

УДК 614

Вердиева Дуня Арзу кызы

кафедра клинической фармакологии и пропедевтика внутренних болезней,
специальность: кардиология,

Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова

Vetalina1253@gmail.com

Dunya A. Verdiyeva

department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases,
specialty: cardiology

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Vetalina1253@gmail.com

**Клинико-фармакологические аспекты применения этоксида
с целью коррекции парциального давления кислорода у пациентов с
хронической сердечной недостаточностью и дисциркуляторной
энцефалопатией**

**Clinical and pharmacological aspects of the use of ethoxidol in order to
correct the oxygen partial pressure in patients with chronic heart failure
and dyscirculatory encephalopathy**

***Аннотация.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом заболеваний сердечно-сосудистой системы. Смертность пациентов с начальными стадиями ХСН достигает до 10% в год, а у больных с тяжелыми формами - до 40-65%. ХСН остается одним из самым тяжёлым и прогностически неблагоприятным заболеванием, при котором снижается качество жизни, увеличивается смертность больных не только в России, но и в Европе. Сердечная недостаточность (СН) может быть определена как нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца. Своевременное распознавание этих предвестников позволяет избежать отрицательных исходов, более того, начало лечения на стадии предвестников снижает смертность у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка.*

***Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, этоксидол, парциальное давление кислорода, причины, исходы, маркеры, лекарственные средства.*

***Abstract.** Chronic heart failure (CHF) is the final disease of the cardiovascular system. Mortality of patients with the initial stages of CHF is up to 10% per year, and in patients with severe forms up to 40-65%. CHF remains one of the most serious and prognostically unfavorable diseases in which the quality of life decreases, and the death rate of patients increases, not only in Russia, but also in Europe. Heart failure (HF) can be defined as a violation of the structure or function of the heart, with the result that the heart is not able to meet the body's need for oxygen during normal blood filling, and this is possible only at the cost of increasing the heart filling pressure. The timely recognition of these progenitors makes it possible to avoid negative outcomes; moreover, the start of treatment at the precursors stage reduces mortality in patients with asymptomatic systolic dysfunction of the left ventricle.*

***Keywords:** chronic heart failure, ethoxydol, oxygen partial pressure, causes, outcomes, markers, drugs, drugs.*

Использование национальных регистров позволяет более точно представить картину заболеваемости. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в нашей стране достигает 12%, среди них доля тяжелых пациентов с ХСН III–IV стадии составляет более 2%. В 66% случаев ХСН имеет ишемическую этиологию.

Увеличение числа пациентов с ХСН связано с большей эффективностью медикаментозной терапии основных этиологических причин синдрома, внедрение системы первичных сосудистых отделений и высоких медицинских технологий в РФ. Это приводит к увеличению продолжительности жизни и увеличению риска формирования ХСН в популяции.

Средний возраст выборки больных ХСН за исследуемый период стал достоверно выше: $64,0 \pm 11,9$ (1998г), $67,0 \pm 11,0$ (2000г), $68,3 \pm 11,7$ (2007г) и $69,9 \pm 12,2$ (2014г), $p=0,02$. Госпитальный этап уточнил частотное распределение по ФК ХСН среди всех пациентов: I ФК — 22,7%; II ФК — 47,4%; III ФК -25,1% и IV ФК — 4,7% случаев. Каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК.

При ХСН развивается некроз отдельных клеток. Хотя здоровые ткани, не задетые патологическим процессом, какое-то время в состоянии справляться со своей функцией, в какой-то момент обязательно наступает декомпенсация – состояние, при котором сердечная мышца уже не может осуществить необходимый объем сокращений для обеспечения всех внутренних органов и систем организма кислородом, что приводит к их гипоксии.

Гипоксия, которая характеризуется быстрым нарушениями в тканях окислительно-восстановительных процессов, нарастанием гликолиза, закислением цитоплазмы клеток и внеклеточного матрикса, приводит к повышению проницаемости мембран лизосом, выходу гидролаз,

разрушающих внутриклеточные структуры. Кроме того, гипоксия активирует перекисное окисление липидов, появляются свободнорадикальные перекисные соединения, которые разрушают мембраны клеток. Поэтому логично предполагать, что применение антиоксидантов может защитить ишемизированный миокард. Таким образом, разработка новых противоишемических средств, которые влияют на основные звенья ишемической альтерации клеток, представляется актуальной задачей.

Клиническим проявлением ХСН является развитие отеков, гипоксия, нарушение кислотно-щелочного равновесия, повышение альдостерона в плазме крови. Возникает вторичный гиперальдостеронизм.

Альдостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников, является единственным поступающим в кровь мениралокортикоидом человека. Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого обмена между внутренней и внешней средой организма. Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выделение H-ионов и аммония, усиливается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону алкалоза. При ХСН активность изофермента цитохрома P 450 3A4 снижена, соответственно, повышается концентрация альдостерона в плазме крови.

Антиоксиданты (Этоксидол (этилметилгидроксипиридина малат)) - ингибиторы окисления, природные или синтетические вещества, способные тормозить окисление. Антиоксиданты действуют так, чтобы прекратился процесс неуправляемых, цепных реакций образования свободных радикалов, процесс окисления липидов мембран клеток.

Цель работы. Повышение эффективности персонализированной терапии пациентов с ХСН за счёт включения в схему стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Оценить изменения уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 5 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата

Материалы и методы: Критериями включения пациентов в исследование:

- Согласие больных на участие в исследовании.
- Пациенты с ХСН старше 55 лет.
- Наличие у больных НК1-2Б, ХСН II – III ФК.
- Пациенты, имеющие ишемическую болезнь сердца, осложнённая ХСН II-III ФК и фибрилляцией предсердий.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- Отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

- Наличие психического заболевания.
- Перенесенное в предшествующие три месяца ОНМК.
- Перенесенное в предшествующий месяц ОИМ.
- Отсутствие у пациента фибрилляции предсердий.
- Наличие у больных ХСН IV ФК.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
- Возникновение аллергической реакции на препараты.
- Возникновение тяжелых побочных эффектов во время применения препаратов.
- Тяжелая печеночная или почечная недостаточность (СКФ меньше 30мл/мин/1,73м²).

В исследование было включено 30 пациентов: 16 мужчин и 14 женщины (53,3% и 46,7% соответственно) в возрасте от 46 до 75 лет, средний возраст составил 61,5±8,3 года. Из них 30 пациентов с ХСН I ФК (1-я группа), 30 пациентов с ХСН II ФК (2-я группа) и 30 пациентов с ХСН III ФК (3-я группа).

Пациенты распределялись согласно функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности в соответствии с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), количеством баллов по Шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю.) и 6-минутному тесту ходьбы (6МТХ).

Результаты и обсуждение. Учитывая вышеперечисленные критерии, в исследование были включены 40 пациентов. Критерием деления включенных в исследование пациентов на три группы (1, 2 и 3) стала принадлежность к I, II или III функциональному классу хронической сердечной недостаточности соответственно в соответствии со значением мозгового натрийуретического пептида (BNP). После проведенного скрининга первую группу (I ФК ХСН, 10 человек) составили пациенты, у которых концентрация BNP колебалась от 71,0 до 100,3 нг/мл, и в среднем в первой подгруппе составила 85,3±7,8 нг/мл, во второй подгруппе – 84,28±7,5 нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы первой группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p<0,05$) не отличались. Во второй группе (II ФК ХСН, 10 человек) концентрация BNP колебалась от 125,1 до 227,5 нг/мл и в среднем составила в первой подгруппе 180,3±12,4 нг/мл, во второй подгруппе – 178,8±12,4 нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы второй группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p<0,05$) не отличались. В третьей группе (III ФК ХСН, 10 человек) концентрация BNP колебалась от 319,5 до 443,7 нг/мл, и в среднем составила в первой подгруппе 391,3±19,5 нг/мл, во второй подгруппе – 373,5±19,6 нг/мл. По уровню BNP первая и вторая подгруппы третьей группы согласно критерию Стьюдента достоверно ($p<0,05$) не отличались.

Отмечалась достоверная ($p < 0,05$) разница между значениями BNP у пациентов I, II и III ФК ХСН по критерию Ньюмена-Кейлса. Через 7 дней после добавления этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки (внутривенное введение) к стандартной терапии во второй подгруппе каждой группы и продолжения стандартной терапии в первой подгруппе каждой группы мы повторно исследовали уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP). У пациентов I ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила $83,5 \pm 7,3$ нг/мл, во второй подгруппе - $62,3 \pm 7,4$ нг/мл.

У пациентов II ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила $179,4 \pm 12,3$ нг/мл, во второй подгруппе - $141,4 \pm 12,7$ нг/мл. У пациентов III ФК концентрация BNP в первой подгруппе в среднем составила $389,5 \pm 19,3$ нг/мл, во второй подгруппе - $314,3 \pm 19,7$ нг/мл. Полученные значения мозгового натрийуретического пептида (BNP) представлены в таблице 13.

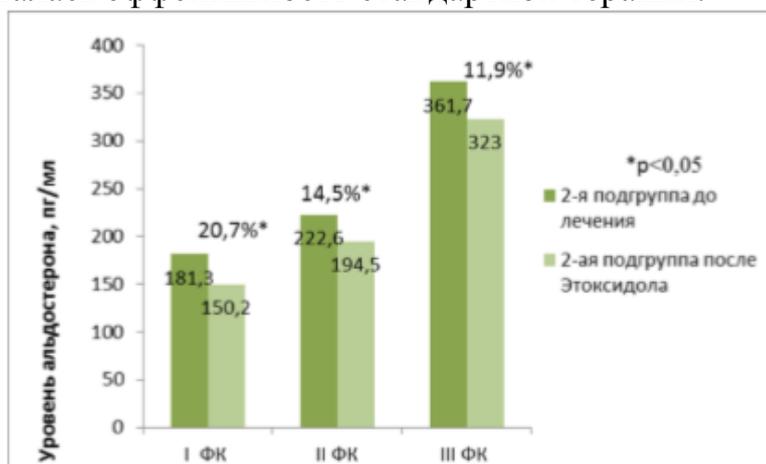
Таблица 13 Значения концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов I, II и III ФК ХСН

ФК ХСН	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семи дневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	$85,3 \pm 7,81$	$84,28 \pm 7,5\#$	$83,5 \pm 7,3$ нг/мл	$62,3 \pm 7,4$ нг/мл*
II ФК ХСН	$180,3 \pm 12,41$	$178,8 \pm 12,4\#$	$179,4 \pm 12,3$	$141,4 \pm 12,7^*$
III ФК ХСН	$391,3 \pm 19,51$	$373,5 \pm 19,6\#$	$389,5 \pm 19,3$	$314,3 \pm 19,7^*$

1 - достоверность разницы в различных ФК ХСН $p < 0,05$ по критерию Ньюмена-Кейлса; # - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой до лечения $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; * - достоверность разницы между 1-ой и 2-ой подгруппой после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом) $p < 0,05$ по критерию Стьюдента

У пациентов I ФК ХСН (1 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0,04$) снижение уровня BNP на 35,6%. Согласно критерию Стьюдента, уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0,0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов II ФК ХСН (2 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0,04$) снижение уровня BNP на 26,5%. Согласно критерию Стьюдента, уровень

BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии. У пациентов III ФК ХСН (3 группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p = 0.04$) снижение уровня BNP на 18,8%. Согласно критерию Стьюдента, уровень BNP во второй подгруппе этой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) оказался достоверно ($p < 0.0001$) ниже, чем в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартной терапии.



Гистограмма 3. Изменение уровня альдостерона до лечения и после введения

Этоксидола
Вывод:

- Рекомендуется включение в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 5 дней.
- Для контроля эффективности антиоксидантной терапии рекомендовано определять уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурацию – SO₂), концентрацию альдостерона

Литература:

1. Бабанская Е. Б., Меньшикова Л. В., Дац Л. С. / Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе иркутске // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012.(5–1):25–8.
2. Баранова Е.И., Большакова О.О., Беркович О.А. / Блокада альдостерона – новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2008.14(3): 203–9.

3. Байшукурова А.К. / Образование 2,3-ДФГ в эритроцитах при экспериментальных воздействиях, изменяющих условия транспорта кислорода // дисс. к.б.н., Ленинград. 1983. с.135

4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. / Медикаментозные пути улучшения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью // – М.: Инсайт, 1997. – 77с.

5. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. / Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2011.12(2):63–8.58

6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии // – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.432 с.

7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. / Принципы рационального лечения сердечной недостаточности // – М.: «Медиа Медика», 2000. –266 с.

Literature:

1. Babanska E. B., Menshikova L. V., DATS HP / Epidemiology of chronic heart failure in the city of Irkutsk // Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS. 2012.(5-1): 25-8.

2. Baranova E. I., Bolshakova O. O., Berkovich O. A. – a new strategy for the treatment of aldosterone Blockage // Arterial hypertension. 2008.14 (3): 203-9.

3. Baishumurova A. K. / the Formation of 2,3-DPG in the erythrocytes in experimental impacts, changing conditions oxygen transport // Diss. C.b.N., Leningrad. 1983. p. 135

4. Belenkov Yu. N., Mareev V. Y., Ageev F. T. / Medical ways of improving the prognosis of patients with chronic heart failure // – М.: insight press, 1997. - 77с.

5. Belenkov Yu. N., Mareev V. Y., Ageev F. T., etc. / the True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (the study of the ERA, in-hospital phase) // Journal of Heart Failure. 2011.12 (2): 63-8.58

6. Belenkov Yu. N., Mareev V. Y., Ageev F. T. // congestive heart failure. Selected lectures on cardiology // - М.: GEOTAR-Media, 2006.432 p.

7. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu. / the Principles of rational treatment of heart failure // – М.: "Media Medica", 2000. -266 С.