

Возможности применения стандартизованного экстракта боярышника в коррекции нарушений сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью

О. Б. БАКЛЫКОВА, Ж. М. СИЗОВА, Е. В. ШИХ

Научный центр ЭСМП, Москва

Possible Use of Standardized *Crataegus sanguinea* Extract in Correction of Cardiac Phythm Impairment in Patients with Chronic Heart Failure

O. B. BAKLYKOVA, ZH. M. SIZOVA, E. V. SHIKH

Scientific Centre for Investigation of Medicinal Products, Moscow

Несмотря на успехи в понимании патогенеза и подходов к лечению, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из важных причин инвалидизации и летальности больных, является осложнением всех органических заболеваний сердца, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) — самое распространённое заболевание [1].

Пациенты, страдающие ХСН, вынуждены принимать долгое время большое количество лекарственных средств, что повышает риск возникновения нежелательных реакций. Преимуществом лекарственных препаратов из природного растительного сырья является низкая токсичность, возможность длительного применения без существенных побочных эффектов [2, 3].

В связи с этим в настоящее время повышен интерес исследователей к препаратам природного происхождения, обладающим кардиотоническим действием, в частности к лекарственным препаратам, изготовленным на основе боярышника [2]. Однако разные части лекарственного растения содержат неодинаковое количество ингредиентов, обуславливающих фармакологическую активность [2]. Так, по содержанию гиперозида, основного компонента, вызывающего кардиотонический эффект, цветки боярышника превосходят листья боярышника практически в три раза, а плоды боярышника — в 6–7 раз [2, 4].

В медицинской практике используются лекарственные средства, произведённые из листьев, цветков и плодов боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.).

Боярышник содержит около 10 флавоноидов, определяющих его фармакологическое действие: гиперозид, кварцитрин, ацетилхолин, холин, триметиламин, сорбит, кофейную, хлорогеновую

кислоты, эфирное масло и др. В плодах боярышника обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, из которых главным является гиперозид, кверцетинсорбит, фруктоза, урсоловая, олеиновая, кофейная и хлорогеновая кислоты, сапонины, холин, ацетилхолин, фитостериноподобные вещества. Тритерпеновые кислоты, обнаруженные в боярышнике, улучшают кровоток в венечных сосудах сердца и мозга, повышают чувствительность сердца к сердечным гликозидам.

Традиционно в народной медицине боярышник используется как средство, усиливающее сокращение сердца, понижающее артериальное давление. Остается спорным вопрос о наличии у боярышника противоаритмической активности. В данном случае вероятнее всего надо рассматривать наличие этого эффекта у каждого конкретного лекарственного средства, изготовленного из боярышника в зависимости от качественных показателей используемого сырья, качественных и количественных показателей лекарственного препарата и используемой суточной дозы.

Для изучения антиаритмических свойств был выбран сухой экстракт цветков и листьев боярышника (БСЭЛЦ) у которого количественное определение при контроле качества проводится по гиперозиду, основному веществу, обуславливающему кардиотонический эффект.

Экспериментальное изучение антиаритмической активности препарата сухого экстракта цветков и листьев боярышника (БСЭЛЦ)

Изучение антиаритмической активности БСЭЛЦ проводилось на аконитиновой модели аритмии у бодрствующих крыс и на модели аритмии у кроликов, вызванной с помощью хлорида бария. Аритмоген — аконитин модифицирует

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., 3А. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

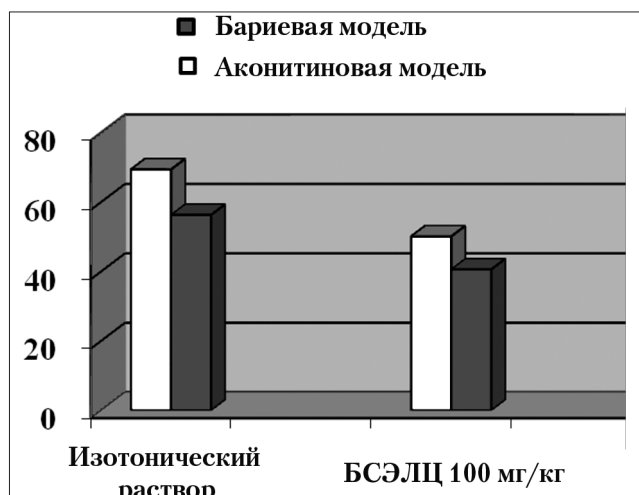
Таблица 1. Влияние внутривенного введения стандартизованного экстракта боярышника на длительность аконитиновой и бариевой аритмий у экспериментальных животных

Вариант опыта	Длительность аритмии, мин, $M \pm m$	
	аконитиновая модель аритмии, крысы	бариевая модель аритмии, кролики
Изотонический раствор хлорида натрия + аритмоген	69,4±4,9	56,3±6,2
БСЭЛЦ 10 мг/кг + аритмоген	62,9±5,9	48,3±7,7
БСЭЛЦ 100 мг/кг + аритмоген	50,1±3,5*	40,6±6,5

Примечание. * — статистически достоверно по сравнению с контролем.

Таблица 2. Характеристика больных ХСН, включённых в исследование

Показатели	Абс.	%
Количество больных	60	100
мужчины	35	58,3
женщины	25	41,7
Средний возраст, лет	58,6±5,8	
ХСН I ФК	23	38,3
ХСН II ФК	37	61,7
Ср. ФК ХСН	1,62±0,09	
Анамнестическая длительность ХСН, мес		
ИБС	60	100



Длительность аритмии у экспериментальных животных при введении стандартизованного экстракта боярышника БСЭЛЦ.

быстрые натриевые каналы в миокардиальных клетках. Под влиянием аконита возникает поли-топная экстрасистолия, которую можно сопоставить с аритмией, наблюдающейся в клинических условиях. Аритмоген — бария хлорид при внутривенном введении в краевую вену уха кролика в дозе 4 мг/кг угнетает калиевую проводимость. Бариевая модель аритмии считается адекватной для выявления веществ со свойствами класса III антиаритмического действия.

Исследуемый БСЭЛЦ вводили животным в дозе 10 и 100 мг/кг за 2 мин до введения аритмогена. Для каждой модели были сформированы три группы животных, по 8 животных в каждой. Результаты экспериментов представлены в табл. 1

При анализе данных установлено, что при аконитиновой модели аритмии при введении БСЭЛЦ в дозе 10 мг/кг отмечается незначительное статистически недостоверное ускорение восстановления сердечного ритма (9,3△%). При использовании БСЭЛЦ в дозе 100 мг/кг отмечается статистически достоверное по сравнению с контролем сокращение времени, необходимого для восстановления сердечного ритма (соответственно $t=3,16$).

При проведении исследования с применением бариевой модели аритмии установлено, что при введении БСЭЛЦ в дозе 100 мг/кг отмечается четко выраженная тенденция к снижению времени, необходимого для восстановления сердечного ритма ($t=1,74$) (рисунок).

Таким образом, проведённые экспериментальные исследования на аконитиновой и бариевой моделях аритмии у животных показали, что стандартизованный по гиперозиду экстракт боярышника (БСЭЛЦ) проявляет антиаритмическую активность.

Частота и характер нарушений ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью

Под наблюдением находились 60 больных ХСН I-II ФК в возрасте от 47 до 74 лет (средний возраст — 58,6±5,8 лет), мужчин — 35 (58,3%), женщин — 25 (41,7%). ХСН I ФК диагностирована у 23 (38,3%) больных, ХСН II ФК — у 37 (61,7%), средний ФК ХСН составил 1,62±0,09.

Характеристика включённых в исследование больных представлена в табл. 2.

Таблица 3. Влияние терапии экстрактом боярышника на биоэлектрическую активность сердца больных ХСН, осложнившей течение ИБС

Показатель	Группа лечения	Недели лечения		
		0	4	8
ИБС				
PQ, мсек	1	176,2±10,1	174±30,2	174,7±12,1
	2	174,2±18,1	170,9±10,1	169,2±28,2
QT, мсек	1	390,7±30,2	394,3±22,3	390,2±23,3
	2	382,7±28,3	381,4±24,2	380,7±31,2

Примечание. 1 — группа больных, получавших экстракт боярышника; 2 — контрольная группа.

До начала исследования в составе комбинированной фармакотерапии 28,3% больных получали сердечные гликозиды с целью урежения частоты желудочковых сокращений при тахисистолической форме мерцания предсердий и коррекции инотропной функции миокарда ЛЖ; 48,3% — диуретические лекарственные средства постоянно, 16,6% — в случае нарастания клинических проявлений ХСН; 86,6% — β -адреноблокаторы (атенолол, карведилол, бисопролол, метопролол). Кроме того, 43,3% больных периодически принимали антиангинальные и антигипертензивные средства (нитроглицерин, антагонисты кальция группы нифедипина).

Все 60 больных страдали ИБС, приступы стенокардии напряжения были у 32 из них. Стенокардия напряжения I ФК — у 6 (17,75%) больных, II ФК — у 20 (62,5%), III ФК — у 6 (17,75%). Верификация ИБС осуществлялась на основании типичной клинической картины заболевания, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, результатов функциональных нагрузочных проб и ЭхоКГ — признаков локальной асинергии ЛЖ.

Согласно дизайну исследования 30 больных ХСН получали в составе комбинированной терапии экстракт боярышника (группа 1), 30 больных ХСН составили группу контроля (группа 2).

1 группу составили 30 больных ХСН (25 мужчин, 5 женщин), ср.возраст — 59,5±10,2 лет. Анамнестическая длительность ХСН составила 17,9±9,5 мес, ср. ФК ХСН — 1,93±0,83, ФВ ЛЖ — 37,8±6,0%.

Во 2 группу были включены 30 больных ХСН (21 мужчин, 9 женщин), ср.возраст — 57,1±8,8 лет. Анамнестическая длительность ХСН составила 14,4±6,9 мес, ср. ФК ХСН — 1,92±0,79, ФВ ЛЖ — 36,3±4,9%.

Экстракт боярышника назначался больным ХСН в таблетках, разовая доза составила 300 мг, суточная — 900 мг, кратность приема — 3 раза в сутки, длительность лечения — 8 недель.

Оценка характера нарушений ритма сердца проведена у 53 больных ХСН, осложнившей течение ИБС, имевших на момент включения в исследование желудочковые экстрасистолы различных градаций, проведено холтеровское мониториро-

вание (ХМ) ЭКГ в течение суток. Время записи ЭКГ в среднем превышало 23 часа 20 мин.

Анализ результатов ХМ ЭКГ показал, что исходно у всех больных ХСН регистрировались ЖЭ I—IV градаций (Lown-Wolf), у 88,3% — изолированные желудочковые экстрасистолы (ИЖЭ), у 46,7% — парные желудочковые экстрасистолы (ПЖЭ), у 13,3% — эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ), у 96,7% больных — наджелудочковые экстрасистолы (НЭ). При этом жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиение предъявляли 35% больных. У 16,7% больных ЖЭ и НЖЭ зафиксированы при записи стандартной ЭКГ.

По данным ХМ ЭКГ у 86,7% больных ХСН регистрировался синусовый ритм, у 13,3% — тахисистолическая форма мерцания предсердий, у 26,6% — нарушения внутрижелудочковой проводимости: атрио-вентрикулярная блокада I степени и блокады ветвей пучка Гиса.

Количество ИЖЭ у отдельных больных варьировало от 5 до 4990 за сутки. При определении градации ЖЭ по классификации Lown-Wolf принималось во внимание их количество за один час, проводилась их качественная оценка, но без учета количества зарегистрированных морфологических форм и ритма (бигеминия, тригеминия и др.).

Влияние на биоэлектрическую активность сердца в покое показало, что к 4 и 8 неделям лечения длительность интервалов PQ и QT в группе больных, получавших исследуемый препарат, достоверно не изменялись (табл. 3). Так, исходный PQ у больных 1 группы составил 176±10 мсек, к концу 4 недели — 174±30 мсек, через 8 недель лечения — 174,7±12 мсек ($p>0,05$, $p>0,05$). Интервал исходно QT составил 390,7±30 мсек; 394±22 мсек и 390±23 мсек через 4 и 8 недель соответственно ($p>0,05$, $p>0,05$). Достоверной динамики PQ и QT в контрольной группе выявлено не было.

Динамика частоты желудочковых нарушений ритма сердца на фоне проводимой терапии

Как видно из табл. 4, у больных контрольной группы частота желудочковых аритмий практически не изменялась. Незначительное снижение

Таблица 4. Динамика среднесуточной частоты сердечных сокращений и эктопической активности сердца у больных ХСН I-II ФК

Недели лечения	1 группа		2 группа		p
	M±SD	%	M±SD	%	
Средняя ЧСС за сутки, уд. в мин.					
n=30					
0	77,5±8		73,8±7		0,29
4	72,8±5,9	-1,9	75,3±7,1	+2	0,41
8	72,2±7,9	-1,8	75,6±3,7	+2,4	0,32
Ig общего числа ЖЭ					
n=30					
0	2,368±0,7		2,462±0,6		0,81
4	2,201±0,6	-7	2,443±0,5	-0,8	0,39
8	2,107±0,5	-11	2,412±0,5	-2	0,15
Ig ИЖЭ					
n=30					
0	2,353±0,7		2,446±0,6		0,83
4	2,191±0,6	-6,9	2,461±0,5	+0,6	0,3
8	2,099±0,5	-10,8	2,392±0,6	-2,2	0,17
Ig ПЖЭ					
n=15					
0	0,806±0,5		1,213±0,6		0,14
4	0,674±0,5	-20,8	1,128±7	-7	0,11
8	0,529±0,3*	-34,4	1,073±0,5	-11,5	0,0002
Ig эпизодов ЖТ					
n=14					
0	0,527±0,2		0,559±0,2		0,92
4	0,433±0,2**	-19,8	0,525±0,2	-6,1	0,005
8	0,399±0,2**	-26,3	0,463±0,3	-17,2	0,03
Ig НЖЭ					
n=21					
0	2,184±0,7		2,262±0,5		0,18
4	1,961±0,5	-10,2	2,25±0,6	-0,5	0,18
8	1,943±0,6	-11	2,21±0,5	-2,3	0,13

Примечание. Ig – десятичный логарифм; p – достоверность различий между группами; * – p<0,02; ** – p<0,01 по сравнению с исходными показателями в одной и той же группе; 1 – группа больных, получавших экстракт боярышника; 2 – контрольная группа.

ПЖЭ и эпизодов ЖТ через 4 и 8 недель лечения было недостоверным и могло быть связано с проявлением индивидуальной изменчивости частоты ЖЭ при повторном выполнении суточного мониторирования ЭКГ.

Через 4 недели лечения у больных 1 группы отмечалось недостоверное, но более выраженное снижение общего числа ЖЭ преимущественно за счет недостоверного уменьшения ПЖЭ и достоверного снижения эпизодов ЖТ. Изменение числа ИЖЭ было недостоверным.

Через 8 недель лечения в группе больных ХСН, получавших в составе комбинированной фармакотерапии экстракт боярышника, отмечено недостоверное уменьшение ОЖЭ за счёт статистически достоверного снижения частоты ЖЭ высоких градаций: ПЖЭ и эпизодов ЖТ.

Снижение частоты ИЖЭ в группе контроля было недостоверным (p=0,08).

Изменение частоты НЖЭ у всех больных ХСН независимо от применяемого вида лечения было статистически недостоверным. Через 4 и 8 недель лечения в 1 группе наблюдалось более выраженное уменьшение частоты НЖЭ, которое не превышало 11,0% от исходного. Среднесуточная ЧСС практически не изменилась на всем протя-

жении исследования в обеих группах. При этом у больных 1 группы отмечалась тенденция к урежению ЧСС, у больных 1 группы – к учащению.

Через 4 и 8 недель лечения не было выявлено достоверных различий по влиянию различных видов терапии на частоту ИЖЭ. В то же время у больных 1 группы количество ПЖЭ через 4 недели лечения достоверно снизилось; через 8 недель лечения подобный эффект сохранялся в этой же группе больных.

Через 4 недели наблюдения в 1 группе больных отмечено достоверное снижение частоты эпизодов ЖТ по сравнению со 2 группой, через 8 недель лечения динамика эпизодов ЖТ также была достоверной.

Таким образом, добавление к традиционной терапии экстракта боярышника в достоверно большей степени способствовало снижению частоты прогностически неблагоприятных ЖЭ высоких градаций через 4 и 8 недель лечения по сравнению с группой больных ХСН, не получавших в составе фармакотерапии экстракта боярышника.

Уровень и характер (прирост, снижение, отсутствие динамики) изменений частоты ЖЭ в процессе лечения по сравнению с исходными ве-

Таблица 5. Влияние различных видов терапии на динамику желудочковых нарушений ритма сердца у больных ХСН

Показатель	4 нед		p	8 нед		p
	Группы больных 1	2		Группы больных 1	2	
Динамика ИЖЭ за сутки:	n=28	n=25		n=27	n=26	
увеличение числа	3	6	нд	3	4	нд
% уменьшения числа						
≥50	6	2	нд	5	5	нд
<50	19	17	нд	19	17	нд
Динамика ПЖЭ за сутки:	n=14	n=14		n=14	n=14	
увеличение числа	0	4	0,04	1	2	нд
% уменьшения числа						
≥50	5	2	нд	7	4	<0,01
<50	4	5	нд	3	7	<0,01
без изменений	5	3	нд	3	1	нд
Динамика ЖТ за сутки:	n=10	n=12		n=10	n=12	
увеличение числа	0	0		0	1	нд
% уменьшения числа						
≥50	3	1	0,02	2	0	0,02
<50	5	5	нд	5	4	нд
без изменений	2	6	0,88	3	7	нд

Примечание. p – достоверность различий между группами; 1 – группа больных, получавших экстракт боярышника; 2 – контрольная группа.

личинами у отдельных больных, составивших изучаемые группы, представлены в табл. 5.

Увеличение числа ИЖЭ через 4 недели лечения достоверно чаще наблюдалось у больных 2 группы. В то же время у 6 больных 1 группы было зарегистрировано уменьшение суточного количества ИЖЭ, которое превышало 50%, у 14 больных уменьшение суточного количества ИЖЭ не превышало 50%. Аналогичная динамика отмечена у больных 2 группы, однако эта динамика была менее выраженной — 2 и 12 больных соответственно. В то же время у больных 2 и 3 групп уровень снижения частоты ИЖЭ составил 50% и выше. Через 8 недель лечения приблизительно у равного числа больных в обеих группах отмечался прирост ИЖЭ, но меньше в 1 группе.

Динамика ЖЭ высоких градаций была во многом схожа с динамикой ИЖЭ с той разницей, что уменьшение числа ПЖЭ и эпизодов ЖТ на 50% и выше наблюдалось у достоверно большего числа больных 1 группы как через 4, так и через 8 недель лечения.

Таким образом, уменьшение частоты ЖЭ через 4 и 8 недель лечения достигло критериев антиаритмического эффекта соответственно у 6 (21,4%) и 5 (18,5%) больных 1 группы, у 2 (8,0%) и 5 (19,2%) 2 группы.

Увеличение количества ПЖЭ через 4 и 8 недель лечения чаще отмечалось во 2 группе больных. Лишь у одного больного 1 группы было зафиксировано повышение частоты ПЖЭ через 8 недель терапии.

За период наблюдения в течение 8 недель ни у одного больного 1 группы не было зафиксировано увеличения числа эпизодов ЖТ. В одном случае наблюдался прирост эпизодов ЖТ через 8 недель лечения в группе традиционной терапии.

В 1 группе больных, получавших традиционную терапию в сочетании с экстрактом боярышника, в течение 8 недель лечения не наблюдалось ни одного случая появления ПЖЭ и эпизодов ЖТ у тех больных, у которых они отсутствовали при исходном суточном мониторинге ЭКГ.

Новые, не отмечавшиеся ранее, ЖЭ высоких градаций были зафиксированы у двух больных 2 группы.

Таким образом, в группе больных, получавших традиционную терапию в сочетании с экстрактом боярышника, отмечалась тенденция к уменьшению количества больных с ЖЭ высоких градаций и увеличению числа больных с ЖЭ меньших градаций. Так, через 4 и 8 недель лечения в группе больных, находившихся на традиционной терапии, количество больных с градацией IVb недостоверно снизилось соответственно на 26,6 и 33,3% ($p=0,12$). При этом возросло число пациентов с градациями ЖЭ I и III. Этого не наблюдалось в группе больных, не принимавших в составе комбинированной фармакотерапии экстракт боярышника, в которой, наоборот, отмечалось некоторое увеличение числа пациентов с ЖЭ высоких градаций, что было связано в основном с появлением новых, не отмечавшихся ранее, ПЖЭ и эпизодов ЖТ.

В результате через 4 и 8 недель лечения в 1 группе больных было зафиксировано уменьшение средней градации ЖЭ с 4,52 до 3,86 (-14,6%, $p=0,1$) и 3,76 (-16,8%, $p=0,06$) соответственно; во 2 группе — соответственно с 4,38 до 4 (-8,7%, $p=0,35$) и 4,14 (-5,7%, $p=0,52$).

Заключение

При проведении экспериментального фармакологического изучения стандартизованного по гиперозиду экстракта боярышника на аконитиновой модели установлено статистически достоверное по сравнению с контролем сокращение времени, необходимого для восстановления сердечного ритма, на бариевой модели так же выявлена статистически достоверная тенденция к снижению времени, необходимого для восстановления сердечного ритма.

По данным клинического наблюдения в динамике, добавление к стандартной терапии ХСН боярышника сухого экстракта листьев и цветков,

стандартизованного по гиперозиду, приводило к положительному влиянию фармакотерапии на ритмическую деятельность сердца, как за счет подавления исходно повышенной желудочковой эктопической активности, так и за счет предупреждения персистенции и предупреждения появления новых ЖЭ высоких градаций.

Однако в подавляющем большинстве случаев, эти изменения не достигали критериев антиаритмической эффективности, что не исключает возможности использования стандартизованных экстрактов боярышника, так как даже умеренная антиаритмическая активность в отношении опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и их способность предупреждать персистенцию и появление новых ЖЭ высоких градаций может существенно оптимизировать терапию и улучшить прогноз у больных ХСН, особенно в тех случаях, когда использование традиционных антиаритмических лекарственных средств по тем или иным причинам нецелесообразно или противопоказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Сизова Ж. М., Вартанова О. А. и др.* Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Рук для врачей. М.: 2006; 386.
2. *Аттон Н. Р. Т., Кaul R.* Действие на сердечно-сосудистую систему экстрактов, флавоноидов и процианидинов боярышника. *Planta medica.* 118.
3. *Daweke H., Giertz H.* Zur Pharmakologie von Crataegusextrakten (Esbericard). *Munch. Med. Wochenschr.* 1983.
4. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 22: 2472.