

УДК 616.12 – 005.4; 616.13 – 004.6 (575.2) (04)

**АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИ-ШУАНА
У БОЛЬНЫХ КБС СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

Т.М. Мураталиев – докт. мед. наук, проф.

Н.Т. Давыдова – канд. мед. наук

С.А. Махмутходжаев – канд. мед. наук

The purpose of the study was to investigate antianginal efficiency of a new drug Li-shuan in treatment of patients of coronary artery disease(CAD) with a stable angina pectoris (SAP). The estimation antianginal efficiency Li-shuan with application of exercise testing is lead. Exercise testing was carried out initially and after 4 week treatments with Li-shuan. Li-shuan treatment of patients of CAD with a SAP resulted in a significant improvement of exercise tolerance and antiischemic effect.

Несмотря на успехи доказательной медицины в лечении больных коронарной болезнью сердца (КБС) остается актуальным вопрос о поиске наиболее эффективных методов терапии. Наряду с известными антиангинальными препаратами (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы) появляются новые с принципиально отличительным механизмом действия. Одним из таких препаратов является Ли-шуан – препарат растительного происхождения (производство КНР).

Ли-шуан изготовлен из активного вещества, полученного посредством усовершенствованных технологий из редкого растения Notoginseng (разновидность женьшеня), выпускается в капсулах в мягкой желатиновой оболочке. Одна капсула содержит Notoginseng сапонина – 60 мг.

Ли-шуан обладает многофункциональными свойствами. Улучшает гомеостаз, агрегационные свойства тромбоцитов, способствует регенерации тканей, появлению коллатерального кровообращения, снижает уровень холестерина крови, улучшает мозговое кровообращение, оказывает противовоспалительный, седативный и иммуномодулирующий эффекты [1,2].

Целью настоящего исследования явилось изучение антиангинальной эффективности препарата Ли-шуан у больных КБС со стабильной стенокардией напряжения (ССН). В качестве препарата сравнения избран препарат из группы нитратов – изосорбид-5-мононитрат (ИЗС5МН).

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных коронарной болезнью сердца со ССН II и III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Диагноз КБС верифицирован наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и/или данными селективной коронароангиографии. В исследование включены больные, у которых в контрольный период продолжительность двух повторных ЭКГ нагрузочных проб, проводимых до появления снижения сегмента ST ишемического типа глубиной 1 мм и более, были воспроизводимыми. Группы, получавшие Ли-шуан и ИЗС5МН, были рандомизированы и значительно не различались по основным клинико-функциональным характеристикам. Ко II группе было отнесено 22 (56,4%) больных и 17 (43,6%) – к III ФК. Количество приступов сте-

нокардии варьировало от 4 до 14 раз в неделю. Длительность заболевания составляла от 2 до 16 лет. У 11 (28,2%) больных на ЭКГ определялись рубцовые изменения миокарда. У 10 (25,6%) больных выявлена артериальная гипертензия мягкой формы. Больные I группы принимали Ли-шуан в дозе 6 капсул в сутки. Суточная доза делилась на 3 приема по 2 капсулы. Ли-шуан принимали перед приемом пищи. Суточная доза ИЗС5МН (40–60 мг) во II группе делилась на 2 приема. Терапия испытуемыми препаратами продолжалась в течение четырех недель. У 22 (56,4%) больных изучали терапевтическую эффективность Ли-шуана, а у 17 (43,6%) – ИЗС5МН. 16 (54,3%) больных из I группы принимали базисную терапию: 14 (63,6%) – β -адреноблокаторы, 2 (9,1%) – антагонисты кальция, остальные – 6 (27,3%) антиангинальную терапию не получали. Во II группе 6 (35,3%) пациентов принимали β -адреноблокаторы, 2 (11,8%) – антагонисты кальция, остальные 9 (52,9%) – без сопутствующей терапии. Все больные принимали аспирин. Больным, принимавшим антиангинальную терапию (β -адреноблокаторы, или антагонисты кальция), велоэргометрическую пробу (ВЭМ) осуществляли после 12-часовой отмены антиангинальных препаратов.

Эффект препаратов оценивали при помощи фармакодинамических исследований, проведенных после однократного приема 2 капсул Ли-шуана или ИЗС5МН 20 мг и после 4 недельного приема препаратов. Индивидуальная доза Ли-шуана составляла 6 капсул в сутки, ИЗС5МН – 40–60 мг/сутки.

ЭКГ-нагрузочную пробу проводили в положении сидя на велоэргометре фирмы “Siemens-Elema”, (ФРГ-Швеция) по методике, предложенной ВОЗ (1976). ЭКГ регистрировали на полиграфе “Hellige”. Тест с дозированной физической нагрузкой начинали с мощности 150 кгм/мин в течение 3 мин с последующим увеличением мощности на 150 кгм/мин каждые 3 мин до появления критериев прекращения пробы. Критерием прекращения нагрузочной пробы служил типичный приступ стенокардии при обязательном наличии депрессии сегмента ST на 1 мм и более, горизонтального или нисходящего типа не менее чем в 3 последовательных комплексах.

Оценивали следующие показатели: длительность непрерывной работы (ДНР, мин) на велоэргометре, общий объем выполненной работы (ООВР, кгм), пороговая мощность нагрузки (ПМН, кгм/мин), степень (CST, мм) и длительность депрессии сегмента ST (TST, мин) на ЭКГ, частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолическое (САД, мм рт.ст.) и диастолическое (ДАД, мм рт.ст.) артериальное давление, “двойное произведение” (ДП, усл.ед.). Эффект препарата оценивали при помощи фармакодинамических исследований, которые включали две первые нагрузочные пробы без препарата для оценки стабильности переносимости физических нагрузок. Повторную ВЭМ-пробу проводили через 120 мин (время предполагаемого максимального эффекта препарата) после приема испытуемого препарата. Критерием эффективности однократного приема препарата считали увеличение продолжительности непрерывной работы на ВЭМ по сравнению с контрольной на 2 мин и более или прироста толерантности к физической нагрузке на 1 ступень и более. Кроме того, после приема испытуемых препаратов оценивали уровни АД, ЧСС и ДП на так называемой “промежуточной точке”, соответствующей максимальным изменениям при контрольных исследованиях. Курсовое лечение проводили в течение 4 недель. Повторное ВЭМ-исследование проводили на 28-й день лечения. Антиангинальную эффективность 4-недельного лечения оценивали как и при однократном применении испытуемых препаратов.

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами вариационной статистики (критерий Стьюдента). За достоверные различия принимали значения $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Антиангинальную эффективность (ААЭ) однократного приема Ли-шуана (2 капсулы) исследовали у 22 больных через 2 часа после перорального приема. Эффективность однократного приема Ли-шуана отмечена у 20 (90,9%) из 22 обследованных, у 2 (9,10%) была незначительной, и соответственно после приема ИЗС5МН у 16 (94,1%) пациентов со ССН. Подобный эффект отсутствовал лишь у 1 (5,90%) больного. Однократный прием этих препаратов не сопровож-

дался побочными эффектами. Таким образом, однократный прием Ли-шуана и ИЗС5МН оказывает аналогичный антиангинальный эффект.

По данным парной ВЭМ-пробы до и через 2 часа после однократного приема Ли-шуана в дозе 2 капсулы и ИЗС5МН 20 мг выявлена значимая эффективность препаратов. Однократный прием Ли-шуана увеличивал пороговую мощность нагрузки с $385,7 \pm 76,0$ до $489,3 \pm 137,5$ кгм/мин ($\Delta + 31,7\%$, $P < 0,01$), общий объем выполненной работы – с $1462,5 \pm 591,2$ до $2450,0 \pm 884,0$ кгм ($\Delta + 68,1\%$, $P < 0,001$) и длительность непрерывной работы – с $4,10 \pm 1,10$ до $6,00 \pm 1,60$ мин ($\Delta + 47,6\%$, $P < 0,001$). Степень и длительность депрессии сегмента ST уменьшились на 39,7% и 78,7% ($P < 0,001$) соответственно, а метаболическая стоимость увеличилась на 18,4% ($P < 0,05$).

Результаты проведения острого нагрузочного теста с однократным приемом ИЗС5МН (20 мг) также показали высокую эффективность препарата: ПМН увеличилась с $384,4 \pm 76,9$ до $506,3 \pm 92,9$ кгм/мин ($\Delta + 31,7\%$, $P < 0,05$), ООВР – с $1462,5 \pm 591,2$ до $2428,1 \pm 761,4$ кгм ($\Delta + 66,6\%$, $P < 0,001$) и ДНР – с $4,10 \pm 1,20$ до $5,96 \pm 1,40$ мин ($\Delta + 46,8\%$, $P < 0,001$). Степень и продолжительность депрессии сегмента ST уменьшились на 39,3% и 51,9% ($P < 0,001$) соответственно, МЕ увеличилась на 22% ($P < 0,05$).

Таким образом, однократный прием Ли-шуана (2 капсулы) и ИЗС5МН (20 мг) показали их высокую терапевтическую эффективность у больных стабильной стенокардией напряжения. Сравнительный анализ показал, что испытываемые препараты обладают примерно одинаковой эффективностью.

Антиангинальную эффективность Ли-шуана и ИЗС5МН при 4-недельном применении оценивали сравнением средне-недельной частоты приступов стенокардии и количеством потребляемых таблеток нитроглицерина после лечения с фоновыми данными. Суточная доза Ли-шуана составила 6 капсул (по 2 капсулы 3 раза), ИЗС5МН – 40 мг/с на 2 приема. При необходимости и отсутствии побочных реакций дозу ИЗС5МН увеличивали

до 60 мг/с. 11 больных получали ИЗС5МН в дозе 40 мг/с, остальные 6–60 мг/с.

Установлено, что в большинстве случаев (88%) удалось добиться значительного улучшения состояния больных, прекращения или урежения приступов стенокардии и увеличения толерантности к дозированной физической нагрузке. Через 4 недели после приема Ли-шуана частота ангинозных приступов уменьшилась на 51,3% ($P < 0,01$), количество употребляемых таблеток нитроглицерина в неделю – на 66,7% ($P < 0,01$).

При использовании ИЗС5МН достоверно уменьшились также частота приступов стенокардии (на 63,0%, $P < 0,001$) и количество употребляемых таблеток нитроглицерина в неделю – на 75,0% ($P < 0,001$).

Влияние Ли-шуана и моносана на толерантность к физической нагрузке при 4-недельном применении определяли на повторных ВЭМ-пробах через 2 часа после приема очередной дозы Ли-шуана и ИЗС5МН.

Как видно из табл. 1, у больных с ССН после 4-недельного применения Ли-шуана отчетливо возросла пороговая мощность к физической нагрузке на 34,3%, общий объем выполненной работы – на 92,6%, длительность непрерывного педалирования на велоэргометре – на 59,4% ($P < 0,01$), метаболическая стоимость – на 24,2% ($P < 0,05$).

Остались без изменения максимальные ЧСС, САД, ДАД и ДП, что указывает на отсутствие прироста потребности миокарда в кислороде. Последние данные особенно показательны, если анализировать ДП “промежуточной точки”. При этом зафиксировано снижение этого показателя на 13,3% ($P < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при одинаковом уровне ДП, ЧСС, САД после приема Ли-шуана выполняется больший объем работы, чем в контрольных ВЭМ-пробах.

Следует отметить, что наряду с повышением толерантности к физической нагрузке после 4-недельного лечения Ли-шуаном наблюдались уменьшение степени и длительности депрессии сегмента ST на высоте пороговых нагрузок. Это обстоятельство указывает на антиишемическое действие Ли-шуана. После приема Ли-шуана

Таблица 1

Динамика показателей толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы у больных ССН после 4-недельного лечения Ли-шуаном

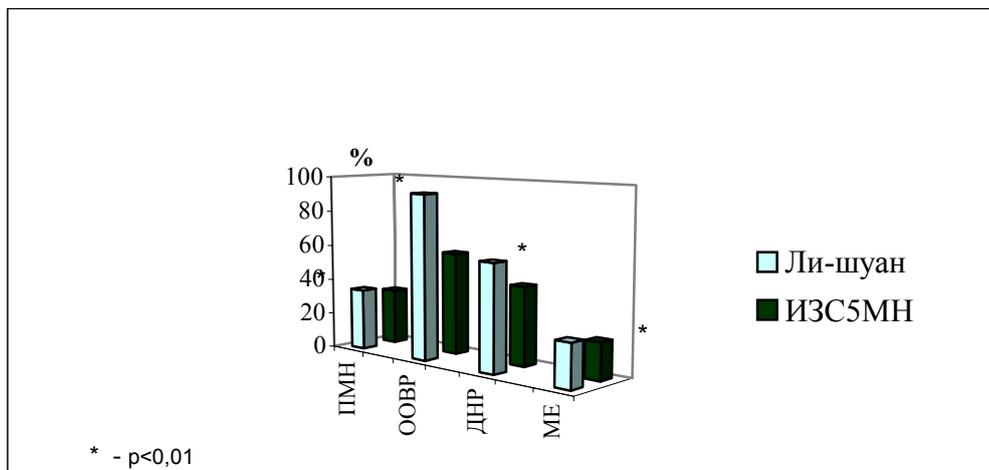
Показатель (n=20) (M ± m)	Сроки исследования		
	до лечения	после лечения	Δ % изменения
ПМН, кгм/мин	385,7 ± 76,0	517,9 ± 142,1	+ 34,3*
ООВР, кгм	1457,1 ± 539,0	2807,1 ± 1092,1	+ 92,6*
ДНР, мин	4,10 ± 1,10	6,50 ± 2,10	+ 59,4*
ЧСС, макс, уд/мин	125,0 ± 14,5	129,9 ± 20,4	+ 3,96
САД макс, мм рт.ст.	184,3 ± 28,2	187,6 ± 31,1	+ 1,80
ДАД макс, мм рт.ст.	96,2 ± 10,2	98,6 ± 12,8	+ 2,50
ДП макс, усл. ед.	232,4 ± 53,9	234,2 ± 70,8	+ 0,80
Метаб. стоим., МЕ	3,90 ± 0,97	4,80 ± 1,40	+ 24,2*
С ST, мм	1,10 ± 0,30	0,50 ± 0,50	- 50,5*
Т ST, мин	3,60 ± 1,80	1,00 ± 1,20	- 71,2*
Данные "промеж. точки":			
САД, мм рт.ст.		171,0 ± 22,5	- 7,20
ДАД, мм рт.ст.		92,0 ± 6,95	- 4,40
ЧСС, уд/мин		118,7 ± 15,4	- 5,00
ДП, усл.ед.		201,6 ± 42,9	- 13,3*

* Здесь и в следующей таблице сдвиги достоверные по сравнению с исходными данными; P<0,05.

Таблица 2

Динамика показателей толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы у больных ССН после 4-недельного лечения ИЗС5МН

Показатели (n=16) (M ± m)	Сроки исследования		
	до лечения	после лечения	Δ % изменения
ПМН, кгм/мин	384,4 ± 76,9	504,5 ± 101,1	+ 31,2*
ООВР, кгм	1462,5 ± 591,2	2304,5 ± 956,4	+ 57,6*
ДНР, мин	4,10 ± 1,20	5,90 ± 1,90	+43,9*
ЧСС макс, уд/мин	123,6 ± 15,6	130,5 ± 13,5	+ 5,60
САД макс, мм рт.ст.	179,4 ± 28,9	185,5 ± 18,1	+ 3,40
ДАД макс, мм рт.ст.	95,6 ± 10,9	95,9 ± 7,40	+ 0,30
ДП макс, усл. ед.	224,0 ± 56,6	251,2 ± 38,9	+ 12,1
Метаб. стоим., МЕ	3,90 ± 1,10	4,70 ± 1,60	+ 20,5*
С ST, мм	1,10 ± 0,30	0,60 ± 0,45	- 45,5*
Т ST, мин	3,60 ± 1,70	1,50 ± 1,10	- 58,3*
Данные "промеж. точки":			
САД, мм рт.ст.		168,2 ± 26,8	- 6,24
ДАД, мм рт.ст.		91,5 ± 9,60	- 4,30
ЧСС, уд/мин		118,8 ± 12,2	- 3,90
ДП, усл.ед.		209,3 ± 53,4	- 6,60



Динамика показателей толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы у больных ССН после 4-недельного лечения Ли-шуаном и ИЗС5МН (% изменения по сравнению с фоном)

степень и длительность депрессии сегмента ST уменьшились на 50,5% и 71,2% соответственно. В то же время после приема ИЗС5МН такое снижение составило 45,5% и 58,3% соответственно (табл. 2).

Результаты сравнительного анализа антиангинального эффекта изучаемых препаратов показали, что 4-недельное лечение Ли-шуаном оказывает более выраженный ААЭ, чем препаратом сравнения ИЗС5МН (см. рисунок).

Так, после 4-недельного лечения Ли-шуаном прирост пороговой нагрузки составил 92,6% ($P < 0,001$), длительность непрерывной работы – 59,4% ($P < 0,01$) против 57,6% ($P < 0,05$) и 43,9 % ($P < 0,05$) после лечения ИЗС5МН. Полученные данные подтверждают, что Ли-шуан оказывает отчетливое антиангинальное действие на больных ССН, способствует повышению физической работоспособности, урежению приступов стенокардии, уменьшению потребности в нитроглицерине. Ли-шуан по антиангинальной эффективности не уступает изосорбиду-5-мононитрату.

Таким образом, приведенные результаты указывают на некоторое преобладание антиангинальной эффективности Ли-шуана по сравнению с подобным эффектом ИЗС5МН. Кроме того, как уже было отмечено, Ли-шуан уменьшает потребность миокарда в кислороде, сни-

жая значение “двойного произведения”. Препарат сравнения ИЗС5МН не оказал существенного влияния на величину “двойного произведения”. Последнее подтверждается и данными ДП “промежуточной точки” ВЭМ-пробы после 4-недельного лечения ИЗС5МН (табл. 2). Необходимо отметить, что, несмотря на значительный прирост физической работоспособности после приема Ли-шуана максимальные значения ЧСС, САД, ДАД и ДП существенно не изменились по сравнению с исходными величинами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием Ли-шуана снижает потребность миокарда в кислороде. Подтверждением этого могут служить полученные данные “промежуточной точки” – снижение показателей ЧСС, ДАД, САД и ДП при выполнении физической нагрузки.

Таким образом, Ли-шуан оказывает отчетливое антиангинальное и антиишемическое действие на больных ССН. Применение Ли-шуана в течение четырех недель способствует повышению физической работоспособности, урежению приступов стенокардии, уменьшению потребности в таблетках нитроглицерина. Ли-шуан по антиангинальной эффективности не уступает изосорбиду-5-мононитрату. Механизм ААЭ Ли-шуана, вероятно, связан со снижением потребности миокарда в кислороде.

Переносимость как однократного, так и 4-недельного применения Ли-шуана была хорошей. Ни в одном случае не зарегистрированы побочные явления.

Литература

1. Research and development of Noginseng, a traditional Chinese Medicine, new Chinese medicine and clinical pharmacology, Wei, Junxian, etc. – 1992:3(1).
2. The sum up of the Clinical research of of the treatment on the obstruction of qi in the chest with Heart protection package, a new Chinese medicine and clinical pharmacology, Western hospital, the Chinese medicine institute of China. – 1992:3(2).
3. Метелица В.И., Шакарова С.Ш., Марцевич С.Ю. Изучение возможности развития толерантности к антиангинальному эффекту изосорбида динитрата и верапамила // Кардиология. – 1985. – №1. – С. 63–67.
4. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Пиотровский В.К. и др. Кооперативное исследование по длительному применению антиангинальных препаратов // Кардиология. – 1985. – № 9. – С. 67–72.