, одышка). Отечность в области голеностопных суставов исчезла у 83%, а ночная полиурия – у 50% больных. Фракция выброса увеличилась на 6,7%, артериальное давление снизилось с 142,9/84,5 мм рт.ст. до 137,0/82,3 мм рт.ст., максимальная устойчивость к нагрузке возросла с 88,75 Вт до 102,5 Вт [17].

В целом, за последние годы проведено 13 полноценных клинических исследований по применению экстракта боярышника для лечения пациентов с ХСН. Исследования были рандомизированные, двойные слепые и плацебо-контролируемые, а также использовали монопрепараты экстракта боярышника. В большинстве этих исследований боярышник использовался как дополнение к традиционной терапии. В 8 исследованиях, включавших 632 пациента с ХСН (классы NYHA I-III), по физиологическим конечным точкам максимального уровня нагрузки лечение экстрактом боярышника было более успешным, чем плацебо (взвешенная средняя разница 7 Вт; 95% интервал достоверности – ИД: 3-11 Вт; $p < 0,01$; $n=310$ пациентов). Произведение давление/ЧСС также уменьшалось (взвешенная средняя разница – 20; 95% ИД: от -32 до -8; $n=264$ пациента). Симптомы одышки и усталости достоверно улучшались после лечения боярышником по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были нечастыми, умеренными и транзиторными; они включали тошноту, головокружение, кардиальные и желудочно-кишечные жалобы [8-22].

Обзор клинических исследований фармакодинамических свойств боярышника [5], включая экстракты листьев, цветов и плодов, подтверждает, что при использовании экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, как *in vitro*,

так и *in vivo* наблюдается усиление сократимости миокарда (положительный инотропный эффект). Данный эффект, вероятно, возникает в основном благодаря процианидинам. В ряде *in vitro* и *in vivo* моделей, после введения экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, было продемонстрировано возрастание коронарного кровотока. Этот эффект также воспроизводится после перорального введения. Олигомерные процианидины, как предполагается, обладают наиболее выраженным воздействием. Некоторые разновидности экстрактов боярышника, флавоноидов и процианидинов, в *in vitro* и *in vivo* моделях, проявляют также антиаритмический эффект. Водные и спиртовые экстракты боярышника имеют незначительный гипотензивный эффект после внутривенного или перорального применения [8].

Исходя из вышеизложенного, клинические исследования препаратов боярышника [8-22] продемонстрировали положительный инотропный эффект на сердечную мышцу человека, в дополнение к снижению порога стимуляции и коронарному сосудорасширяющему действию, повышение переносимости физической нагрузки, хорошие показатели безопасности, что предполагает возможность его использования для ранней терапии ХСН и предотвращения снижения сердечной функции.

Поскольку результаты исследований дают ос-

нования предполагать, что существует достоверное положительное влияние экстракта боярышника в качестве дополнительной терапии при ХСН, на фармацевтическом рынке Украины появилось много препаратов и БАД, содержащих в том или ином виде боярышник.

Таким образом, препараты, содержащие экстракт из листьев и цветов боярышника уменьшают возбудимость миокарда, усиливают кровообращение в сосудах сердца и в незначительной мере уменьшают сопротивление периферических сосудов, благодаря чему достигается усиление сокращений сердечной мышцы; имеют успокоительное влияние на центральную нервную систему, повышают сопротивление организма к неблагоприятным факторам. Показания: функциональные расстройства сердечной деятельности, ангионевроз, кардиалгии; как вспомогательное средство в лечении аритмий; в составе комбинированной терапии сердечной недостаточности, что сопровождается незначительным ограничением физической активности (NYHA классы I и II). Противопоказаниями являются повышенная чувствительность (аллергия) к активному веществу, выраженная сердечная недостаточность, беременность и кормление грудью, детский возраст до 12 лет. Препараты боярышника могут усиливать действие сердечных гликозидов. Курс лечения составляет не меньше 6 недель и не более 6 месяцев.

Список использованной литературы

1. Настанова з діагностики й терапії ХСН. - Київ, Моріон, 2006. – 159 с.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. - Киев, 2002. - 135 с.
3. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии метаболитных средств. - М., Медицина, 2002. - 280 с.
4. Чекман И.С. Клинічна фітотерапія. Природа лікує. - К., Рада, 2000. - 510 с.
5. Ammon H.P.T., Kaul R. Crataegus. Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Teil 1; Historisches und Wirkstoffe. Dtsch Apoth Ztg 1994;134:2433-6. Teil 2: Wirkungen auf das Herz./bid 19 94; 134:2521-35. Teil 3:Wirkungen aufden Kreislauf. / Ш1994; 134:2, 631-6.
6. Rehwald A., Meier B., Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in Crataegus leaves and flowers. J Chromatogr A 1994; 677:25-33.
7. Steinegger E., Hansel R. Proanthocyanidine; Wei&dom-preparate. In: Pharmakognosie, 5th ed. Berlin: Springer- Verlag 1992; 404-7,580-4.
8. WHO monograph, Draft 2: Folium, cum Flore Crataegi. October 28U1998.
9. Zapfe jun. G (2001) Clinical efficacy of Crataegus extract WSR 1442 in congestive heart failure NYHA class II. Phytomedicine 8: 262-266.
10. Rietbrock N., Hamel M., Hempel B., Mitrovic V., Schmidt T., Wolf G.K. (2001) Wirksamkeit eines standardisierten Ex-traktes aus frischen Crataegus-Beeren auf Belastungstoleranz und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHAII). Arzneim-Forsch/Drug Res 51 (II) 193:798.
11. Degenring F.I. (1996) Therapie reduzierter Leistungsfähigkeit des Herzens mit Crataegisan®. N Schweiz Zschr GanzheitsMedizin8: 148-t50.
12. Bodigheimer K., Chase D. (1994) Wirksamkeit von WeiBdorn-Extrakt in drr Dosierung 3mal 100 mg taglich. Munch med Wschr 136 (Suppl 1):2-26.
13. Eichstadt H. Biider M., Danne o' Kaiser W., Stein U., Feslix R. (1989) Crataegus-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA-II Herzinsuffizienz Therapiewoche 39: 3288-3296.
14. Roger V.L., Jakobsen S.J., Pellikka P.A. Miller T.D., Bailey K.R., Gersh B.J. (1998) Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Min-nesota. Circulation 98: 2836-2841.
15. Weikl A., Assmus K-D., Neukum-Schmidt A., Schmitz J., Zapfe G., Noh H-S., Siegrist J. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442. Objektiver Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II). Fortschr 1996; 114:291 -6.
16. Leuchtgens H. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. Eine plazebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. Fortschr Med 1993; 111:3524.
17. Tauchert M., Gildor A., Lipinski J. Einsatz des hochdosierten Crataegusextraktes WS 1442 in der Therapie der Herzinsuffizienz stadium NYHA II. Herz 1999; 24: 465-74.
18. Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. Am Heart J 2002; 143:910-5.
19. Holubarsch C.J.F., Colucci W.S., Meinertz T. et al. Crataegus extract WS 1442 postpones cardiac death in patients with congestive heart failure class NYHA II-III: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in 2681 patients. American College of Cardiology 2007 Scientific Sessions March 27, 2007; New Orleans, LA. Late breaking clinical trials-3, Session 414-5.
20. Schroder D., Weiser M., Klein P. Efficacy of a homeopathic Crataegus preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. Eur J Heart Fail 2003; 5:319-326.
21. Brixius K., Willms S., Napp A. et al. Crataegus special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. Cardiovasc Drugs Ther 2006; 20:177-84.
22. Lalukota K., Cleland J.G., Ingle L. et al. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America: EMOTE, HERB-CHF, BEST genetic sub-study and RHYTHM-ICD. Eur J Heart Fail 2004; 6:953-955.