

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЭЛТАЦИН НА КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Е.В. Калинина, И.А. Комиссарова, Л.Н. Максимова

Городская клиническая больница №60, Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

Влияние метаболического препарата Элтацин на клинические, функциональные и биохимические показатели у больных хронической сердечной недостаточностью

Р.М. Заславская, Г.В. Лилица, Е.В. Калинина, И.А. Комиссарова, Л.Н. Максимова

Городская клиническая больница № 60, Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

Цель. Изучить клиническую эффективность нового отечественного метаболического препарата Элтацин у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 134 пациента с ХСН I-III функционального класса были рандомизированы в две параллельные группы больных, получающих Элтацин или плацебо, на фоне стандартной терапии. Применяли общеклинические лабораторные методы исследования, тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, определение параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Результаты. Элтацин повышал толерантность к физической нагрузке, положительно влиял на гемодинамические показатели, параметры перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, улучшал качество жизни пациентов.

Заключение. Показана эффективность и безопасность применения Элтацина у больных ХСН в качестве метаболического и антиоксидантного средства.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антиоксиданты, перекисное окисление липидов, метаболическая терапия.

РФК 2007; 1: 33-36

Effects of metabolic drug Eltacine on clinical, functional and biochemical indices in patients with chronic heart failure

R.M. Zaslavskaya, G.V. Lilita, Ye.V. Kalinina, I.A. Komissarova, L.N. Maximova

City clinical Hospital N 60, Institute of cytochemistry and molecular pharmacology, Moscow

Aim. To study clinical efficacy of a new domestic metabolic drug Eltacine in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 134 patients with CHF of I-III functional classes were randomized in two parallel groups of patients receiving Eltacine or placebo additionally to standard therapy. Common clinical and laboratory investigations were used as well as 6-minute-walking test and Echocardiography. Besides Holter monitoring with determination of heart rate variability, peroxidal oxidation of lipids (POL) and cell anti-oxidant protection were implemented.

Results. Eltacine increased in tolerance to physical burden, improved cardiac haemodynamics, parameters of POL and cell anti-oxidant protection, improved the patient quality of life.

Conclusion. The efficacy and safety of Eltacine as metabolic and antioxidant therapy was shown in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, antioxidants, peroxidal oxidation of lipids, metabolic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 33-36

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эффективность лечения ХСН нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона, бета-адреноблокаторы и т.д.) доказана как целым рядом многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, так и широкой клинической практикой, но, тем не менее, эффективность такой терапии остается неудовлетворительной.

В последнее время возобновился интерес клиницистов к метаболической терапии больных с ХСН. В связи с этим продолжается активный поиск лекарственных препаратов, оказывающих влияние не только на нейрогуморальные системы организма, но и на клеточный метаболизм. Метаболические препараты защищают кардиомиоциты от ишемии, ее последствий, а также от реперфузионных повреждений. Острая ишемия миокарда часто вызывает столь значительные метаболические изменения, что даже восстановление кровотока во многих случаях не позволяет сохранить функциональную активность сердца.

В формировании атеросклероза и прогрессировании многих хронических заболеваний, в том числе и сердечной недостаточности, известна также роль дисбаланса в системе оксиданты/антиоксиданты с интенсификацией свободнорадикальных процессов, истощением антиоксидантной защиты [1-5]. Для профилактики и лечения указанных метаболических сдвигов особое значение приобретают щадящие способы коррекции, основанные на использовании естественных метаболитов с антиоксидантными свойствами.

В ООО «МНПК «БИОТИКИ» разработан оригинальный препарат Элтацин (лекарственная форма - подъязычные таблетки). Препарат состоит из трех заменимых аминокислот: L-глутаминовой кислоты, глицина и L-цистина – естественных метаболитов, содержащихся в тканях растений и животных.

Фармакологическое действие препарата связано с избирательной индукцией глутатиона, одного из основных эндогенных антиоксидантов. Он является многофункциональным трипептидом, обладает антиоксидантным эффектом, активизирует антиокислительные процес-

сы и реакции детоксикации, повышая, таким образом, уровень протекторных систем организма.

Целью исследования было изучение клинической эффективности Элтацина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне стандартной терапии.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное (двойное слепое) плацебоконтролируемое исследование. Больные были рандомизированы в группы активного лечения и плацебо в соотношении 1:1. Нечетные номера получали плацебо, четные – препарат Элтацин. Каждый больной продолжал получать стандартную терапию: ингибитор АПФ, бета-адреноблокаторы, мочегонные, гликозиды, антагонисты альдостерона и др. Условием для включения больных в исследование было стабильное состояние больного на терапии, которая не менялась ранее чем через 1 месяц после стационарного лечения, без нарастания симптомов сердечной недостаточности.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Обследованы 134 пациента с ХСН I-III ФК по NYHA (New York Heart Association).

Группу больных, получавших Элтацин, составили 74 человека (39 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 58 до 76 лет (средний возраст 68 лет). Группа больных, получавших плацебо, состояла из 60 пациентов (32 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 57 до 78 лет (средний возраст 67 лет).

Длительность заболевания составила от 5 до 17 лет, в среднем – около 12 лет. Продолжительность лечения составила 21 день.

Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Обе группы обследованных больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, по функциональному классу хронической сердечной недостаточности (ХСН), сочетанной патологии.

Всем больным проводили традиционное клиническое обследование. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение содержания в крови холестерина, триглицеридов, билирубина, показателей коагулограммы, общего белка, мочевины, креатинина, остаточного азота, глюкозы, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы. Проводилось также рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили лишь по показаниям (наличие аритмий, субъективных ощущений перебоев).

Для оценки функционального класса сердечной недостаточности пациентов и эффективности лечения проводили тест 6-минутной ходьбы («Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2003 г.»). Дистанцию 6-минутной ходьбы использовали для разделения ХСН по функциональным классам (> 450 м = I ФК; $300-450$ м = II ФК; $150-300$ м = III ФК; < 150 м = IV ФК).

Показатели центральной гемодинамики оценивали с

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Группа Элтацина (n=74)	Группа плацебо (n=60)	Все пациенты (n=134)
Пол (мужчины/ женщины), %	53/47	53/47	53/47
Средний возраст, лет	68	67	67,5
Средняя длительность заболевания, лет	12	13	12,5
Число больных ГБ, %	78	82	80
Перенесенный ИМ, %	69	80	74
Число больных СД 2 типа, %	26	28	27

помощью метода двухмерной ЭхоКГ. Анализ спектра трансмитрального потока использовали для оценки диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) из верхушечной 4-камерной позиции с расположением контрольного объема в приносящем тракте ЛЖ сразу над местом смыкания створок митрального клапана, параллельно кровотоку. Для оценки ДФЛЖ определяли максимальные скорости раннего пика (скорость раннего диастолического наполнения – VE см/с) и скорость во время систолы предсердий (VA см/с), отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости медленного наполнения (VE/VA), а также время изоволюмического расслабления (ВИР, мс), для определения которого производится одновременная регистрация кровотока в выносящем тракте ЛЖ и трансмитрального кровотока.

Для оценки качества жизни больного с сердечной недостаточностью каждому пациенту был выдан Миннесотский вопросник. Ответы на 21 предложенный вопрос больные давали самостоятельно. В итоге может быть набрана сумма баллов от 0 (абсолютно хорошее качество жизни) до 105 (очень плохое, низкое качество жизни).

В дополнение к общей программе исследований в городской клинической больнице № 60 и городской клинической больнице № 59 было проведено исследование антиоксидантного статуса у 66 больных (44 пациента, получавших Элтацин, и 22 пациента, получавших плацебо). Определяли уровень малонового диальдегида (МДА), который является конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ). В эритроцитах определяли содержание глутатиона (GSH), глутатионзависимых ферментов: глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (GSH-P, GSH-R), а также каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Статистический анализ проводили методами параметрической статистики в пакете программы SPSS v.10.05. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm SE$.

Результаты и обсуждение

В группе плацебо улучшилось общее самочувствие пациентов, повысилась физическая активность. В группе Элтацина отмечалось улучшение самочувствия в виде уменьшения головных болей, головокружения и улучше-

Таблица 2. Дистанция 6-минутной ходьбы и качество жизни в группе Элтацина и в группе плацебо

Показатель	Группа Элтацина (n=74)		Группа плацебо (n=60)	
	исходные данные	после лечения	исходные данные	после лечения
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	286±13	435±14*	296±15	382±15*
Изменение качества жизни, баллы	46±5	33±4**	46±4	40±3,5

Примечание: * p<0,001; ** p<0,05

ние настроения по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Результаты теста 6-минутной ходьбы, свидетельствующего о переносимости физической нагрузки и определяющего степень выраженности сердечной недостаточности, а также результаты оценки качества жизни, представлены в табл. 2.

Лечение Элтацином повышает толерантность к физической нагрузке (увеличивается дистанция 6-минутной ходьбы); улучшает качество жизни (уменьшается количество баллов по Миннесотскому вопроснику). В то же время качество жизни в группе плацебо достоверно не изменилось.

Изменение дистанции 6-минутной ходьбы представлено также на рис. 1. До лечения в обеих группах за 6 минут больные проходили в среднем меньше 300 м, после лечения Элтацином за это же время больные прошли на 150 м больше (на 86 м в группе плацебо).

Динамика основных гемодинамических показателей на фоне терапии Элтацином и плацебо представлена в табл. 3.

В обеих группах после проведенного лечения имеется тенденция к снижению артериального давления, а среднее АД в группе Элтацина снижается достоверно. Наблюдается тенденция к улучшению показателей систолической функции левого желудочка.

Существенную роль играет также диастолическая функция левого желудочка, характеризующаяся такими пара-

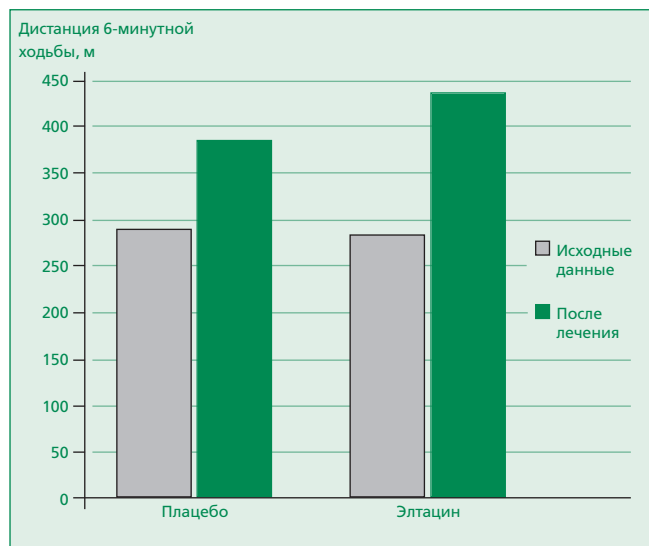


Рис. 1. Дистанция 6-минутной ходьбы в группах терапии

метрами, как скорость раннего диастолического наполнения (Е), скорость медленного наполнения или систолы предсердий и времени изоволюмического расслабления (ВИР). В обеих группах были выявлены исходные нарушения ДФЛЖ. Время изоволюмического расслабления достоверно изменилось только в группе Элтацина. Вышеизложенное свидетельствует, что в группе Элтацина происходит улучшение процессов расслабления сердечной мышцы. Положительными сдвигами в гемодинамике, по-

Таблица 3. Основные гемодинамические параметры в группах Элтацина и плацебо

Показатель	Группа Элтацина (n=74)		Группа плацебо (n=60)	
	исходные данные	после лечения	исходные данные	после лечения
САД, мм рт.ст.	146±11,2	130±10,4	143±11,3	132±11,4
ДАД, мм рт.ст.	83±5,2	78±4,3	88±5,1	80±4,8
АД среднее, мм рт.ст.	127±5,3	114±3,5*	106±2,7	100±2,5
ФВ ЛЖ, %	49,5±2,2	52,2±2,4	51,3±1,8	52,5±1,9
УО, мл	74±2,6	78±3,1	75,5±2,9	76,8±3,1
КСО, мл	81,4±5,4	77,3±5,8	81±5,9	79,6±5,2
КДО, мл	167±7,1	159±7,4	164±6,3	161±6,8
Е, м/с	0,54±0,03	0,60±0,03	0,54±0,04	0,55±0,03
А, м/с	0,58±0,03	0,58±0,03	0,63±0,03	0,62±0,03
Е/А	0,93±0,1	1,05±0,08	0,85±0,21	0,88±0,09
ВИР, мс	99,5±2,8	85,3±3,1*	104±4,4	98±4,5

Примечание: * p<0,05

Таблица 4. Влияние Элтацина на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (n=44)

Показатель	Исходные данные	После лечения*
МДА, нмоль/гНв	5,8±0,15	3,9±0,13
СОД, ед/гНв	126±2,5	187±6,2
Каталаза, ммоль/мин гНв	9,6±1,6	13,5±1,1
GSH, мкмоль/гНв	2,96±0,3	5,0±0,23
GSH-P, мкмоль/мин гНв	17,2±1,4	24,4±2,1
GSH-R, мкмоль/мин гНв	3,17±0,2	4,5±0,46

Примечание: * все изменения – p<0,001

видимому, можно объяснить уменьшение степени сердечной недостаточности на фоне терапии.

Известно, что большую роль в нарушении метаболизма миокарда играют не только внутрисердечная гемодинамика, но и активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение, а затем и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) и, как следствие этого, – нарушение баланса в системе оксиданты/антиоксиданты с развитием окислительного стресса.

Было изучено влияние Элтацина и плацебо на перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантного статуса в группе из 66 человек (44 пациента из группы Элтацина, 22 – плацебо). Результаты представлены в табл. 4 и 5.

В группе Элтацина наблюдалось достоверное снижение уровня малонового диальдегида (МДА), что свидетельствует о снижении интенсивности свободно-радикальных процессов. Повышение содержания глутатиона и активности глутатонзависимых ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы указывает на нормализующее влияние Элтацина на баланс системы оксиданты/антиоксиданты, активацию антиоксидантной защиты организма.

В группе пациентов, получавших плацебо, показатели ПОЛ и АОЗ изменились незначительно.

Проведенное исследование подтвердило полную безопасность Элтацина. Ни в одной клинике не было отмечено ни одного побочного действия препарата. Гематологические и биохимические показатели крови после применения Элтацина не ухудшились. При этом при анализе данных, полученных при биохимическом исследовании крови до лечения и после лечения Элтацином, а также в группе больных, принимавших плацебо, прослеживается статистически незначимая тенденция к улучшению показателей (уменьшение уровня холестерина, триглице-

Таблица 5. Влияние плацебо на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (n=22)

Показатель	Исходные данные	После лечения
МДА, нмоль/гНв	5,9±0,13	5,7±0,15
СОД, Ед/гНв	130,0±4,7	134,6±6,1
Каталаза, ммоль/мин гНв	10,9±0,4	11,3±0,5
GSH, мкмоль/гНв	1,47±0,07	1,53±0,08
GSH-P, мкмоль/мин гНв	14,2±0,5	15,7±0,8
GSH-R, мкмоль/мин гНв	1,5±0,08	1,7±0,08*

Примечания: * p<0,05

ридов). Следует отметить также, что не ухудшились показатели выделительной функции почек и состояние печени, что также подтверждает безопасность Элтацина.

Выводы

1. Препарат Элтацин повышает толерантность к физической нагрузке у больных ХСН.

2. Препарат Элтацин является метаболическим корректором морфофункциональных нарушений миокарда, что способствует клиническому улучшению и ведет к уменьшению класса сердечной недостаточности;

3. Показана высокая эффективность коррекции Элтацином синдрома окислительного стресса у больных ХСН.

4. Препарат улучшает качество жизни больных сердечной недостаточностью, хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Приложение

Данное клиническое исследование проведено в следующих лечебных учреждениях г. Москвы (в скобках указаны ответственные за проведение клинических испытаний):

1. ГОУ ВПО РГМУ МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета на базе больницы ЗИЛ (проф. О.А. Кисляк).
2. МГМСУ, кафедра терапии №2 ФПДО на базе городской клинической больницы №85 (проф. Л.Л. Кириченко).
3. ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППО на базе городской клинической больницы №59 (проф. М.Г. Глезер).
4. Городская клиническая больница №60 (проф. И.М. Заславская).

3. Конская Н.В. Диагностическая значимость определения малонового диальдегида и ЛПВП крови при ИБС. Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума «Актуальные вопросы кардиологии», Томск, 1989; 58-60.

4. Кратнов А.Е. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: роль окислительного стресса. Ярославль; Издательство ЯРГУ; 2003; 196.

5. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология; 2000; 7: 48-57.

Литература

1. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Некоторые аспекты тканевой гипоксии при остром инфаркте миокарда. Вестник интенсивной терапии. 1995; 2: 23-26.
2. Коган А.Х., Ершов В.П. О механизме усиления свободнорадикальных процессов у больных ишемической болезнью сердца, стенокардией в зависимости от возраста. Терапевтический архив. 1994; 4: 9-11.