

На правах рукописи

ЖЕСТОВСКАЯ АННА СЕРГЕЕВНА

**АКТИВНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТА СУР3А4 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССАХ (ПО NYHA) ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Кукес Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты:

Жердев Владимир Павлович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией

Синицына Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в _____ часов

на заседании Диссертационного Совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинский наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на современные возможности медикаментозного и хирургического лечения, продолжает оставаться одним из наиболее тяжёлых, распространённых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы и приводит к наибольшему числу летальных исходов и случаев инвалидизации. Ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от сердечно-сосудистых заболеваний. [ВОЗ, 2015 г.]. В основе современных рекомендаций по лечению ХСН лежит рациональная медикаментозная терапия.

Известно, что цитохром P450 принимает участие в метаболизме более 70% всех применяемых с настоящее время лекарственных средств (ЛС) [Kukes, V.G., 2008]. Он также обладает способностью метаболизировать практически все химические соединения. Определение активности цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) является важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС.

Активность CYP3A4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, в том числе и при хронической сердечной недостаточности, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью хронической сердечной недостаточности [du Souich P., 2011]. Так как развитие гипоксии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является обратимым процессом, проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу наиболее важных. По мнению ряда авторов, антиоксиданты – группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии – являются одними из самых перспективных лекарственных препаратов [Лукиячук В.Д., 1998, Смирнов А.В., 1998, Лукьянова Л.Д., 2002,].

В ранее проведённых исследованиях доказана возможность антиоксидантов выступать в качестве средств регуляции биотрансформации и фармакологического

действия лекарственных веществ, путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома P450 [Шумянцева В.В., 2014]. По данным электрохимического исследования этилметилгидроксипиридина малата зафиксирован рост катодного тока, что свидетельствует о протекании восстановительных процессов и индуцирующем влиянии этого препарата на CYP3A4 [Отделёнов В.А., 2013]. Академик Кукес В.Г. с сотрудниками [2013] доказал, что этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) способен активировать CYP3A4 у пациентов с ХСН. Поэтому для нас представляется актуальным вопрос дальнейшего изучения влияния этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на метаболическую функцию печени у пациентов с различными классами ХСН, в частности его влияние на активность CYP3A4 и клинические значения изменений его активности у пациентов с ХСН.

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

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь активности CYP3A4 по отношению концентрации 6β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6β -гидрокортизол/кортизол) и уровней биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).
2. Изучить влияние антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата Этоксидола на активность CYP3A4 по отношению концентрации 6β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6β -гидрокортизол/кортизол) у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).
3. Оценить изменения уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней

после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

4. Оценить изменение показателей газообмена (по уровням PaO_2 , PaCO_2 , SO_2) и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).
5. Оценить клиническую эффективность включения в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Научная новизна исследования

Подтверждена взаимосвязь между уровнем активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол и уровнями биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Доказано, что применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней приводит к достоверному повышению активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Применение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшает показатели газообмена, отмечается повышение уровня парциального давления кислорода (PaO_2) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и снижение уровня PaCO_2 и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН и способствует увеличению толерантности к физической нагрузке. Результаты исследования

актуальны для всех медицинских учреждений, где находятся пациенты с ХСН. Внедрение результатов проведенного исследования позволяет улучшить качество лечения пациентов I, II и III ФК ХСН и снизить количество нежелательных лекарственных реакций. Результаты исследования актуальны для всех медицинских учреждений, где находятся пациенты с ХСН.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Существует взаимосвязь активности CYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрооксикортизол/кортизол) и уровней биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).
2. Результатом внутривенного введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии является повышение активности CYP3A4 по отношению 6- β -гидрооксикортизол/кортизол у пациентов I, II и III ФК ХСН, коррекции метаболических нарушений и, как следствие, к снижению уровня биомаркёра ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона.
3. Результатом внутривенного введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии является улучшение показателей газообмена: повышение уровня парциального давления кислорода (PaO₂) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO₂), снижения уровня PaCO₂ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.
4. Добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней к стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность персонализированной терапии пациентов с ХСН и оказывает благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты доложены и обсуждены на международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии

персонализированной медицины» (Москва, 2017) и на научно-практической конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2018 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, клиническое обследование и наблюдение за больными, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнено лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и внедрения их в практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в работе отделения терапии ГКБ им. И.В. Давыдовского, а также в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пунктам 11 и 18.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа в зарубежном издании, получен 1 патент РФ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 гистограммами, 3 рисунками, содержит 19 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 230 источников, из них 53 отечественных и 177 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования

Клиническая часть данной работы была выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Лабораторная часть исследования (определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), альдостерона, СУРЗА4, газов крови, 2,3-ДФГ) проводилась в лаборатории ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России. Проведение исследования было одобрено Межвузовским Комитетом по этике протокол (номер протокола №03-12 от 28.11.2012).

В проспективное исследование было включено 90 пациентов: 56 мужчин и 34 женщины (62,2% и 37,8% соответственно) в возрасте от 46 до 75 лет, средний возраст составил $61,5 \pm 8,3$ 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). Диагноз хронической сердечной недостаточности выставлялся в соответствии с рекомендацией Европейского общества кардиологов (Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker S Detal. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016). Всем пациентам была назначена медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям. В таблице 1 представлены основные группы лекарственных препаратов, назначенных

пациентам. Достоверных различий в лекарственной терапии между пациентами первой и второй подгруппами I-III ФК ХСН не было.

Таблица 1.

**Основные группы лекарственных препаратов, назначенные пациентам I-III
ФК ХСН**

Группа лекарственных препаратов/лекарственные препараты	Классы ХСН		
	I ФК (n=30)	II ФК (n=30)	III ФК (n=30)
<i>Ингибиторы АПФ</i>	<i>30 (100%)</i>	<i>30 (100%)</i>	<i>30 (100%)</i>
<i>Бета-адреноблокаторы</i>	<i>6 (20%)</i>	<i>30 (100%)</i>	<i>30 (100%)</i>
<i>Антагонисты рецепторов альдостерона</i>	<i>0 (0%)</i>	<i>6 (20%)</i>	<i>8 (26,7%)</i>
<i>Диуретики</i>	<i>0 (0%)</i>	<i>4 (13,3%)</i>	<i>7 (23,3%)</i>
<i>Фуросемид (Лазикс)</i>			
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>	<i>13 (43,3%)</i>	<i>17 (56,7%)</i>	<i>23 (76,7%)</i>
<i>Антиагрегантные средства</i>	<i>7 (46,7%)</i>	<i>11 (36,7%)</i>	<i>12 (40%)</i>

Критерии включения в исследование: 1) пациенты с гипертонической болезнью I-III ФК ХСН в возрасте от 45 до 75 лет обоего пола со стабильным течением заболевания не менее 3 месяцев; 2) скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; 3) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: 1) инфаркт миокарда и/или ОНМК в анамнезе; 2) нестабильная стенокардия; 3) наличие врожденных пороков сердца; 4) наличие легочного сердца; 5) А-V блокада 2-3 степени; 6) некорректируемые электролитные нарушения (калий $> 5,5$ или $< 3,5$ ммоль/л); 7) наличие сдавливающего перикардита; 8) наличие клинически значимых заболеваний печени (включая повышение значений АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхних границ нормы); 9) выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин); 10) наличие хронической почечной недостаточности; 11) наличие тяжелой неврологической патологии; 12) психическое заболевание или недееспособность; 13) беременность или период лактации; 14) отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству.

План обследования

Все пациенты находились на стационарном лечении с момента включения в исследования и до его окончания. Обследование пациентов производилось по единому плану, который включал: - отбор пациентов, соответствующих критериям включения в исследование; - распределение пациентов по ФК ХСН 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 (6MTX); - распределение пациентов каждой из трёх групп методом случайной выборки на две подгруппы по 15 человек в каждой; - проводимую терапию: пациенты первой подгруппы всё время получали стандартную для каждой группы терапию, а пациенты второй подгруппы дополнительно к стандартной терапии получали антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней; - исследование: значения мозгового натрийуретического пептида; концентрации альдостерона в крови методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (LC-MS/MS); уровня парциального давления в крови кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}) и насыщение кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурация – SaO_2) на анализаторе газов крови StatProfilepHOxUltra (США); уровня 2,3-ДФГ в крови ферментным методом с использованием реагентов фирмы «Rosh», кат. № 10 148 334 001 (Германия), содержание рассчитывали в г/л; активности СYP 3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в утренней порции мочи; - повторное исследование вышеперечисленных показателей проводилось 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; - оценку клинической эффективности применения этилметил гидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней.

Выбор антиоксиданта обусловлен ранее полученными данными о способности этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) активировать СYP3A4 у пациентов с различными функциональными классами ХСН.

Академиком Кукесом В.Г. с сотрудниками (2014 г.) был получен патент № 2554775 «Способ активации изофермента Р450 (СYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью».

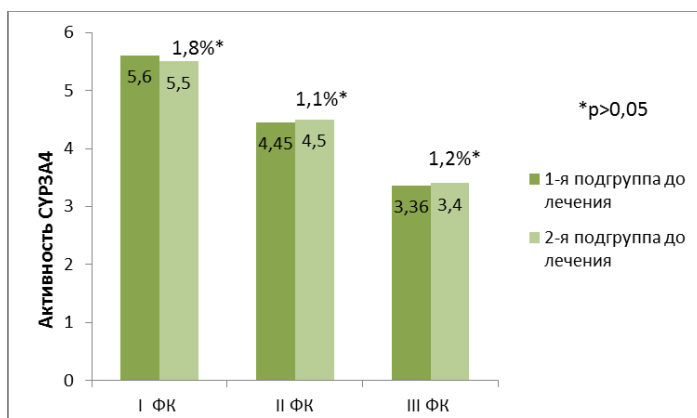
Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведено число наблюдений и доля пациентов (в процентах). Для определения возможностей применения параметрических методов статистики 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 и сравнения связанных совокупностей использовался t-критерий Стьюдента. Для более точной оценки вероятности использовался критерий Ньюмена—Кейлса. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовался Критерий χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы данные обследования 90 пациентов, соответствующих критериям включения. 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).

Существует взаимосвязь активности СYP3A4 по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол) и уровней биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I-III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола).

Результаты исследования активности СYP3A4 по отношению концентрации 6β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β-гидрокортизол/кортизол) у пациентов I-III ФК ХСН представлены на гистограмме 1.



Гистограмма 1 Изменение активности СYP3A4 до лечения в 1-ой и 2-ой подгруппах.

При анализе связи активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в моче и значений BNP была получена сильная отрицательная корреляционная связь $r = -0,958$, $p < 0,001$, что представлено на рисунке 1.

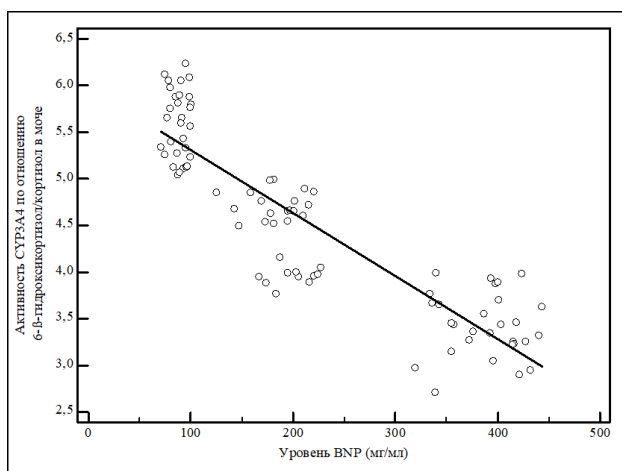


Рисунок 1. Совместное распределение активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) в моче и уровня BNP

Высокая степень обратной корреляции между активностью СYP3A4 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол и уровнем BNP обусловлена связью метаболической активности печени с концентрацией BNP в плазме крови у пациентов с ХСН. У пациентов с более низкой активностью СYP3A4 более высокая концентрация BNP в плазме крови.

При анализе связи активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и значений альдостерона была получена сильная отрицательная корреляционная связь $r = -0,812$, $p < 0,001$, что представлено на рисунке 2.

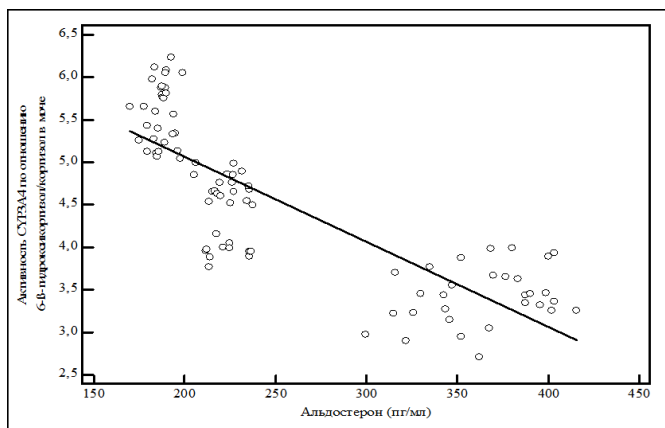
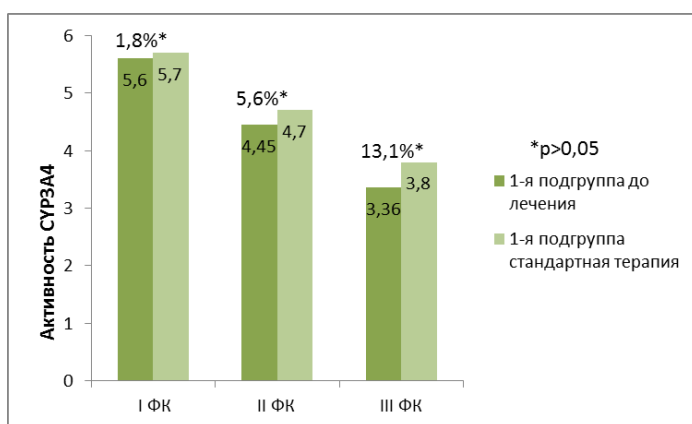


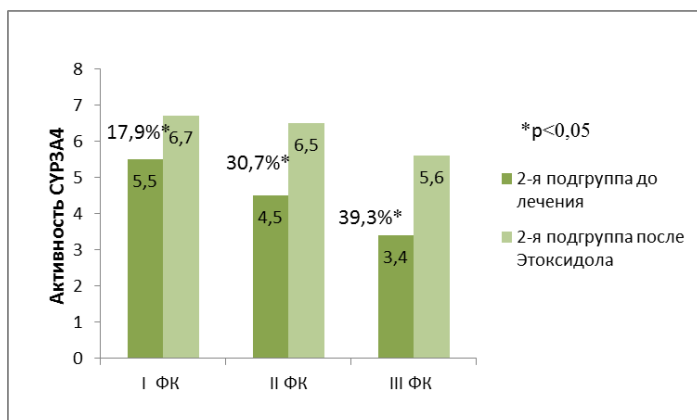
Рисунок 2. Совместное распределение активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрооксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрооксикортизол/кортизол) в моче и уровня альдостерона

Высокая степень обратной корреляции между активностью СYP3A4 по отношению 6-β-гидрооксикортизол/кортизол и уровнем альдостерона обусловлена связью метаболической активности печени с концентрацией альдостерона в плазме крови у пациентов с ХСН. У пациентов с более высокой концентрацией альдостерона в плазме крови активность СYP3A4 более низкая. Внутривенное введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к повышению активности СYP3A4 по отношению 6-β-гидрооксикортизол/кортизол у пациентов I-III ФК ХСН, коррекции метаболических нарушений и снижению уровня биомаркёра ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона. У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня СYP3A4 не отмечалось (гистограмма 2).



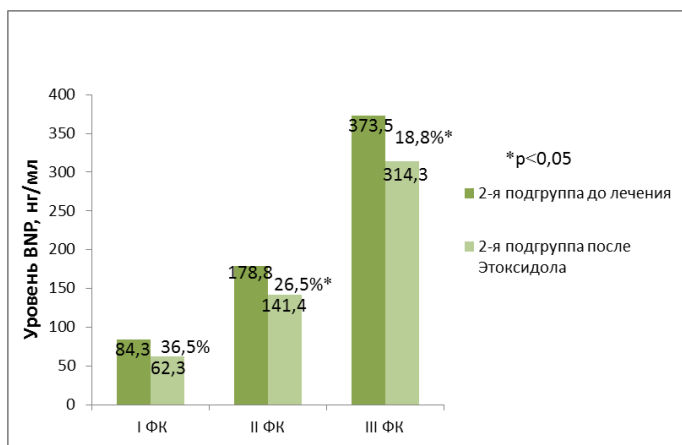
Гистограмма 2 Изменение активности СYP3A4 на фоне стандартной терапии (1 подгруппа)

У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение активности СYP3A4 (гистограмма 3).



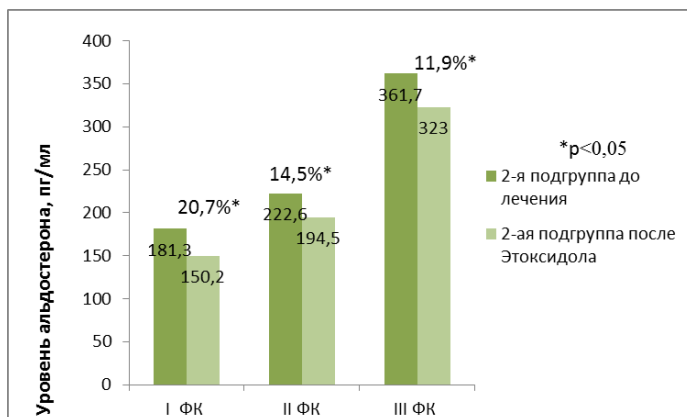
Гистограмма 3. Изменение активности СYP3A4 до лечения и после введения Этоксидола (2 подгруппа)

У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0,05$) снижения уровня BNP не отмечалось. У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня BNP (гистограмма 4).



Гистограмма 4. Изменение уровня BNP до лечения и после введения Этоксидола (2-я подгруппа)

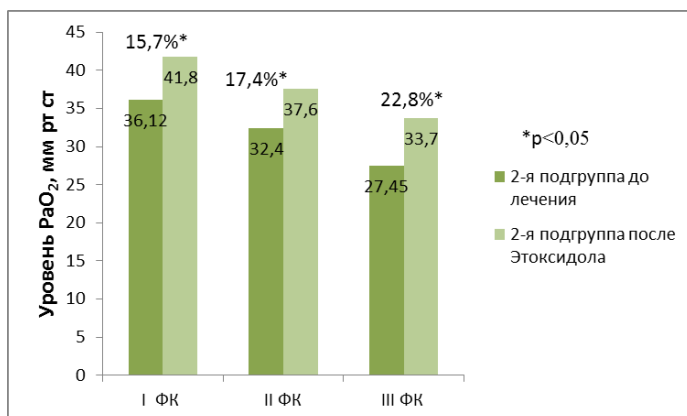
У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p<0.05$) снижения уровня альдостерона не отмечалось. У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p<0.05$) снижение уровня альдостерона (гистограмма 5).



Гистограмма 5. Изменение уровня альдостерона до лечения и после введения Этоксидола (2-я подгруппа)

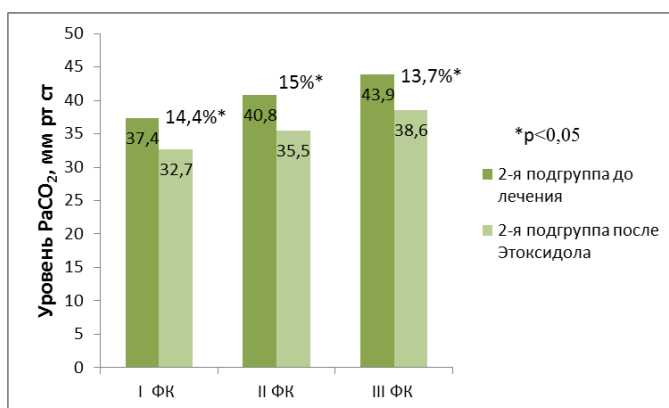
Результатом внутривенного введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии является улучшение показателей газообмена: повышение уровня парциального давления кислорода (PaO_2) и уровня насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2), снижения уровня $PaCO_2$ и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I-III ФК ХСН. У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой

группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) повышения уровня PaO_2 не отмечалось. У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0.05$) повышение уровня PaO_2 (гистограмма 6).



Гистограмма 6. Изменение уровня PaO_2 до лечения и после введения Этоксидола (2-я подгруппа)

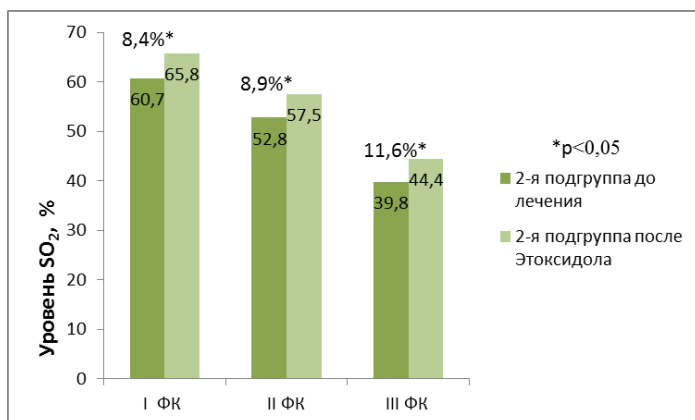
У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного ($p < 0.05$) снижения уровня PaCO_2 не отмечалось. У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p < 0.05$) снижение уровня PaCO_2 (гистограмма 7).



Гистограмма 7. Изменение уровня PaCO_2 до лечения и на фоне стандартной терапии (2-я подгруппа)

У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, статистически достоверного

($p<0.05$) повышения уровня SO_2 не отмечалось. У пациентов I-III ФК ХСН во второй подгруппе каждой группы на 7-ой день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) отмечалось статистически достоверное ($p<0.05$) повышение уровня SO_2 , что показано на гистограмме 8.



Гистограмма 8. Изменение уровня SO_2 до лечения и после введения Этоксидола (2-я подгруппа)

У пациентов I-III ФК ХСН в первой подгруппе каждой группы, где оценивалась эффективность стандартной терапии, отмечается статистически менее достоверное ($p=0.002$) снижения уровня 2,3-ДФГ, по сравнению со второй подгруппой каждой группы ($p<0.0001$), где оценивалась эффективность этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола), вводимого внутривенно в течение 7 дней в дозе 100 мг/сутки. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования уровня 2,3-ДФГ в крови у пациентов с I, II и III ФК ХСН

ФК ХСН	Средние значения уровня 2,3-ДФГ, г/л			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I ФК ХСН	$0,38 \pm 0,002^1$	$0,38 \pm 0,003^\#$	$0,37 \pm 0,002$	$0,35 \pm 0,002^*$
II ФК ХСН	$0,43 \pm 0,003^1$	$0,43 \pm 0,002^\#$	$0,42 \pm 0,003$	$0,38 \pm 0,004^*$
III ФК ХСН	$0,52 \pm 0,003^1$	$0,52 \pm 0,002^\#$	$0,50 \pm 0,002$	$0,42 \pm 0,003^*$

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

Влияние антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на клиническую эффективность пациентов с ХСН.

Добавление антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней к стандартной терапии пациентов с ХСН улучшало эффективность персонализированной терапии пациентов с ХСН и оказывало благоприятное влияния на клиническое состояние пациентов, согласно результатам 6-ти минутного теста с ходьбой (6МХТ).

При включении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в стандартную схему терапии в дозе 100 мг/сутки внутривенно, наблюдалось достоверно (χ^2 -квадрат=6,063, $p=0,04$) большее число пациентов I-III ФК ХСН, перешедших в более лёгкий ФК - 33,3% по сравнению с 17,8% пациентами, находившихся на стандартной схеме терапии ХСН. Результаты представлены в таблице 3.

**Влияние Этоксидола на клиническое состояние пациентов с I, II и III ФК ХСН
по результатам проведения 6МХТ**

ФК ХСН	Количество человек, %			
	1-я подгруппа (до лечения) (n=15)	2-я подгруппа (до лечения) (n=15)	1-я подгруппа (стандартная терапия) (n=15)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом) (n=15)
I ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	13 (86,7%)	10 (66,7%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
II ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	6 (40%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	11 (73,3%)	9 (60%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
III ФК				
Улучшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	5 (33,3%)
Без изменений	15 (100%)	15 (100%)	10 (66,7%)	10 (66,7%)
Ухудшение на 1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	0 (0%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведённого исследования, у пациентов с ХСН наблюдается снижение активности СYP3A4 что хорошо видно по изменению отношения 6-β-гидрокортизол/кортизол. Эти изменения коррелируют с тяжестью ХСН, как по клиническим данным, так и по уровню биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона, что подтверждается наличием корреляционной связи между уровнями активности СYP3A4 и биомаркера ХСН –

мозгового натрийуретического пептида (BNP) ($r = -0,958$, $p < 0,001$) и альдостерона ($r = -0,812$ соответственно, $p < 0,001$) у пациентов I-III ФК.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней активность CYP3A4 по отношению 6-β-гидроокортизол/кортизол достоверно повышается, что сопровождается достоверным снижением уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона у пациентов I-III ФК ХСН.

При применении этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно улучшаются показатели газообмена. Достоверно повышаются уровни парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и уровни насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2) и достоверно снижаются уровни P_{aCO_2} и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I-III ФК ХСН.

Выявленные изменения биохимических маркеров ХСН и газового обмена сопровождались изменениями показателей клинической эффективности лечения пациентов с I-III ФК ХСН.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов I, II и III ФК ХСН отмечается снижение активности CYP3A4 в зависимости от ФК ХСН и коррелирует с уровнями биомаркера ХСН - мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона (коэффициент корреляции $r = -0,958$ и $r = -0,812$ соответственно, $p < 0,001$).
2. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к повышению активности CYP3A4 по отношению 6-β-гидроокортизол/кортизол у пациентов I, II и III ФК ХСН.
3. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к снижению уровня биомаркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и альдостерона.
4. Введение этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) внутривенно в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к улучшению показателей газообмена. Повышается уровень парциального давления кислорода

(PaO_2) и уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (SO_2), снижается уровень PaCO_2 и метаболита эритроцитов 2,3-ДФГ у пациентов I, II и III ФК ХСН.

5. Включение антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней в схему стандартной терапии пациентов с ХСН улучшает эффективность терапии пациентов I, II и III ФК ХСН. Доказано, что в группе пациентов, получавших антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней достоверно (χ^2 -квадрат = 6,063, $p=0,04$) большее количество пациентов - 33,3% перешли в более лёгкий ФК, по сравнению с 17,8% в группе пациентов, находившихся на стандартной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов I, II и III ФК ХСН для проведения эффективной терапии заболевания необходимо оценивать уровень активности СYP3A4 для подбора персонализированной терапии.
2. Рекомендуется включение в схему стандартной терапии пациентов I, II и III ФК ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней.
3. Для контроля эффективности антиоксидантной терапии рекомендовано определять уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), уровень насыщения кислородом гемоглобина в эритроцитах (сатурацию – SO_2), концентрацию альдостерона.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Берри Д., Кукес В.Г., Соколов А.В., Городецкий В.В., Городецкая Г.И., Жестовская А.С. Терапевтический лекарственный мониторинг: его задачи, принципы проведения и клинические результаты. // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. - 2013.-№ 1. - С. 5-17
2. Судаков К.В., Кукес В.Г., Хоманов К.Э., Жестовская А.С. Возможность восстановления функционального состояния адаптационных систем организма с применением методологии персонализированной медицины // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия.// 2013. - № 2 - С.3-5
3. Zhestovskaja A.S., Kukes V.G., Sychev D.A. Personalized medicine: myth or reality? The position of Russian clinical pharmacologists. // EPMAJ. - 2013 May 11; 4(1):13. doi: 10.1186/1878-5085-4-13.SCOPUS, PubMed, доступно <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726329/>
4. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины Под редакцией: академика РАМН В.Г. Кукеса (РФ), профессора Берри Д. – М: Издательство АНО «Международная ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов», 2013 – 48 с.
5. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., **Жестовская А.С.**, Смирнов В.В., Павлова Л.И., Горошко О.А., Чеча О.А. Способ повышения напряжения кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью // **Врач.** - 2015. - № 11. С.83-86.
6. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Жестовская А.С., Смирнов В.В. Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации // Клиническая фармакология и терапия. - 2016. - № 3 (25). - С. 64-66.
7. А. Жестовская, В. Смирнов, А. Прокофьев, В. Кукес, Д. Сычев Роль CYP3A4 P450 в метаболизме лекарственных препаратов при хронической сердечной недостаточности // Врач. - 2016. - № 9 - С. 54-57.
8. Метаболизм лекарственных средств с позиции персонализированной медицины / Под редакцией академика РАН, профессора Кукеса В.Г. – М: Издательство АНО «Международная ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов» 2016 - 64 с.

9. В.Кукес, Е. Ших, **А. Жестовская**, А. Прокофьев, В. Дроздов, В. Смирнов, Л. Павлова Оптимизация персонализированной терапии пациентов с ХСН // **Врач.** - 2018. - № 2 - С. 69-71.
10. В.Г. Кукес, Е.В. Ших, **А.С. Жестовская**, Л.И. Павлова, О.А. Горошко Влияние этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на метаболическую функцию печени у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2018. - № 1- С.5-7
11. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Горошко О.А., Чеча О.А., **Жестовская А.С.** и др. Способ повышения напряжения кислорода в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью // **Патент на изобретение № 2526185 РФ.** Зарегистрировано в государственном реестре изобретений 30.07.2013 г., заявка № 2013135976/15, опубл. **Бюл. № 23 от 20.08.2014 г.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

ЛС – лекарственное средство

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния при ХСН

2,3-ДФГ – 2,3-дифосфоглицерат

6МХТ – 6-ти минутный тест с ходьбой

А-V-блокада – атриовентрикулярная блокада

BNP – мозговой натрийуретический пептид

СYP 3A4 - цитохром P450 3A4

НУНА – Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

PaO₂ – парциальное давление в крови кислорода

PaCO₂ – парциальное давление в крови углекислого газа

SO₂ – сатурация