



Клинический опыт применения оригинального метаболического препарата Элтацин у больных с хронической сердечной недостаточностью

К.м.н. Л.Н. МАКСИМОВА, д.м.н., проф. Р.М. ЗАСЛАВСКАЯ,
д.б.н. Е.В. КАЛИНИНА, к.ф.-м.н. Я.Р. НАРЦИССОВ

В статье представлены результаты клинического изучения метаболического препарата Элтацин (разработан в ООО «МНПК «БИОТИКИ»»), фиксированной комбинации трех заменимых аминокислот: глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина (по 70 мг каждой). В четырех лечебных учреждениях г. Москвы обследованы 156 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по протоколу двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. В дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты и/или диуретики) 104 пациента получали препарат Элтацин по 1 таблетке сублингвально три раза в день в течение трех недель, 52 пациента – плацебо. Анализ сравнительной оценки результатов лечения показал: включение Элтацина в стандартную терапию (СТ) больных ХСН положительно влияет на динамику клинических симптомов: стойкий клинический эффект в группе Элтацина отмечен на 3,8-е сутки, в группе плацебо – на 5,8-е сутки; снижение ФК ХСН составило 33% и 19%, повышение толерантности к физической нагрузке – 60% и 38%, улучшение показателя 6-минутного теста ходьбой – 30% и 22% соответственно (различия достоверны). Включение Элтацина в СТ приводит к значительному улучшению систолической функции левого желудочка, способствует повышению сократительной способности миокарда, в значительной степени нормализует диастолическую функцию левого желудочка, оказывает нормализующее влияние на баланс в системе «оксиданты/антиоксиданты». На основании полученных данных рекомендовано применять Элтацин в составе комплексной терапии больных хроническими заболеваниями сердца.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, кардиомиопатии, пороки сердца и др. [1, 2].

Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность достигает 12% даже в условиях лечения в специализированных стационарах, то есть за один год в РФ умирают более 600 тыс. больных ХСН [3, 4, 5].

Исходя из ключевой роли атеросклероза в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, следует отметить, что наиболее радикальным способом помощи больным является восстановление нарушенного кровообращения. Однако хирургическое воздействие на сосуды не всегда возможно из-за общего тяжелого состояния пациента, сопутствующих заболеваний и т.д. С другой стороны, применение традиционной терапии (блокаторы нейрогуморальных систем, диуретики, сердечные гликозиды) часто сопровождается нежелательными явлениями и имеет свои пределы. Все это определяет необходимость разработки новых лекарственных препаратов, ко-



торые по механизму действия отличаются от блокаторов нейроморальных систем и могут дополнить комбинированную терапию ХСН [14].

В последние годы широкое применение получили принципиально новые подходы к лечению ИБС, основанные на использовании препаратов, влияющих на метаболизм клетки [8, 9, 10, 12]. Основой кардиопротективного действия метаболитных препаратов, в первую очередь, является их способность к стимуляции энергообразующей и энергосберегающей функции клеток [7].

При ИБС, особенно с явлениями недостаточности кровообращения, происходит как нарастание окислительного стресса, так и снижение активности защитных систем, в частности глутатионпероксидазной системы, осуществляющей в конечном итоге детоксикацию перекисей. Такие метаболические нарушения сопровождаются увеличением активных форм кислорода и истощением, угнетением системы антиоксидантной защиты организма (АОЗ) [7, 9]. Для профилактики указанных метаболических сдвигов особое значение приобретают щадящие способы коррекции, основанные на исправлении нарушенного баланса и восстановлении пула ключевых метаболитов, к которым относится, в частности, глутатион. Особая роль глутатиона, как кофактора целого ряда окислительно-восстановительных ферментов, регулятора содержания SH-групп, активного компонента глутатион-конъюгирующей системы, участвующей в детоксикации ксенобиотиков и инактивации свободнорадикальных продуктов, позволяет рассматривать препараты, повышающие уровень глутатиона в клетке, как истинные антиоксиданты [11]. И если такие препараты полностью безопасны, их применение в клинике приобретает особенно актуальное значение. В этой связи создание нового лекарственного препарата, содержащего оригинальную композицию аминокис-

лот, оказывающего эффективное индущирующее действие на внутриклеточный пул глутатиона, активирующего глутатионзависимые и антиоксидантные ферменты, представляет значительный практический интерес как для клинической, так и для профилактической медицины.

Примером такого класса препаратов является новый метаболитный препарат Элтацин, разработанный в ООО «МНПК «БИОТИКИ». Элтацин – композиция из трех заменимых аминокислот: глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина, по 70 мг каждой. Все вышеназванные аминокислоты являются естественными метаболитами.

Доклинические исследования показали, что фармакологическое действие препарата связано с избирательной индукцией синтеза глутатиона (GSH) – одного из основных эндогенных антиоксидантов и кофакторов окислительно-восстановительных ферментов. Элтацин – многоплановый препарат и обладает способностью увеличивать энергетику клетки, связывать свободные радикалы, уменьшать процессы перекисного окисления, повышать эффективность использования кислорода. А снижение уровня GSH и антиоксидантных ферментов является одним из ведущих факторов в развитии процессов старения, ИБС и таких осложнений, как сердечная недостаточность.

Экспериментально было доказано, что Элтацин повышает внутриклеточный уровень глутатиона и глутатионзависимых ферментов, активность окислительно-восстановительных ферментов и синтез АТФ, уменьшает процессы перекисного окисления, то есть проявляет свойства прямого и непрямого антиоксиданта и антигипоксанта. Токсикологические исследования препарата показали, что препарат безопасен.

Материалы и методы

Клиническое изучение Элтацина проведено в четырех лечебных учреждениях г. Москвы у 156 больных с ХСН по протоколу

двойного слепого плацебоконтролируемого исследования.

Обследовано 156 больных (64 мужчины и 92 женщины) в возрасте от 59 до 83 лет с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией (СС), перенесших инфаркт миокарда и страдающих хронической сердечной недостаточностью II–III ФК по классификации NYHA. У 54 больных была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) III ст., у 25 больных – сахарный диабет (СД) 2 типа, 4 пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Тяжелые соматические болезни, с высокими цифрами АД (САД выше 220 мм рт. ст. и ДАД более 120 мм рт. ст.), больные с фракцией выброса менее 35%, с постоянной формой мерцательной аритмии, с психическими отклонениями в исследовании не включались.

Все обследуемые получали стандартную терапию (СТ): ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты и/или диуретики. Кроме того, 104 пациента получали в дополнение к стандартной терапии препарат Элтацин по 1 таблетке сублингвально три раза в день в течение трех недель, 52 пациента – плацебо (внешне плацебо представляло собой такую же таблетку, как и Элтацин, не различались таблетки и по вкусу, но Элтацин был в розовом блистере, а плацебо – в синем).

Лабораторные анализы включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение содержания в крови холестерина, триглицеридов, билирубина, показателей коагулограммы, общего белка, мочевины, креатинина, остаточного азота, глюкозы, ферментов (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы). Данные ЭКГ-исследования помогли подтвердить диагноз перенесенного ИМ в анамнезе и выявить локализацию рубцовых зон, а также нарушения коронарного кровообращения при обострении заболевания в виде участков ишемии, наруше-

Таблица 1. Динамика основных исследуемых параметров (%) в группах больных, получавших на фоне традиционной терапии Элтацин сублингвально и плацебо

Показатели	СТ + Элтацин		СТ + плацебо	
	%	$P_{\text{разн}}$	%	$P_{\text{разн}}$
ФКСН	-33	0,001	-19	0,003
ЧСС	-17,5	0,003	-11	0,002
САД	-19	0,001	-14	0,001
ДАД	-13	0,005	-8	0,003
КАБ	-95	0,001	-93	0,001
ПБ	-97	0,001	-88	0,001
КТН	-97	0,001	-91	0,001
ТФН	+60	0,001	+30	0,001
6МТХ	+38	0,001	+22	0,001
КДР	-1,6	0,02	-0,2	1,0
КСР	-3,3	0,01	0	1,0
ФВ	+5,6	0,01	+0,4	1,0
УПЗР	+6,1	0,01	+0,8	1,0
КДО	-4,4	0,01	-0,7	0,2
КСО	-6,2	0,01	-0,3	1,0
ДП	-23	0,001	-33	0,001
VE	+11	0,03	+5,5	0,1
VA	+2	1,0	+2	1,0
VE/VA	+8,4	1,0	+3,7	1,0
ВИР	-13	0,002	-16	0,003
КЭД ST	-86	0,004	-83	0,01
КЭЭ ST	-84	0,004	-83	0,001

ния сердечного ритма и проводимости. При рентгенологическом исследовании интерес представляло наличие застойных явлений в легких и расширение левых границ сердца, почти у всех больных выявлялось уплотнение аорты и расширение левых границ сердца. Для измерения артериального давления использовали метод Н.С. Короткова.

Изучение клинических симптомов включало: количество ангинозных болей в сутки (КАБ), продолжительность ангинозных болей (ПБ), количество таблеток нитроглицерина в сутки (КТН), толерантность к физической нагрузке (ТФН), тест с 6-минутной ходьбой (6МТХ).

Для удобства оценки клинического состояния пациент ежедневно вел дневник, в котором фиксировались КАБ, ПБ, КТН и ТФН. Показатели центральной гемодинамики (ПЦГ) оценивали с помощью ЭхоКГ.

Степень окислительного стресса определяли по уровню продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) до лечения и после: уровень малонового диальдегида (МДА), содержание глутатиона (GSH), глутатион-зависимых ферментов: глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы (GSH-P, GSH-R), а также каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах.

Полученные результаты проанализированы методом вариационной статистики, включая разностный метод, с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больные отметили улучшение общего самочувствия, повышение настроения, выраженное снижение количества ангинозных болей в течение суток, их продолжительность и потребности в нитроглицерине для купирования болей. Больные отмечали постепенное уменьшение одышки и, как следствие этого, повышение толерантности к физической нагрузке. День наступления стойкого клинического эффекта в первой группе (Элтацин) отмечается раньше (на $3,8 \pm 0,2$ сутки), чем в группе плацебо (на $5,8 \pm 0,5$ сутки).

Анализ сравнительной оценки результатов лечения в основной группе и контрольной (больные на фоне СТ получали плацебо) свидетельствует, что включение Элтацина в стандартную терапию оказывает наиболее благоприятное воздействие по сравнению с контрольной группой, то есть при сочетании СТ с плацебо.

Снижение ФК ХСН было достоверным в обеих группах, однако в большей степени оно отмечалось в первой группе – на 33%, в контрольной – на 19%.

Кроме этого, включение в СТ Элтацина приводит к достоверному снижению уровней ХС и ТГ в основной группе. Динамика этих показателей в контрольной группе была достоверной. В то же время динамика таких клинических показателей, как количество ангинозных болей (КАБ), продолжительность боли (ПБ) и количество таблеток нитроглицерина (КТН), была достоверной в обеих группах. В первой группе КАБ, ПБ и КТН уменьшились на 95%, 97% и 97%, в контрольной – на 93%, 88% и 91% соответственно, то есть по динамике этих показателей группы не отличались. Это можно объяснить тем, что, безусловно, нитраты действуют в любой группе одинаково и быстро.



Положительная динамика клинической симптоматики проявлялась достоверным повышением толерантности к физической нагрузке (ТФН) и 6-минутного теста ходьбой (6МТХ) в обеих группах. Более выраженное увеличение этих параметров отмечается в основной группе: в первой группе ТФН и 6МТХ возросли на 60% и 38%, в контрольной группе – на 30% и 22% соответственно.

Анализ сравнительной оценки параметров гемодинамики в исследуемых группах показал, что изменение данных показателей в основной группе было достоверным, а в контрольной группе динамика только уровня ДАД была значимой. Снижение ЧСС и уровня САД и ДАД в первой группе составило 11%, 14% и 8%, в контрольной группе – 17,5%, 19% и 13% соответственно, то есть было сопоставимо. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров свидетельствует, что достоверное изменение размеров и объемов левого желудочка, а также ФВ, УПЗР, УО и размера ЛП отмечается только в первой (основной) группе. Динамика указанных параметров у пациентов контрольной группы была недостоверна. Изложенное свидетельствует, что включение в СТ Элтацина приводит к значительному улучшению систолической функции левого желудочка (СФ ЛЖ) и способствует повышению сократительной способности миокарда, чего не наблюдается в группе больных, получавших на фоне СТ плацебо.

С помощью доплер-ЭхоКГ во всех группах до начала лечения была выявлена нарушенная модель диастолической функции левого желудочка (ДФ ЛЖ). Это проявилось тем, что значения величин VE, VA, VE/VA и ВИР более приблизились к нарушенной модели замедленного расслабления (или аномальной релаксации). Курс проведенного лечения в основной группе в большей степени оказывал нормализующее влияние на диастолическую дисфункцию. Это проявилось в первой подгруппе достоверным по-

Таблица 2. Влияние Элтацина и плацебо на системы ПОЛ и АОЗ*

Показатель	До лечения	После лечения
Элтацин		
МДА, нмоль/гНв	5,9 ± 0,15	4,0 ± 0,15*
СОД, ед/гНв	125 ± 2,5	188 ± 6,2*
Каталаза, ммоль/мин•гНв	9,5 ± 1,7	13,9 ± 1,2*
GSH, мкмоль/гНв	2,91 ± 0,3	5,0 ± 0,23*
GSH-P, мкмоль/мин•гНв	16,2 ± 1,4	25,4 ± 2,1*
GSH-R, мкмоль/мин•гНв	3,16 ± 0,2	4,6 ± 0,45*
Плацебо		
МДА, нмоль/гНв	6,0 ± 0,12	5,8 ± 0,15
СОД, Ед/гНв	130,0 ± 4,7	134,6 ± 6,1
Каталаза, ммоль/мин•гНв	10,9 ± 0,4	11,4 ± 0,5
GSH, мкмоль/гНв	1,51 ± 0,07	1,54 ± 0,08
GSH-P, мкмоль/мин•гНв	14,6 ± 0,5	15,7 ± 0,8
GSH-R, мкмоль/мин•гНв	1,80 ± 0,08	1,71 ± 0,08

* Улучшение показателей достоверно.

вышением величины VE на 11% и снижением ВИР на 13%. В контрольной группе достоверным было лишь уменьшение значения ВИР на 16%.

Таким образом, включение в СТ Элтацина в значительной степени нормализует ДФЛЖ по сравнению с контрольной группой.

Влияние Элтацина и плацебо на перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту представлено в таблице 2.

Легко видеть, что курс проведенного лечения Элтацином способствовал благоприятной динамике параметров антиоксидантного статуса. Это выразилось в достоверном увеличении всех исследуемых показателей АОЗ: СОД, каталазы, GSH, GSH-P, GSH-R. В группе плацебо подобных изменений в антиоксидантной системе выявлено не было.

Изложенное свидетельствует о том, что проведенная стандартная терапия в сочетании с Элтацином оказывает нормализующее влияние на баланс в системе «оксиданты/антиоксиданты», уменьшая при этом уровень ПОЛ и увеличивая АОЗ организма.

Таким образом, исследование влияния препарата Элтацин на параметры клеточного редокс-статуса позволило установить его сбалансированное действие на внутриклеточный уровень

антиоксидантной системы. В то же время традиционная терапия практически не оказывала влияния на уровень перекисного окисления липидов.

Элтацин хорошо переносится, ни у одного пациента на протяжении лечения Элтацином не было выявлено ни одного нежелательного явления.

Выводы

1. Новый отечественный метаболитный препарат Элтацин, разработанный ООО «МНПК «БИОТИКИ»», обладая кардиопротекторными и антиоксидантными свойствами, показан в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Учитывая его положительное влияние на сократительную функцию миокарда, рекомендуется включать Элтацин в комплексную терапию как можно раньше.

2. Элтацин – безопасный препарат.
3. Принимают Элтацин по 1 таблетке 3 раза в день не менее 1 месяца, а далее – по усмотрению врача, в зависимости от тяжести состояния больного.

4. Включение отечественного метаболитного препарата Элтацин в стандартную терапию больных хроническими заболеваниями сердца является патогенетически обоснованным и перспективным. ☺