

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-17

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

В. Кулес¹, академик РАН, профессор,
Е. Ших¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Жестовская¹,
А. Прокофьев^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
В. Дроздов¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Смирнов^{1,2}, кандидат фармацевтических наук,
Л. Павлова¹, кандидат медицинских наук
¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
²Научный центр экспертизы средств
медицинского применения, Москва
E-mail: a.s.zhestovskaia@gmail.com

Включение этилметилгидроксипиридина малата (100 мг/сут внутривенно) в схему терапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) позволило достоверно ($p=0,04$) большему числу пациентов (33,3%) перейти, как показал 6-минутный тест с ходьбой, в более легкий функциональный класс ХСН (при стандартной схеме терапии – 17,8%).

Ключевые слова: кардиология, хроническая сердечная недостаточность, этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол), 6-минутный тест с ходьбой.

Для цитирования: Кулес В., Ших Е., Жестовская А. и др. Оптимизация персонализированной терапии пациентов с ХСН // Врач. – 2018; 29 (2): 69–71.
DOI: 10.29296/25877305-2018-02-17

Несмотря на современные возможности медикаментозного и хирургического лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться одним из наиболее тяжелых, распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводя к наибольшему числу летальных исходов и случаев инвалидизации. Ни по какой другой причине ежегодно не умирают столько людей, сколько от ССЗ [1].

ХСН является патофизиологическим синдромом, при котором в результате того или иного ССЗ или под влиянием других этиологических причин нарушается способность сердца к наполнению или опорожнению, что сопровождается дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой, системы натрийуретических пептидов, кинин-калликреиновой) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости. Это приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей кровью и кислородом и их метаболическими потребностями [2]. Проблема медикаментозной коррекции указанных изменений, происходящих на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных [3, 4]. При прогрессировании гипоксии и ее декомпенсации угнетается функционирова-

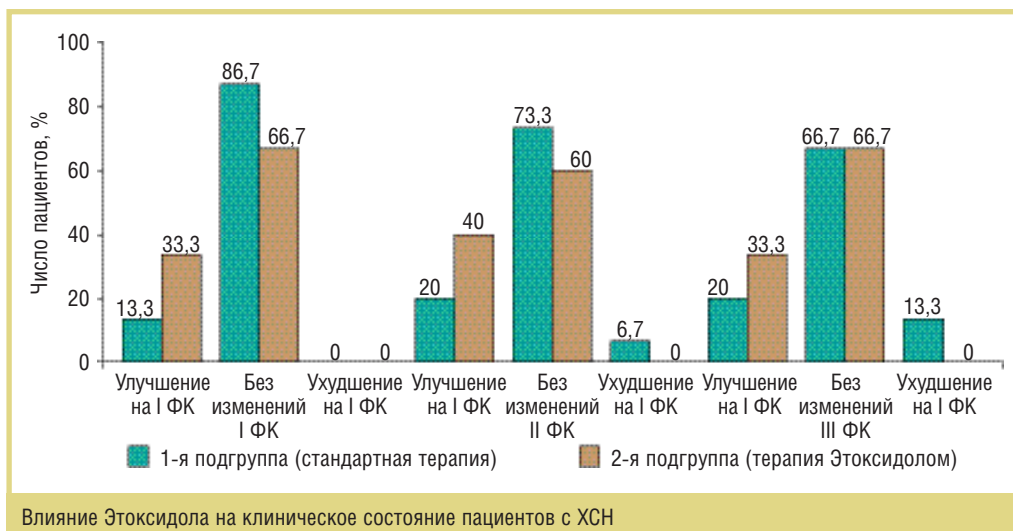
ние всех органов и их систем, что проявляется ухудшением клинического состояния пациентов и снижением толерантности к физической нагрузке (ТФН) [5, 6]. Антиоксиданты могут быть рассмотрены в качестве препаратов, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии [7]. По данным клинических и экспериментальных исследований, у большинства препаратов метаболического действия наличие антиоксидантных свойств усиливает антигипоксический эффект и повышает ТФН [8].

Целью нашего исследования стало улучшение эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН за счет включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол). Выбор данного антиоксиданта был обусловлен ранее полученными данными о его способности повышать напряжение кислорода в крови у пациентов с ХСН различных функциональных классов (ФК). Академиком В.Г. Кулесом и соавт. получен патент от 25.06.2014 №2526185 «Способ повышения напряжения кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью» [9].

Для оценки влияния антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) на клиническое состояние пациентов мы проводили 6-минутный тест с ходьбой (6-МХТ) у пациентов с ХСН I, II и III ФК (в соответствии со стандартным протоколом путем измерения расстояния, пройденного пациентом в течение 6 мин). До и после физической нагрузки регистрировали частоту сердечных сокращений, дыхания, уровень АД. К ХСН I ФК относили пациентов, прошедших от 426 до 550 м, к II ФК – от 301 до 425 м, к III ФК – от 150 до 300 м, к IV ФК – <150 м.

В исследовании участвовали 90 пациентов: 56 (62,2%) мужчин и 34 (37,8%) женщины в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст составил $61,5 \pm 8,3$ года). С учетом выраженности ХСН они были объединены в 3 группы по 30 пациентов в каждой: 1-я группа – с ХСН I ФК, 2-я – II ФК и 3-я – III ФК. Распределение согласно ФК ХСН проводили в соответствии с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), количеством баллов по Шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС; в модификации В.Ю. Мареева) и 6-МХТ. ФК ХСН оценивали согласно рекомендациям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [3]. Методом случайной выборки в каждой группе были выделены 2 подгруппы по 15 обследованных в каждой. В 1-й подгруппе пациенты во время исследования получали стандартную для каждой группы терапию, во 2-й подгруппе – дополнительно к стандартной терапии получали антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сут в течение 7 дней.

Статистический анализ результатов проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведено число наблюдений и доля пациентов (%). Для определения возможностей применения параметрических методов статистики выборка проверялась на нормальное распределение с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания показателей, представленных в количественных переменных при предполагаемом нормальном распределении генеральной совокупности, использовались параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение \pm стандартное отклонение ($\bar{x} \pm \sigma$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения статистической значимости различий средних величин, сравнения независимых выборок,



а также связанных совокупностей использовали t-критерий Стьюдента, для более точной оценки вероятности – критерий Ньюмена–Кейлса, для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей – критерий χ^2 Пирсона.

Целью исследования было оценить клиническую эффективность включения в схему стандартной терапии пациентов с ХСН I, II и III ФК антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) с помощью 6-MTX.

У пациентов 1-й группы в 1-й подгруппе, где оценивали эффективность стандартной терапии, у 2 (13,3%) обследованных установлено достоверное ($p=0,03$) согласно крите-

рию Стьюдента повышение ТФН, у 13 (86,7%) состояние оставалось без изменений, снижения ТФН не отмечалось, 2 (13,3%) человека перешли из I ФК в 0 ФК ХСН, 13 (86,7%) остались в I ФК в соответствии со своим клиническим состоянием. Во 2-й подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сут этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) у 5 (33,3%) обследованных выявлено достоверное ($p=0,007$) повышение ТФН, у 10 (66,7%) состояние оставалось без изменений, снижения ТФН не отмечалось, 4 (26,7%) человека перешли из I ФК в 0 ФК

ХСН, 11 (73,3%) остались в I ФК в соответствии со своим клиническим состоянием.

Во 2-й группе в 1-й подгруппе, где оценивали эффективность стандартной терапии, у 3 (20%) обследованных отмечалось достоверное ($p=0,005$) повышение ТФН, у 11 (73,3%) состояние оставалось без изменений, достоверное ($p=0,02$) снижение ТФН отмечено у 1 (6,67%) обследованного, 3 (20%) человека перешли из II ФК в I ФК ХСН, 11 (73,3%) остались во II ФК, 1 (6,7%) перешел из II ФК в III ФК ХСН в соответствии со своим клиническим состоянием. Во 2-й подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сут этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол), у 6 (40%) пациентов отмечалось достоверное ($p<0,0001$) повышение ТФН, у 9 (60%) состояние оставалось без изменений, снижения ТФН не было, 6 (40%) человек перешли из II ФК в I ФК ХСН, 9 (60%) остались во II ФК.

В 3-й группе в 1-й подгруппе у 3 (20%) обследованных отмечалось достоверное ($p=0,01$) повышение ТФН, у 10 (66,7%) состояние оставалось без изменений, достоверное ($p=0,04$) снижение ТФН отмечено у 2 (13,3%) человек, 3 (20%) обследованных перешли из III во II ФК ХСН, 10 (66,7%) остались в III ФК, 2 (13,3%) перешли из III в IV ФК ХСН в соответствии со своим клиническим состоянием. Во 2-й подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сут этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), у 5 (33,3%) пациентов отмечалось достоверное ($p=0,007$) повышение ТФН, у 10 (66,7%) состояние оставалось без изменений, снижения ТФН не

ЭТОКСИДОЛ® БИОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЛЯ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- антиоксидант нового поколения
- синегрия ноотропных компонентов
- кислороднезависимый метаболизм
- максимум АТФ в одной молекуле
- не содержит стабилизаторов
- доказанно снижает уровень холестерина



ООО «Медимэкс»
(патентообладатель, размещение производства)
Тел./ факс (3522) 248-321, 248-661

было, 5 (33,3%) человек перешли из III ФК в II ФК ХСН, 10 (66,7%) остались в III ФК.

Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов представлено на рисунке.

Таким образом, как показало проведенное исследование, включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) в дозе 100 мг/сут внутривенно в течение 7 дней в схему стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность терапии при ХСН I, II и III ФК. Доказано, что в группе пациентов, получавших антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сут внутривенно в течение 7 дней достоверно ($\chi^2=6,063$; $p=0,04$) больше пациентов (33,3%) перешли в более легкий ФК (в группе находившихся на стандартной терапии таких пациентов было только 17,8%).

Рекомендуется включение в схему стандартной терапии пациентов с I, II и III ФК ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) в дозе 100 мг/сут внутривенно в течение 7 дней.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень №317. Январь 2015 г.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. В кн. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / М., 2002; с. 22–34.
4. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксиканты в неотложной медицине // *Анестезиология и реаниматология.* – 1998; 2: 50–5.
5. Sullivan M., Higginbotham M., Cobb F. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance // *Circulation.* – 1989; 79 (2): 324–9. DOI: 10.1161/01.CIR.79.2.324.
6. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксикантов метаболического действия // *Вестн. РАМН.* – 1999; 3: 18–25.
7. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксиканты: состояние и перспективы // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1998; 61 (4): 72–9.
8. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / М.: «Антекс», 1993; 254 с.
9. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Горошко О.А. и др. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Лекарственные средства и рац. фармакотер.* – 2013; 3: 18–22.

OPTIMIZATION OF PERSONALIZED THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Professor **V. Kukes**¹, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences; Professor **E. Shikh**¹, MD, **A. Zhestovskaya**¹, Professor **A. Prokofyev**^{1,2}, MD; Professor **V. Drozdov**¹, MD; **V. Smirnov**^{1,2}, Candidate of Pharmaceutical Sciences; **L. Pavlova**¹, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²Research Center for Examination of Medical Products, Moscow

Six-minute walk tests showed that the incorporation of ethylmethylhydroxypyridine malate (100 mg/day intravenously) into the treatment regimen for chronic heart failure (CHF) allowed a significantly ($p=0.04$) greater number (33.3%) of patients to have a lower functional class of CHF (17.8% of those receiving the standard treatment regimen).

Key words: cardiology, chronic heart failure, ethylmethylhydroxypyridine malate (Ethoxydol), 6-minute walk test.

For citation: Kukes V., Shikh E., Zhestovskaya A. et al. Optimization of personalized therapy in patients with chronic heart failure *Vrach.* – 2018; 29 (2): 69–71. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-17