

Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ф.Ю.Копылов, Ю.М.Никитина, Е.А.Макух, А.Л.Сыркин

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, клиника кардиологии
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Резюме. Проведено исследование по изучению эффективности и безопасности терапии новым антиастеническим препаратом Ладастен. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости Ладастена при лечении астении и расстройств астенического спектра, формирование которых связано с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, астения, антиастенические средства.

Study of the efficiency and safety of Ladasten therapy in patients with cardiovascular disease

F.Yu. Kopylov, Yu.M. Nikitina, E.A. Makukh, A.L. Syrkin

Department of Preventive and Emergency Cardiology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians,
I.M. Sechinov First Moscow State Medical University

Summary. A trial was carried out to study the efficiency and safety of therapy with the new antiasthenic drug Ladasten. The findings suggest its high safety and efficiency and good tolerability of Ladasten in the treatment of asthenia and asthenic spectrum disorders, the development of which is associated with cardiovascular disease.

Key words: cardiovascular pathology, asthenia, antiasthenic means.

Сведения об авторе:

Копылов Филипп Юрьевич – канд. мед. наук, доц., зав. учебной частью каф. профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркин Абрам Львович – чл.-кор. РАЕН, проф., д-р мед. наук, зав. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Одним из самых распространенных в практике кардиолога синдромов является астения. Традиционный подход к лечению астенического синдрома, включающий в себя в ряде случаев применение психотропных препаратов (антидепрессантов, нейролептиков и ноотропов) не всегда достаточно эффективен, в связи с чем активно ведутся разработки новых лекарственных средств.

Одним из новых антиастенических средств является препарат Ладастен. Фармакологические эффекты Ладастена определяются следующими механизмами: основной активирующий эффект Ладастена связан с усилением выброса и биосинтеза дофамина. Селективный анксиолитический эффект Ладастена объясняется его ГАМКергической медиацией. В качестве важного компонента действия Ладастена отмечают также иммуностимулирующие и актопротекторные эффекты.

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности и переносимости Ладастена при лечении широкого круга астенических нарушений и расстройств астенического спектра, формирующихся у пациентов с проявлениями ишемической болезни сердца – ИБС: стенокардией напряжения I–III функциональных классов, постинфарктным кардиосклерозом, состояниями после аортокоронарного шунтирования (АКШ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IIБ стадии, в том числе сочетающихся с гипертонической болезнью (ГБ) I–III стадии.

Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда в острой/подострой стадии, жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости на момент исследования или в анамнезе, больные с WPW и CLC синдромами, воспалительными заболеваниями сердца (эндокардит, миокардит, перикардит), первичными и вторичными кардиомиопатиями, ХСН III стадии, наличием проявлений декомпенсации печеночной и почечной недостаточности, эндокринной патологии или других серьезных прогрессирующих заболеваний, злокачественными новообразованиями, органическими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), рядом психических заболеваний (шизофрения, а также наличие в настоящее время и в анамнезе бредовой ипохондрии, маниакальных фаз, галлюцинозно-бредовых приступов, эпилепсии или эпизиндрома), женщины в период беременности и лактации.

Дизайн исследования: рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование проводилось в двух параллельных группах (основной и контрольной). При формировании групп исследования использовался метод стратификационной рандомизации с помощью таблиц случайных чисел по методу конвертов. Были сформированы 2 группы (2:1), сравнимые по полу, возрасту, соматическим заболеваниям и психическим расстройствам:

1) в основной группе (n=24) пациенты получали Ладастен в сочетании с базисной кардиотропной терапией;

2) в контрольной группе (n=12) пациенты получали базисную кардиотропную терапию (без Ладастена).

После получения результатов первичного скрининга и установления соответствия критериям включения Ладастен был назначен пациентам экспериментальной (основной) группы в дозе 100 мг/сут дополнительно к базисной кардиотропной терапии. Продолжительность лечения составляла 28 дней. В контрольной группе больные продолжали получать рекомендованную схему, включающую только базисную кардиотропную терапию.

Материалы и методы

Для психометрической оценки использовались 2 карты с набором валидных шкал: карта врача и карта пациента. Таким образом, были использованы шкалы, содержащие объективные и субъективные оценки степени выраженности и клинических особенностей астении и ассоциированных психопатологических нарушений (в данном случае – небредовой ипохондрии).

Для оценки эффективности в динамике врачом заполнялась шкала общего клинического впечатления CGI: (CGI-I и CGI-S). Шкала общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression) позволяла количественно оценить эффективность препарата по совокупности экспертных оценок. Шкала состоит из двух частей, каждая часть из 7 пунктов оценивается врачом. Первая часть оценивает степень выраженности (тяжести) расстройства от 1 балла (нормален, не болен) до 7 баллов (наиболее тяжелая возможная степень выраженности расстройств – «очень тяжело болен»); вторая часть оценивает динамику состояния (степень клинического улучшения или ухудшения) от 1 балла (очень большое улучшение) до 7 баллов (очень большое ухудшение). В данном исследовании шкала используется для получения клинической и количественной оценок эффективности препарата с целью получения информации о полноте редукции симптоматики. Для оценки эффективности в динамике и определения согласованности оценок пациентом заполнялись: шкала общего клинического впечатления (PGI) пациента, шкала оценки астении (MFI-20), шкала оценки астении (FAS-10) с целью ее валидации, визуальная аналоговая шкала астении (VAS-A) с субшкалами. Для оценки эффективности Ладастена в начале и в конце терапии пациентами были заполнены стандартизованная госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Шкала общего впечатления пациента PGI позволяет получить субъективную оценку динамики своего состояния пациентом. Изменение состояния на протяжении курса лечения оценивается по пятибалльной шкале Общего впечатления пациента. Шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) позволяет получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов. Данная шкала, разработанная группой нидерландских ученых E.Smets, B.Garssen, B.Bonke, J.Haes (1994 г.), состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астении: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Каждая из

5 перечисленных субшкал содержит 4 пункта и составлена таким образом, чтобы свести на нет влияние субъективного фактора. Каждая такая субшкала содержит 2 пункта, подтверждающих астению, и два пункта опровергающих ее. Наивысший балл отражает самую высокую тяжесть астении. Оценка субшкалы является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 4 до 20 баллов. Клинически выраженная астения считается при превышении 12 баллов по любой субшкале; а также при общем балле больше 60. Визуальная аналоговая шкала астении VAS-A (a Visual Analogue Scale measuring fatigue) позволяет получить количественную оценку субъективной тяжести физической и психической усталости, истощаемости. Шкала ранжирована от 0 (нет усталости) до 10 (самая тяжелая усталость), таким образом, что более высокий балл свидетельствует о большей выраженности усталости – основного проявления астении. Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии HADS позволяет получить количественную оценку субъективной тяжести тревожных и депрессивных нарушений (часто отмечаемых при нозогенных реакциях), при подсчете количества баллов по вопросам, характеризующим тревожные и депрессивные расстройства в отдельности.

На каждом визите исследования в 2-х группах врачом-кардиологом проводился стандартный контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а в период скрининга и на завершающем визите (после окончания терапии) с целью оценки переносимости, безопасности и толерантности к физическим нагрузкам проводилось комплексное кардиологическое обследование, включающее суточный мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография. В начале и в конце исследования проводилось изучение данных лабораторных анализов (общие анализы крови и мочи, биохимические показатели).

Статистический анализ был осуществлен с помощью лицензионных статистических программных пакетов SPSS 13.0 for Windows, Statistica 7.0 for Windows. Использованы непараметрические критерии для оценки достоверности межгрупповых различий зависимых и независимых (при сравнении подгрупп) выборок. Для всех применяемых критериев уровень значимости устанавливается на уровне $p < 0,05$. Оценка внутригрупповой эффективности терапии проведена с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок (попарное сравнение зависимых выборок). Анализ различий между основной и контрольной группами проведен с использованием критерия Манна–Уитни.

Характеристика выборки исследования

Выборка была сформирована по обращению в клинику кардиологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. В исследование были включены 36 пациентов (средний возраст $61,5 \pm 9,2$ года; 16 мужчин, 20 женщин), находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении по поводу ИБС и ГБ с сопутствующими пограничными психическими и психосоматическими расстройствами, включающими субклинические астенические нарушения и расстройства астенического спектра: соматогенную астению, ряд нозогенных реакций (табл. 1).

Таким образом, данные о долевом распределении

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах

Показатель	Значения показателя	
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=12)
Возраст, лет, среднее значение	60,7	62,3
Пол, число	М – 8, Ж – 16	М – 8, Ж – 4
Стенокардия напряжения II ФК	11 (45,8%)	7 (58,3%)
Стенокардия напряжения III ФК	6 (25,0%)	3 (25,0%)
Постинфарктный кардиосклероз	7 (29,2%)	6 (50,0%)
ГБ II стадия	17 (70,8%)	4 (33,3)
ГБ III стадия	4 (16,7%)	6 (50%)
Недостаточность кровообращения IIA стадия	6 (25,0%)	2 (16,7%)
Недостаточность кровообращения IIB стадия	6 (25,0%)	2 (16,7%)
Фибрилляции предсердий пароксизмальная форма	6 (25,0%)	5 (41,7%)
Фибрилляции предсердий постоянная форма	7 (29,2%)	1 (8,3%)
Соматогенная астения	10 (41,7%)	6 (50,0%)
Нозогенная астеноневротическая реакция	8 (33,3%)	2 (16,7%)
Нозогенная астеноипохондрическая реакция	4 (16,7%)	3 (25,0%)
Нозогенная астеносубдепрессивная реакция	2 (8,3%)	1 (8,3%)
Нозогенные реакции с астенией	14 (58,3%)	6 (50,0%)
Исходный средний балл по CGI-S	4,2	4,3
Исходный средний суммарный балл по MFI-20	76,1	80,2

Рис. 1. Динамика среднего группового балла по шкале CGI-S в ходе терапии.

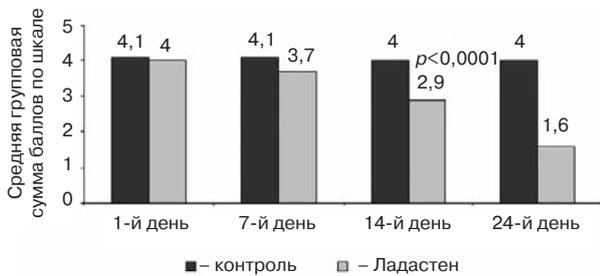
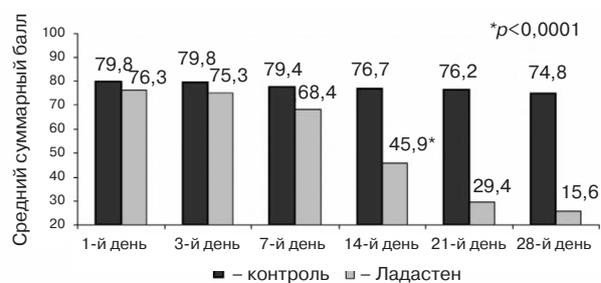


Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла астении по шкале MFI-20.



соматических синдромов свидетельствуют о сходстве основной и контрольной выборок. По ключевым социодемографическим, клиническим и психометрическим параметрам (исходный балл CGI-S, MFI-20, VAS) основная и контрольная группы сопоставимы (табл. 1).

Результаты исследования

Оценка эффективности проводилась на основе анализа данных психометрических шкал

При анализе шкалы CGI-S достоверные межгрупповые различия в группах «Ладастен», «контроль» регистрируются на 2-й неделе терапии ($p \leq 0,0001$). Если вначале терапии исходный балл в группах свидетельствовал о преобладании умеренно выраженных астенических нарушений, то через 2 нед терапии в ос-

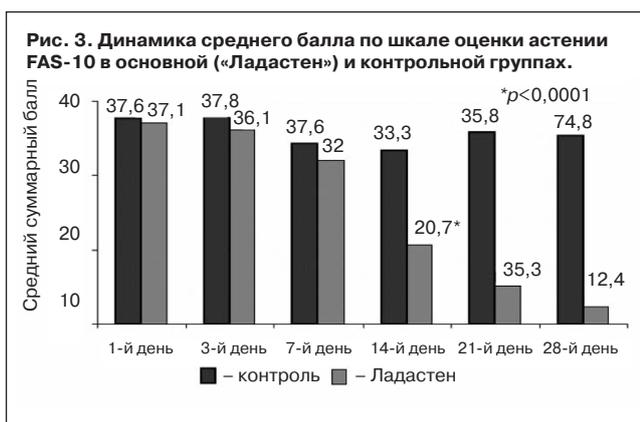
новной выборке было отмечено существенное улучшение с преобладанием «пограничных» или «легкой степени» нарушений (рис. 1).

Отмечается высокая согласованность субъективных (мнение пациента) и объективных (мнение врача) оценок результатов терапии (совпадение оценок по шкалам оценки терапевтической динамики CGI-I и PGI): к концу лечения (28-й день) у 21 (87,5%) больного основной группы отмечено совпадение с мнением врача о степени улучшения. Это объясняет высокую комплаентность больных к приему препарата.

Сравнительная оценка динамики средних общих баллов по шкале MFI-20 на визитах исследования также выявила различия выраженности астении в основной и контрольной группах. Статистически значимые межгрупповые различия в группах «Ладастен»/«контроль» достигаются на 2-й неделе те-

	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Эхокардиография			
КДР, мм	5,4	5,37	н.д.
КСР, мм	3,37	3,39	н.д.
ЛП, мм	4,39	4,41	н.д.
МЖП, мм	1,04	1,06	н.д.
ЗСЛЖ, мм	1,06	1,06	н.д.
Е/А	1,19	1,19	н.д.
Фракция выброса, %	50,3	51	н.д.
Суточное мониторирование АД, мм рт. ст.			
АД систолическое среднесуточное	135,7	131,2	н.д.
АД диастолическое среднесуточное	83,8	80	н.д.
Индекс времени, %	32	30,1	н.д.
Суточное мониторирование ЭКГ			
ЧСС средняя за сутки	74,3	72,1	н.д.
ЧСС макс за сутки	121,3	125,4	н.д.
ЧСС мин за сутки	59,7	58,3	н.д.

Примечание. КДР – конечно-диагностический размер; КСР – конечно-систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.



рации с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) и сохраняются до конца лечения (рис. 2).

При анализе данных шкалы FAS-10 обнаружено, что выраженность астенических расстройств статистически достоверно и клинически значимо (выраженность астенических расстройств менее 24 баллов) снижается на 2-й неделе терапии в группе «Ладастен» ($p \leq 0,0001$) (рис. 3).

Статистически значимые различия между группами «Ладастен» и «контроль» при анализе шкалы VAS-A (физическая астения) также достигаются на 2-й неделе лечения ($p = 0,003$) (рис. 4). Аналогичная картина отмечается при анализе динамики психической астении по шкале VAS-A (рис. 5).

Анализ динамики тревожных и депрессивных нарушений в ходе терапии Ладастеном выявил редукцию тревоги и депрессии по данным HADS. По завершении терапии наблюдается значимая с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) редукция среднего группового балла по субшкале «депрессия» в группе «Ладастен», в группе «контроль» статистически и клинически (снижение среднего балла менее

7) значимого улучшения не происходит.

Также отмечена значимая с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) редукция среднего группового балла по субшкале «тревога» в группе «Ладастен», в то время как в группе «контроль» наблюдается повышение среднего группового балла. Полученные результаты следует оценивать с учетом исходно низких, клинически не значимых (менее 7 баллов) показателей по субшкале «тревога» в обеих группах. Однако даже при незначительной выраженности тревожных расстройств различия финальных показателей субшкалы «тревога» в основной и контрольной группах также являются статистически значимыми ($p \leq 0,0001$).

Оценка безопасности и переносимости Ладастена

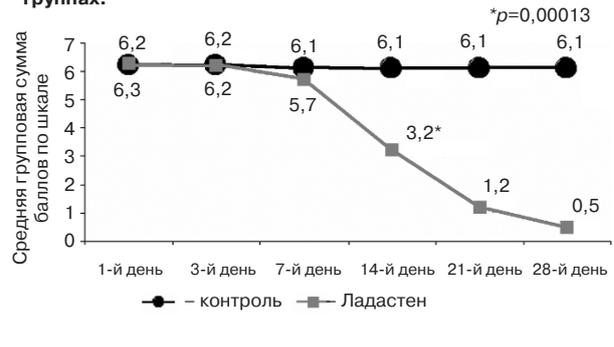
В изученной выборке достоверных изменений лабораторных показателей, а также инструментальных методов обследования до и после лечения Ладастеном получено не было. Сравнение стартовых и заключительных данных общего анализа кро-

ви (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) и биохимического анализа крови свидетельствует об отсутствии негативного влияния на основные лабораторные показатели. С целью оценки переносимости и безопасности проводилось комплексное инструментальное кардиологическое обследование, включающее суточный мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиографию. Статистически достоверных различий в динамике показателей эхокардиографического исследования, цифр АД и основных показателей суточного мониторинга ЭКГ не получено, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности Ладастена (табл. 2).

Безопасность оценивалась на основании учета нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей, принимая во внимание степень их выраженности, серьезность, длительность и возможную связь с терапией Ладастеном. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: побочных эффектов (резкого повышения активности в первые 3–7 дней, тахикардия, повышение АД, сокращение продолжительности сна или изменение его привычного ритма) не отмечено. Аллергических реакций не зарегистрировано, случаев отмены препарата не отмечено.

Заключение

Рис. 5. Динамика среднего балла VAS-A: субшкала «психическая астения» в основной («Ладастен») и контрольной группах.



Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости Ладастена при лечении астении и расстройств астенического спектра (соматогенной астении, нозогений), формирование которых связано с распространенной сердечно-сосудистой патологией. Учитывая высокую комплаентность больных и удобство перорального приема можно рекомендовать препарат Ладастен для использования при лечении астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.