

© В.И. Волков, В.И. Строна, А.И. Ладный, 2009
УДК 616-005.4-085

РОЛЬ АНКСИОЛИТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проф. В.И. Волков, канд. мед. наук В.И. Строна, канд. мед. наук А.И. Ладный

Изучалась клиническая эффективность дополнительного назначения адаптола (1500 мг в сутки) больным стабильной стенокардией и влияния препарата на состояние тромбоцитарного гемостаза, перекисного окисления липидов и антиаритмической активности. Установлено, что адаптол в суточной дозировке 1500 мг наряду с мягким транквилизирующим действием способствует повышению эффективности основной антиангинальной терапии, потенцированию действия антиагрегантов, а также приводит к повышению антиоксидантной защиты. Отличие гуморальных и клинических эффектов от основных антиангинальных препаратов позволяет рекомендовать адаптол в качестве дополнительного средства для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Важность коррекции психологического статуса при лечении кардиологических больных не вызывает сомнения. Дезадаптация, обусловленная снижением или полной утратой трудоспособности, неизбежно приводит к снижению качества жизни и в конечном итоге — к уменьшению как эффективности основной терапии, так и к приверженности к приему основных антиангинальных, гиполипидемических препаратов, которые больные с тяжелыми проявлениями стабильной стенокардии напряжения (ССН) вынуждены принимать годами. В этой связи наряду с немедикаментозной психотерапией важное значение приобретают препараты, обладающие мягким транквилизирующим эффектом, при этом не оказывающие существенного влияния на выполнение повседневных функций в течение дня («дневные» транквилизаторы). Их применение достоверно уменьшает риск возникновения тяжелых желудочковых аритмий и фибрилляций желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда. Также, по некоторым данным, анксиолитики обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом [2, 15].

Среди препаратов этой группы особое место занимает адаптол (АО «Олайнфарм»). Наряду с нейромедиаторным действием, связанным с дофаминопозитивным компонентом, и умеренным антагонизмом адренергической системы отмечается также мембраностабилизирующий эффект, что характеризует препарат как один из дополнительных метаболических агентов, способствующих уменьшению оксидативного стресса, что немало важно для больных с хроническими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6, 8].

Цель работы — изучение клинической эффективности назначения адаптола больным ССН с различной степенью выраженности отклонений в эмоциональной сфере без выраженных психоорганических нарушений и влияния препарата на эффективность основной антиангинальной терапии и ряд гуморальных факторов регуляции функции эндотелия.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса. Диагноз ИБС устанавливался с применением комплекса клиничко-инструментальных методов обследования согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов (2002).

Основную группу составили 24 мужчины и 16 женщин — в возрасте от 40 до 76 лет (средний возраст $51,8 \pm 1,3$ года). Контрольную группу составили 16 больных (10 мужчин и 6 женщин). Структура больных ССН по функциональному классу стенокардии: II ФК у 18 (45%) больных, III ФК — у 22 (55%) больных. Продолжительность заболевания в среднем составила $6,02 \pm 0,8$ года.

Среди осложнений основного заболевания выявлены: у 6 (15%) больных — мерцательная тахикардия, у 5 (12%) — гипертоническая ангиопатия сетчатки, у 8 (20%) — желудочковая экстрасистолическая аритмия, у 7 (18%) — хроническая аневризма сердца. Сердечная недостаточность (СН): I-я ст. имела место у 5 (12%) лиц, СН II-я ст. — у 27 (87%), СН III ст. — у 8 (20%) больных.

По основным демографическим, клиническим и гемодинамическим параметрам группы больных достоверно не различались, то есть они оказались практически идентичными по тяжести течения ИБС (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=16)
Мужчины/женщины	24/16	10/6
Возраст, годы	$55,4 \pm 3,7$	$57,6 \pm 4,0$
ФК ИБС	$2,6 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$
ФВ ЛЖ, %	$43,6 \pm 6,4$	$46,9 \pm 6,3$

Примечание:

ФК ИБС — функциональный класс ИБС,

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Больным основной и контрольной групп проводилась идентичная базовая антиишемическая терапия (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, дезагреганты).

В течение 2 месяцев больные основной группы дополнительно получали препарат «адаптол», обладающий анксиолитическим действием. Суточная доза адаптола составила 1500 мг (по 1 табл. 500 мг 3 раза в день).

Эффективность терапии оценивалась путем определения влияния препарата на частоту приступов стенокардии в неделю, динамику потребности в нитроглицерине. Про- и антиоксидантный статус крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), SH-групп и активности антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы (ГПО) и супероксиддисмутазы (СОД). Определение МДА в сыворотке крови проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [7], сульфгидрильных групп (SH) с реактивом Элмана [12]. Активность ГПО в сыворотке крови определяли по уменьшению концентрации восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида кумола в качестве окисляющего субстрата [11] и рассчитывали в каталах (1кат = мкМоль/лх сек). Активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови определяли по степени торможения реакции окисления кверцетина в пробе, которая содержит сыворотку крови [9], и рассчитывали в мкг/мл с использованием стандарта СОД. Содержание стабильного метаболита $N_0 - N_2$ в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом по реакции Грисса [13].

Агрегацию тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом. В качестве индуктора использовали АДФ в конечной концентрации 10–6 моль/л. В качестве критерия, наиболее полно отражающего этот процесс, вычисляли суммарный индекс агрегации (СИАТ), а также оценивались морфологические свойства тромбоцитов микролюминесцентным методом [10].

Оценку исходного состояния и динамику уровня тревожности на фоне лечения адаптолом осуществляли до начала терапии и на 60-й день с помощью шкалы тревоги Гамильтона HARS-14 [1], валидизированной методики, позволяющей провести количественную оценку степени выраженности тревоги.

До и после курсового применения адаптола регистрировали ЭКГ в покое (12 отведений) и проводили суточное мониторирование по Холтеру (система «Diascard», «Сольвейг», Украина). Определяли абсолютное количество экстрасистол за сутки и процент экстрасистол от всех RR интервалов. Результаты антиаритмической терапии оценивали путем сравнения контрольных и повторных ЭКГ-мониторирований.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 5.0 for Windows. Рассчитывались средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Назначение в комплексной терапии адаптола вызвало более выраженное уменьшение частоты ангинозных приступов в течение недели в основной группе (с $14,31 \pm$

$1,93$ до $5,98 \pm 0,34$; $p < 0,01$) в сравнении с показателями при базисной терапии (от $13,34 \pm 1,70$ до $7,9 \pm 0,47$; $p < 0,05$). Количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю достоверно уменьшалось во всех группах: 1-я группа - с $3,83 \pm 0,48$ до $0,64 \pm 0,05$ (83,38%; $p < 0,01$); 2-я группа - с $3,94 \pm 0,88$ до $1,98 \pm 0,46$ (49,75%; $p < 0,01$). Такой вид адекватности лекарственного поведения больных объясняется, по-видимому, ноотропным эффектом адаптола, что немаловажно, учитывая частую сочетанную кардиоцеребральную патологию, обусловленную атеросклерозом.

Результаты велоэргометрии не выявили достоверного повышения толерантности к физической нагрузке у больных основной группы — лишь показатель общего объема выполненной работы (ООВР) имел тенденцию к повышению на 12,4% ($p < 0,1$). Это, вероятно, можно объяснить тем, что благодаря мягкому транквилизирующему действию адаптола при отсутствии выраженного миорелаксирующего эффекта, улучшению психосоматического статуса повышалась работоспособность больных и устранялся ряд субъективных факторов, обуславливающих прекращение или нежелание продолжать нагрузку. Следовательно, дополнительное назначение адаптола способствовало выполнению большего объема работы при меньшем напряжении сердечно-сосудистой системы.

Из 29 больных, имевших желудочковые нарушения сердечного ритма, уменьшение числа одиночных ЖЭ на 28–78% (в среднем на 65,4%) к окончанию лечения наблюдалось у 24 (82,8%) человек. При этом уменьшение ЖЭ на 70% (что считается хорошим антиаритмическим эффектом) и более наблюдалось у 19 (59,4%) обследованных пациентов. В контрольной группе отмечалось уменьшение количества одиночных ЖЭ на 22–54% (в среднем на 44,8%), через 2 месяца базисной терапии подобные сердечные аритмии отмечались у 6 (66,6%) из 10 человек.

Полученные результаты подтверждают данные проведенных ранее исследований [4, 14], свидетельствующих о том, что терапия анксиолитиками оказалась эффективной при функциональных нарушениях ритма сердца (синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая аритмия, пароксизмы мерцания предсердий) и сопровождается у трети больных полной редукцией болевых проявлений.

По данным анкетного тестирования, больные обеих групп до лечения имели выраженные тревожные расстройства. Так, по шкале Гамильтона пациенты в основной и контрольной группах имели $26,0 \pm 1,1$ и $28,2 \pm 1,2$ балла соответственно. На фоне проводимого лечения достоверные изменения в состоянии пациентов были более выражены в группе, получавшей адаптол. Так, через 60 дней терапии согласно шкале Гамильтона среди больных основной группы отсутствовали тревожные состояния ($5,5 \pm 1,1$ балла; $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе отмечалось наличие симптомов тревоги, хотя в меньшей степени выраженности ($15,3 \pm 2,9$ балла; $p < 0,01$).

Нами проведены исследования по оценке тендерных различий эффективности адаптола при различных вариантах психопатологических расстройств (все обследованные женщины находились в состоянии естественной менопаузы). Адаптол оказался высокоэффективным препаратом при купировании тревожно-депрессивного

варианта и в меньшей степени — астенического. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления климактерического синдрома в рамках астенического варианта.

Показатели функциональной активности тромбоцитов — такие как скорость агрегации (СА), процент дезагрегации, соотношение отдельных морфологических типов тромбоцитов — в основной и контрольной группах исходно не различались ($p > 0,05$) (табл. 2).

В этот же период наблюдения после лечения в основной группе было отмечено достоверное снижение СИАТ, тогда как показатели скорости агрегации и индекса дезагрегации изменялись в меньшей степени. При анализе соотношения морфологических типов тромбоцитов отмечалось достоверное увеличение наиболее интегрального показателя — удельного количества дискоцитов. Указанных изменений не наблюдалось в контрольной группе. В целом, характер перестройки соотношения морфологических типов тромбоцитов говорит о стабилизации антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов, входящих в «стандарт» терапии. При этом наиболее динамично реагирующим в основной группе оказался показатель СИАТ, который, вероятно, и обусловил дальнейшую динамику гемостаза. Несмотря на то что анксиолитики не являются дезагрегантами, при обследовании на 60-е сутки после назначения адаптола чувствительность тромбоцитов к аспирину и другим дезагрегантам повысилась.

Эти явления не связаны с собственно антиангинальными и антитромбоцитарными свойствами препарата, однако анксиолитические и мембрано-стабилизирующие эффекты адаптола способствуют стабилизации клеток и уменьшению адренергической активности, что, в свою

очередь, приводит к снижению риска тромбозов [14].

С целью оценки ПОЛ было использовано определение ТБК — активных продуктов, отражающих содержание продуктов ПОЛ, то есть активных форм кислорода, относящихся к оксидантной системе. В качестве показателей антиоксидантной защиты (АОЗ) проводилось определение уровня супероксиддисмутазы (СОД), которая, будучи ключевым ферментом АОЗ, прерывает цепь свободнорадикальных процессов в начале своего зарождения [9].

В связи с тем что продуктом СОД является один из компонентов активных форм кислорода, важно сбалансированное соотношение активностей СОД и пероксидаз, в частности каталазы и глутатион-пероксидазы (ГП). Каталаза катализирует реакцию расщепления H_2O_2 , а ГП эффективно расщепляет не только H_2O_2 , но и гидроперекисные соединения, образовавшиеся при ПОЛ. Учитывая, что роль ГП в обезвреживании H_2O_2 в тканях значительно более весома, чем роль каталазы, а также тот факт, что в тканях сердца активность каталазы низкая, нами среди пероксидаз отдано предпочтение ГП [11].

В процессе дополнительной терапии адаптолом выявлена высокодостоверная динамика всех рассматриваемых параметров (табл. 3). При этом отмечалось снижение ($p < 0,01$) содержания активных форм ТБК-продуктов и МДА, а также повышение активности ферментов АОЗ: СОД ($p < 0,01$) и ГП ($p < 0,01$). Следовательно, адаптол оказывал положительный терапевтический эффект в отношении как оксидантной, так и антиоксидантной систем, проявляющийся в торможении ПОЛ и активации компенсаторных процессов, обеспечивающих в норме содержание свободных радикалов на уровне, необходимом для обеспечения (активизации) нормально протекающих метаболических процессов в клетке.

Таблица 2. Показатели функциональной активности тромбоцитов под влиянием дополнительного назначения адаптола (1500 мг/сут.)

Показатели	Основная группа (Ад+базисная)		Контрольная группа	
	До начала терапии	На 60-е сутки	До начала терапии	На 60-е сутки
СИАТ (ед.)	0,74±0,08	0,38±0,07*	0,62±0,06	0,55±0,04*
Скорость агрегации (ед./мин)	34,7±2,9	27,3±2,5*	32,5±3,3	30,1±2,7
% дезагрегации	9,5±1,3	16,7±1,3*	10,1±2,0	11,9±2,2
Дискоциты	48,5±2,2	71,1±2,5*	51,3±3,4	59,9±2,1*
Сфероциты	19,0±3,1	12,0±2,2*	22,2±5,2	15,3±3,2
Дегранулировавшие	25,2±3,9	11,1±1,1*	19,5±1,5	19,7±2,0
Агрегировавшие	5,3±0,4	3,8±0,8**	4,7±0,3	4,1±1,2
Юные тромбоциты	2,1±0,5	1,5±0,3**	1,8±0,3	1,5±0,2

Примечание: достоверность отличия показателей в основной и контрольной группах на 60-е сутки терапии:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3. Особенности динамики показателей ПОЛ под влиянием адаптола у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТБК, мкмоль/л	6,37±0,32	4,75±0,25**	6,87±0,36	5,84±0,44
СОД, м кг/мл	0,351±0,024	0,64±0,029**	0,40±0,032	0,48±0,022
ГП, ммоль/мл гем.	1,24±0,08	2,36±0,17**	1,36±0,12	2,45±0,2*
МДА, мкмоль/л	7,54±0,20	5,15±0,39*	6,45±0,38	5,81±0,33
SH-группы, ммоль/л	731,8±17,8	488,1 ± 12,7**	687,1 ± 14,8	620,9±20,1*

Примечание: достоверность отличия показателей в основной и контрольной группах на 60-е сутки терапии:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Полученные данные не противоречат результатам других исследований. Так, при инкубации эритроцитов человека в присутствии источника свободных радикалов наблюдали утечку внутриклеточного K^+ , обусловленную мембранными изменениями, вызванными свободными радикалами. Предварительное лечение этих больных адаптолом привело к уменьшению ПОЛ и утечке K^+ , продемонстрировав защитную роль анксиолитических препаратов от неблагоприятного действия свободных радикалов [8]. Однако только многофакторное рассмотрение противодействующих систем может дать точную характеристику происходящим процессам.

Целесообразность применения адаптола при ССН имеет логическое объяснение, так как механизм действия его отличен от антиангинальных средств, а значит, не повторяет их эффекты.

Лица с соматическими проявлениями тревоги обращаются к врачам различных специальностей и обычно получают терапию, направленную на коррекцию симптомов, связанных только с основным заболеванием, что нередко приводит к неоправданной дозировке основных препаратов. Высокий уровень тревоги может не только имитировать соматические заболевания, но и повышать риск и ухудшать прогноз заболеваний, действительно имеющих место у пациента, в частности сердечно-сосудистых, при этом тревожно-депрессивные расстройства могут быть первичными, то есть предшествовать заболеванию сердечно-сосудистой системы, могут сопутствовать ему или же развиваться вторично на его фоне [15, 17]. Формирование аффективных нарушений при сердечно-сосудистой патологии может быть связано как с осознанием факта заболевания, так и с его длительностью, выраженностью клинических проявлений, особенностями кардиального болевого синдрома. Хроническая тревога ухудшает результаты и затрудняет реабилитацию, снижая качество жизни больных, страдающих артериальной гипертонией, а при ИБС является предиктором повторных инфарктов миокарда, внезапной коронарной смерти, вызванной фибрилляцией желудочков, ограничивает физическую активность больных, снижает эффективность лечебных мероприятий [2, 4].

Также, по некоторым данным, анксиолитики обладают самостоятельным коронаролитическим эффектом. В исследовании Lane D. и соавт. показано, что эффективность лечения тревоги при ИБС — в 23,7–31,8% случаев стенокардии, зависящей от эмоционального стресса, прекращалась после назначения бензодиазепинов [16]. В то же время при стенокардии напряжения эти транквилизаторы были неэффективными.

Среди путей влияния хронической тревоги на возникновение и течение ИБС выделяют следующие: усиление атерогенеза, провокация острых коронарных эпизодов и изменение поведения [3, 15]. У пациентов с тревогой определяется дисбаланс вегетативной нервной системы с активизацией симпатического отдела и увеличением образования катехоламинов [6]. Также выявляют снижение вагусного контроля, проявляющееся в изменении барорефлекторного ответа и снижении среднеквадратического отклонения RR-интервалов [18].

Тревожные расстройства повышают риск развития ИБС и частоту осложнений, в то же время эффективность противотревожного лечения изучена недостаточно.

Доказано, что вспомогательная эффективность адаптола сопровождается улучшением показателей тромбоцитарного гемостаза за счет антистрессорного действия, а также за счет нормализации ПОЛ. При комбинированном лечении стенокардии с применением адаптола потенцирование терапевтической эффективности связано с воздействием на центральную нервную систему и сопровождается синергизмом с антиангинальными препаратами.

Безусловно, использование адаптола в качестве монотерапии больных с тяжелым функциональным классом ССН маловероятно. В этой связи большое внимание привлекают работы по взаимодействию препаратов с различными механизмами действия.

Дневной транквилизатор адаптол обладает целым рядом фармакологических эффектов — ноотропным, антиноцицептивным, антиоксидантным и др. — как на уровне отдельных органов, так и организма в целом [4, 5]. Такой широкий спектр биологической активности характеризует адаптол как препарат, оказывающий нормализующее влияние при самых различных дезадаптирующих воздействиях — психогенных, травматических, токсических, ишемических и т.п. Восстановление организма происходит физиологично, без проявления побочных эффектов, при этом сам препарат не накапливается в организме.

Широкий спектр биологической активности и безопасный фармакокинетический профиль, большая широта терапевтического действия, практическое отсутствие противопоказаний позволяют рекомендовать адаптол для комплексного лечения больных ИБС.

Выводы

1. Назначение адаптола больным ССН в комбинации с антиангинальными препаратами обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у больных стенокардией напряжения, не повышая риск побочных эффектов.
2. Несмотря на то что адаптол не относится к классу антиоксидантов и дезагрегантов, его вазо- и кардиопротекторные, антистрессорные и мембранопротекторные свойства способствуют нормализации процессов перекисного окисления, стабилизации гемостаза на фоне приема основных антитромбоцитарных препаратов и, возможно, благодаря этому повышению «приверженности» к терапии.
3. Коренное отличие механизмов действия антиишемических, гиполипидемических, антитромбоцитарных препаратов и анксиолитиков позволяет в *перспективе* рекомендовать комбинированную терапию стабильной стенокардии с применением адаптола с целью повышения «качества жизни» больных, существенно снизить дозировки используемых препаратов и избежать развития толерантности к ним.

Литература

Список литературы находится в редакции.