© Коллектив авторов, 2018
УДК 615.036.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13001>
ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КЛАССАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. Г. Кукес^{1,2}, Е. В. Ших¹, А. С. Жестовская¹, Л. И. Павлова¹, О. А. Горошко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия

² Научный центр экспертизы состояния продукции, Москва, Россия

ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE MALATE EFFECT ON LIVER METABOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH DIFFERENT FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE

Kukes V. G.^{1,2}, Shih E. V.¹, Zhestovskaia A. S.¹, Pavlova L. I.¹, Goroshko O. A.²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

У 90 пациентов с I–III ФК ХСН изучено изменение активности CYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизол/кортизол) до и через 7 дней после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола). У пациентов с I, II и III ФК ХСН после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата в течение 7 дней отмечается статистически значимое повышение активности CYP3A4 цитохрома P450 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизол/кортизол.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, этилметилгидроксипиридина малат, активность CYP3A4 цитохрома P450

Activity of CYP3A4 cytochrome P450 was examined in 90 patients with I–III functional classes of chronic heart failure (CHF) before and after the seven-day intravenous administration of Ethylmethylhydroxypyridine malate (Ethoxidol) 100 mg/day. There was a statistically significant increase of CYP3A4 cytochrome P450 activity evaluated by urinary 6-β-hydroxycortisol/cortisol ratio in patients with I, II and III functional classes of CHF after seven day intravenous administration of 100 mg/day Ethylmethylhydroxypyridine malate.

Keywords: chronic heart failure, ethylmethylhydroxypyridine malate, CYP3A4 of cytochrome P450 activity

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 [4]. Именно поэтому многие исследователи занимаются изучением механизмов развития этого тяжелого синдрома [7].

Известно, что цитохром P450 принимает участие в метаболизме большого количества лекарственных средств (ЛС) (более 60 % всех применяемых в настоящее время) в печени [5]. Он также обладает способностью метаболизировать практически все

химические соединения. Определение активности CYP3A4 является важной задачей для фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких ЛС [9].

Активность CYP3A4 снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, например при ХСН, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью сердечной недостаточности (различных функциональных классов по NYHA). Так как развитие гипоксии у пациентов с ХСН является обратимым процессом, проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях человеческого организма, относится к числу

наиболее важных [6, 8]. 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 [2]. Поэтому целью нашего исследования стало выявление изменения активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) у пациентов с I, II и III ФК ХСН до и через 7 дней после внутривенного введения антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата в дозе 100 мг/сутки.

Материал и методы. В исследовании использовался перспективный неинвазивный метод оценки активности СYP3A4 – по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизол/кортизол, так как 6-β-гидроксикортизол образуется из кортизола исключительно под действием СYP3A4. Концентрация отношения 6-β-гидроксикортизол/кортизол определялась в моче с помощью жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии с УФ-детектором и масс-детектором. Подготовка проб и определение концентраций проводилось по методу, разработанному В. В. Смирновым, А. Ю. Савченко, Г. В. Раменской [1]. Низкие значения отношения 6-β-гидроксикортизол/кортизол соответствуют пониженной активности СYP3A4, а высокие – высокой.

В 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±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 В. Ю. Мареева) и 6-минутному тесту ходьбы (6MTX).

Методом случайной выборки пациенты каждой из трёх групп были разделены на две подгруппы по 15 человек в каждой. Пациенты первой подгруппы все время получали стандартную для каждой группы терапию, а пациенты второй подгруппы дополнительно к стандартной терапии получали антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат (лекарственный препарат Этоксидол) в дозе 100 мг/сутки в течение 7 дней. Выбор антиоксиданта обусловлен ранее полученными данными о способности этилметилгидроксипиридина малата активировать СYP3A4 у пациентов с различными функциональными классами ХСН. Группой исследователей (Кукес В. Г. с соавт., 2014) был получен патент № 2554775 «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью». Проведение исследования одобрено решением локального комитета по этике.

Статистический анализ полученных результатов проводился 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 рас-

пределении генеральной совокупности, использовались параметрические методы описательной статистики: среднее выборочное значение ± 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.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования был определен уровень активности СYP3A4 цитохрома P450 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III функциональными классами ХСН. Полученные значения уровня 6-β-гидроксикортизол/кортизол в моче представлены в таблице.

Таблица
Значения активности СYP3A4 цитохрома P450 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизола к концентрации кортизола (6-β-гидроксикортизол/кортизол) в моче у пациентов с I, II и III ФК ХСН

ФК ХСН	Средние значения 6-β-гидроксикортизол/кортизол			
	1-я подгруппа (до лечения)	2-я подгруппа (до лечения)	1-я подгруппа (стандартная терапия)	2-я подгруппа (после семидневного лечения Этоксидолом)
I	5,6±0,12 [#]	5,5±0,4 [#]	5,7±0,9 [*]	6,7±0,15 [*]
II	4,45±0,8 [#]	4,5±0,6 [#]	4,7±0,7 [*]	6,5±0,5 [*]
III	3,36±0,7 [#]	3,42±0,5 [#]	3,8±0,4 [*]	5,6±0,8 [*]

Примечание: [#] – достоверность разницы ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) между 1-й и 2-й подгруппами до лечения; ^{*} – достоверность разницы ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) между 1-й и 2-й подгруппами после лечения (стандартная терапия и после семидневного лечения Этоксидолом).

У пациентов с I ФК ХСН (1-я группа) в первой подгруппе, в которой оценивалась эффективность стандартной терапии, существенного изменения уровня активности СYP3A4 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата отмечалось статистически достоверное ($p = 0,04$) повышение активности СYP3A4 на 17,9 % по сравнению с исходным уровнем. При этом уровень активности СYP3A4 во второй подгруппе после применения этилметилгидроксипиридина малата оказался достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в первой подгруппе (стандартная терапия).

У пациентов со II ФК ХСН (2-я группа) в первой подгруппе, где оценивалась эффективность стандартного лечения, значимого изменения активности СYP3A4 не отмечалось. У пациентов во второй подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата отмечалось статистически достоверное ($p = 0,01$) повышение активности СYP3A4 на 30,7 %. При этом уровень активности СYP3A4 во второй подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата оказался достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в первой подгруппе.

У больных ХСН III ФК (3-я группа) в первой подгруппе (стандартная терапия) уровни активности

СYP3A4 при первом и втором определении не различались. У пациентов во второй подгруппе на 7-й день после внутривенного применения этилметилгидроксипиридина малата выявлялось статистически достоверное ($p=0,03$) повышение активности СYP3A4 на 39,3 % по сравнению с исходными значениями. Важно подчеркнуть, что уровень активности СYP3A4 во второй подгруппе на 7-й день после внутривенного введения 100 мг/сутки этилметилгидроксипиридина малата оказался достоверно ($p<0,0001$) выше, чем в первой подгруппе больных, получавших стандартную терапию.

Таким образом, введение этилметилгидроксипиридина малата внутривенно в дозе 100 мг/

сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии приводит к достоверному повышению активности СYP3A4, определяемому по соотношению 6-β-гидроксикортизол/кортизол у пациентов с I, II и III ФК ХСН.

Заключение. У пациентов с I, II и III ФК ХСН для проведения эффективной терапии заболевания необходимо оценивать уровень активности СYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидроксикортизол/кортизол для подбора персонализированной терапии. Рекомендуется включение в схему стандартной терапии пациентов с I, II и III ФК ХСН этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) в дозе 100 мг/сутки внутривенно в течение 7 дней.

Литература

1. Кулес, В. Оценка активности изофермента цитохрома P450 3A4 (СYP3A4) как реальная возможность персонализации фармакотерапии / В. Кулес, Д. Сычев, В. Раменская [и др.] // Врач. – 2008. – № 3. – С. 13–19.
2. Лукьянова, Л. Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л. Д. Лукьянова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1999. – № 3. – С. 18–25.
3. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний / Л. Д. Лукьянова // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 22–34.
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016). Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) При участии: Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81

References

1. Kukes V., Sychev D., Ramenskaja V., Savchenko A., Semenov N., Chilova R., Rodchenkov G., Appolonova S., Bubol's A., Novikov A., Sivkov A., Hadzhieva B. *Vrach.* – Doctor. 2008;(3):13-19.
2. Luk'janova L. D. *Vestnik Ross. Akad. Med. nauk. – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 1999;(3):18-25.
3. Luk'janova L. D. *Sovremennye problemy i perspektivy farmakologicheskoy korrektsii gipoksicheskikh sostojanij. Farmakoterapija v nevrologii i psixiatrii;* 2002:22-34.
4. Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti (2016) Rabochaja grupa po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti Evropejskogo Obshestva kardiologov (ESC) Pri uchastii: Associacii Serdechnoj Nedostatochnosti (ASN) v sostave ESC. *Rossijskij kar-*

5. Смирнов, А. В. Антигипоксанты в неотложной медицине / А. В. Смирнов, Б. И. Криворучко // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 50–55.
6. Смирнов, В. В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидроксикортизола в моче с целью определения активности изофермента СYP3A4 / В. В. Смирнов, А. Ю. Савченко, Г. В. Раменская // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 56–60.
7. The SOLVD Investigators Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685–691. doi: 10.1056/NEJM199209033271003
8. Wang, T. J. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community / T. J. Wang // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 977–982.
9. Zuber, R. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism / R. Zuber, E. Anzenbacherová, P. Anzenbacher // *J. Cell. Mol. Med.* – 2002. – Vol. 6. – P. 189–198.

diologicheskij zhurnal. – Russian Cardiology Journal. 2017;1(141):7-81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81

5. Smirnov A. V., Krivoruchko B. I. *Antigipoksanty v neotložnoj medicine. – Anesteziologija i reanimatologija.* 1998;(2):50-55.
6. Smirnov V. V., Savchenko A. Ju., Ramenskaja G. V. *Biomedicina. – Biomedicine.* 2010;(4):56-60.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:685-691. doi: 10.1056/NEJM199209033271003
8. Wang T. J. *Circulation.* 2003;108:977-982.
9. Zuber R. Anzenbacherová E., Anzenbacher P. J. *Cell. Mol. Med.* 2002;(6):189-198.

Сведения об авторах:

Кулес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 84959155801; e-mail: elmed@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой, директор Института профессионального образования; тел.: 84992488892; e-mail: decanat_fprov@mail.ru

Жестовская Анна Сергеевна, аспирант; тел.: 89164022752; e-mail: a.s.zhestovskaia@gmail.com

Павлова Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 84959155801; e-mail: ludmila.pavlova.1mgmu@gmail.com

Горошко Ольга Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник центра клинической фармакологии