

## Эффекты Мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II—III функционального класса

© А.В. ШУЛЬКИН<sup>2</sup>, Э.Р. КАЗАХМЕДОВ<sup>1</sup>, С.А. ГАЛОЧКИН<sup>1</sup>, В.В. ТОЛКАЧЕВА<sup>1</sup>, Ж.Д. КОБАЛАВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние Мексидола на уровень N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), выраженность окислительного стресса, воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХИМ и ХСН II—III функционального класса (ФК) по классификации NYHA при последовательном внутривенном и пероральном введении препарата Мексидол в течение 13 нед на фоне стандартной базовой терапии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 44 пациента с ХИМ и ХСН II—III функционального класса по NYHA, фракцией выброса менее 50%. Средний возраст составил 65,5±11,8 года, 75% — пациенты мужского пола. 21 пациент был включен в группу базовой терапии ХСН с дополнительным назначением Мексидола (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 7 дней, затем 250 мг 3 раза в сутки 12 нед) и 23 пациента — в группу базовой терапии. Полностью завершили исследование 34 пациента. 10 пациентов заключительный визит произвели в виде телефонного звонка в связи с эпидемиологической обстановкой. Исходно, на 7-й день и на 13-й неделе проводилась заслепленная для лаборатории оценка уровня N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), параметров окислительного стресса (количества малонового диальдегида (МДА) и активности супероксиддисмутазы (СОД)), воспалительной реакции (уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей α (ФНОα)), а также содержания гомоцистеина и уровня цистатина С.

**Результаты.** У пациентов, получавших Мексидол в дополнении к базовой терапии, выявлено достоверно более выраженное снижение уровня NT-proBNP, снижение концентрации МДА, снижение уровня СРБ и ФНОα и повышение активности СОД на 7-й день и через 13 недель терапии по сравнению с группой, получавшей только базовую терапию.

**Заключение.** Мексидол при добавлении к базовой терапии пациентов с ХИМ и ХСН II—III ФК снижает уровень NT-proBNP, обладает достоверной антиоксидантной активностью, снижает выраженность воспалительной реакции, замедляет нарастание уровня гомоцистеина, не оказывает влияния на функцию почек (цистатин С).

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, сердечная недостаточность, окислительный стресс, антиоксиданты, N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), малоновый диальдегид, супероксиддисмутазы, СРБ, ФНОα, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

### Информация об авторах:

Шулькин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Казахмедов Э.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-6274-8933>

Галочкин С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>

Толкачева В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Кобалава Ж.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

**Автор, ответственный за переписку:** Шулькин А.В. — e-mail: [alekseyshulkin@rambler.ru](mailto:alekseyshulkin@rambler.ru)

### Как цитировать:

Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Эффекты Мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II—III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):427-434. <https://doi.org/10.17116/kardio202013051427>

## Effects of mexidol in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (II-III functional class)

© A.V. SHCHULKIN<sup>2</sup>, E.R. KAZAKHMEDOV<sup>1</sup>, S.A. GALOCHKIN<sup>1</sup>, V.V. TOLKACHEVA<sup>1</sup>, Zh.D. KOBALAVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the effect of mexidol on N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), markers of oxidative stress, inflammatory reaction and endothelial dysfunction in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure II-III NYHA functional class while 13 weeks of sequential intravenous and oral therapy with mexidol and standard therapy.

**Material and methods.** Study included 44 patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure II-III NYHA functional class with ejection fraction less 50%. Mean age: 65.5±11.8 years, 75% men. 21 patients of group mexidol plus standard therapy of chronic heart failure received mexidol at a dose of 1000 mg/day by intravenous infusion for 7 days followed by oral doses of 250 mg three times a day for twelve weeks, 23 patients received standard therapy. 34 patients completed the trial, in 10 patient

the final visit was performed as telephone call due to epidemiologic situation. Concentration of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), markers of oxidative stress (malonic dialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)), inflammatory reaction (C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )), homocysteine and cystatin C were examined in blinded manner in all patients initially, on day 7 and week 13.

**Results.** Statistically significant more prominent decrease of NT-proBNP, MDA, CRP and TNF $\alpha$  and increase of SOD by day 7 and week 13 were observed in patients treated with mexidol along with standard therapy in comparison with group treated with standard therapy.

**Conclusion.** Mexidol added to standard therapy of patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure II-III functional class decreases concentration of NT-proBNP, has proven antioxidant activity, decreases the degree of inflammatory reaction, slows down the increase of homocysteine, does not influence the kidney function (by measurement of cystatin C).

**Key words:** chronic brain ischemia, heart failure, oxidative stress, antioxidants, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), malonic dialdehyde, superoxide dismutase, CRP, TNF $\alpha$ , ethyl-methyl-hydroxypyridin succinate, mexidol.

#### Information about the authors:

Shchulkin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Kazakhmedov E.R. — <https://orcid.org/0000-0002-6274-8933>

Galochkin S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>

Tolkacheva V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Kobalava Zh.D. — e <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

**Corresponding author:** Shchulkin A.V. — e-mail: [alekseyshulkin@rambler.ru](mailto:alekseyshulkin@rambler.ru)

#### To cite this article:

Shchulkin AV, Kazakhmedov ER, Galochkin SA, Tolkacheva VV, Kobalava ZhD. Effects of mexidol in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (II-III functional class). *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd. -sosud. khir.* 2020;13(5):427-434. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202013051427>

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяя прогноз больных. ХСН представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему из-за значительной распространенности, высокого уровня смертности, существенного ухудшения качества жизни и больших затрат на лечение.

Группа пациентов с ХСН характеризуется высокой гетерогенностью, обусловленной разнообразием как этиологических причин, так и факторов, способствующих прогрессированию заболевания. Наиболее популярна нейрогормональная концепция возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Однако полученные за последние годы данные свидетельствуют о более сложном генезе патологических процессов, лежащих в основе функциональных нарушений. В частности, активно изучается роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в формировании и прогрессировании ХСН [1–3].

Окислительный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов (активных форм кислорода) и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты и является одним из ключевых звеньев ишемического каскада [4]. В связи с этим у пациентов с ХСН обоснованна оценка антиоксидантного эффекта терапии.

Авторами была предложена концепция, которая основывается на представлениях об иммунной активации и системном воспалении, которые являются предикторами высокого риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений и неблагоприятного прогноза [5]. В соответствии с данной концепцией существенное влияние на прогрессирование СН и декомпенсацию деятельности сердца оказывают провоспалительные цитокины. В популяционных исследованиях подтверждено неблагоприятное прогности-

ческое значение повышения в крови уровня ряда цитокинов (фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и С-реактивного белка (СРБ)), отмечена положительная корреляция между уровнями ФНО $\alpha$ , СРБ и функциональным классом (ФК) ХСН [6]. Опосредованное цитокинами системное субклиническое воспаление сопряжено с активацией симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, антиоксидантным дисбалансом и другими патогенетическими звеньями ХСН [7].

Положительное влияние современных лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН, во многом обусловлено не только их гемодинамическими эффектами, но и дополнительными мультимодальными свойствами. Поэтому фенотип-ориентированный подход, который поможет выбрать конкретные патогенетические «точки воздействия» и способствовать улучшению тактики ведения пациента в аспекте персонализированной медицины с «обозначенным фенотипом», является перспективным [8, 9].

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — оригинальный (референтный) отечественный лекарственный препарат, обладающий выраженной антиоксидантной и антигипоксикантной активностью и мембраностабилизирующими свойствами. Более 20 лет Мексидол успешно применяется в клинической практике для терапии состояний, основой которых является ишемия и гипоксия, в первую очередь при острой и хронической цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии [10]. В ряде исследований была показана эффективность Мексидола в комплексной терапии пациентов с ХСН [11, 12].

Цель данного исследования — оценка влияния Мексидола на динамику NT-proBNP, выраженность окислительного стресса, воспалительной реакции, уровни гомоцистеина и цистатина С у пациентов с ХИМ и ХСН II–III ФК при последовательном внутривенном и пероральном применении в течение 13 нед на фоне базовой терапии.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of study patients

Параметр	Общая группа (n=44)	Базовая терапия ХСН (n=23)	Базовая терапия ХСН + Мексидол (n=21)	<i>p</i>
Мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	33 (75)/11 (25)	19 (82,6)/4 (17,4)	14 (66,7)/7 (33,3)	0,3/0,3
Возраст, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	66,0±8,1	66,3±6,7	65,6±9,5	0,76
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>M</i> ± <i>SD</i>	31,1±6,1	30,5±5,2	31,7±6,9	0,52
ИБС, <i>n</i> (%)	33 (75)	18 (78,3)	15 (71,4)	0,73
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	25 (57)	14 (60,9)	11 (52,4)	0,76
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	40 (91)	21 (90,3)	19 (90,5)	1
Фибрилляция/трепетание предсердий, <i>n</i> (%)	26 (59)	15 (65,2)	11 (52,4)	0,54
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	14 (32)	7 (30,4)	7 (33,3)	1
Перенесенный инфаркт головного мозга, <i>n</i> (%)	6 (14)	3 (13)	3 (14,3)	1
Госпитализации с декомпенсацией СН за 6 мес, <i>n</i> (%)	18 (40,1)	10 (43,5)	8 (38,1)	0,77

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СН — сердечная недостаточность.

## Материал и методы

Данное исследование было организовано как рандомизированное в параллельных группах у больных с ХИМ и ХСН II—III ФК. В исследование включались пациенты, находящиеся в стационаре, которые соответствовали критериям включения/невключения. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп лечения: 1) базовая терапия ХСН + Мексидол; 2) базовая терапия ХСН в соотношении 1:1 методом конвертов в соответствии с заранее разработанной схемой рандомизации.

Критерии включения: возраст  $\geq 18$  лет, диагноз хронической ишемии мозга (ХИМ), ХСН II—III функционального класса по NYHA, установленный не менее чем за 3 мес до скрининга, при наличии клинических симптомов декомпенсации, ухудшение клинических симптомов менее чем за 1 мес до скрининга, фракция выброса  $< 50\%$ , САД  $\geq 100$  мм рт.ст. на визите скрининга.

Критерии неключения: САД  $< 100$  мм рт.ст., неконтролируемая АГ — САД  $> 180$  мм рт.ст. и/или ДАД  $> 100$  мм рт.ст., одышка некардиогенного генеза, вызванная острыми или хроническими заболеваниями дыхательной системы (ХОБЛ и бронхиальная астма, бронхит, пневмония), которые могут затруднять объяснение первичной причины одышки, клинические признаки острого коронарного синдрома в настоящий момент времени или в течение 30 дней до скрининга, тяжелое нарушение функции почек (рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нарушение функции печени (активность АЛТ, АСТ  $> 2$  раза верхней границы нормы), индивидуальная чувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату, наличие в анамнезе алкогольной или наркотической зависимости в течение 6 мес до скрининга, беременность, лактация, прием препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината, триметазидина или мельдония в течение 2 мес до начала исследования.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Основные клинико-демографические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

При анализе клинико-демографических характеристик достоверных различий между группами выявлено не было.

В исследование были включены 44 пациента. После рандомизации они были распределены на две груп-

пы. 1-я группа ( $n=21$ ) получала Мексидол в виде последовательной терапии: 1000 мг (Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия)) 1 раз в сутки внутривенно капельно в 50 мл 0,9% раствора NaCl в течение 7 сут, а затем 250 мг (1 таблетка) (Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия)) внутрь 3 раза/сут в течение 12 нед. 2-я группа ( $n=23$ ) получала стандартную базовую терапию.

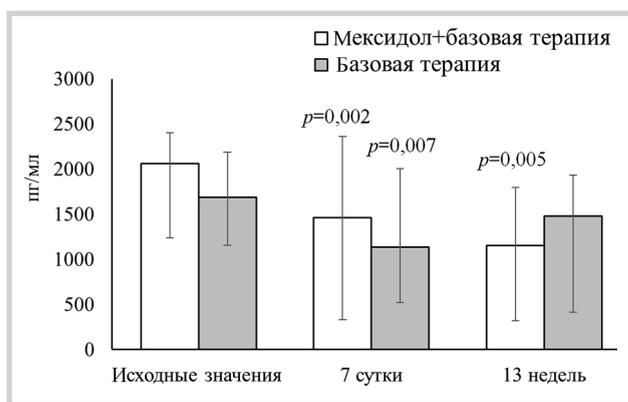
Во время исследования исходно, на 7-е сутки и через 13 нед изучалось содержание N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), содержание малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), воспалительной реакции (уровень СРБ, ФНО $\alpha$ ), содержание гомоцистеина. Дополнительно оценивали уровень цистатина С.

Все биологические образцы при отправке в лабораторию были заслеплены.

В качестве объекта исследования служил гемолизат эритроцитов (активность СОД) и плазма крови (остальные показатели) пациентов. Полученные образцы замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  и хранили до анализа. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли с помощью коммерческого набора (ООО «АГАТ-Мед», Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методу В.А. Костюк и соавт. (1990) [13]. Концентрацию С-реактивного белка в плазме крови определяли турбидиметрическим методом с помощью коммерческого набора (Human, Германия). Определение содержания гомоцистеина, ФНО $\alpha$ , цистатина С в плазме крови методом ИФА проводили с помощью коммерческих наборов Cloud-Clone Corp. (Китай, США), уровня NT-proBNP — с помощью ИФА-набора АО «Вектор-Бест» (Россия).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft, США, номер лицензии JPZ8111521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC Ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

Характер распределения данных определяли по критерию Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении данных статистическую значимость различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При распределении данных, отличном от нормального, достоверность различий анализировали с помощью критерия Манна—Уитни для несвя-



**Рис.** Влияние Мексидола на концентрацию NT-proBNP у пациентов с ХИМ и ХСН (медиана, верхний и нижний квартили).

**Fig.** Effect of mexidol on NT-proBNP concentration in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (median, upper and lower quartiles).

занных выборок и критерия Уилкоксона для связанных выборок. При необходимости применяли поправку Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

Полученные результаты в таблицах и графике представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных, либо в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении данных, отличном от нормального.

## Результаты исследования

### Влияние Мексидола на уровень NT-proBNP — маркер сердечной недостаточности

У пациентов с ХИМ и ХСН, получавших Мексидол в дополнение к базовой терапии, концентрация NT-proBNP в плазме крови снижалась на 7-е сутки терапии на 29,2% (с 2061,9 до 1460,0 пг/мл,  $p=0,002$ ), а к 13-й неделе — на 44,2% (с 2061,9 до 1151,5 пг/мл,  $p=0,005$ ) по сравнению с показателями при поступлении. В группе базовой терапии уровень NT-proBNP снижался только на 7-е сутки лечения на 32,5% (с 1687,0 до 1138,0 пг/мл,  $p=0,007$ ), а на 13-й неделе достоверно от исходных значений не отличался (рисунок).

При сравнении изменений концентрации NT-proBNP в период исследования было выявлено более выраженное снижение данного показателя в группе Мексидол + базовая терапия по сравнению с группой базовой терапии (44,2% против 12,2%,  $p=0,05$ ) к 13-й неделе терапии.

**Таблица 2.** Влияние Мексидола на выраженность окислительного стресса у пациентов с ХИМ и ХСН (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение)

**Table 2.** Effect of mexidol on oxidative stress in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (mean  $\pm$  standard deviation)

Параметр	Группа	Исходное значение	7-е сутки	13 недель
МДА, мкмоль/л	Мексидол + базовая терапия	2,54 $\pm$ 1,17	1,85 $\pm$ 0,83*	1,75 $\pm$ 0,79* #
	Базовая терапия	2,04 $\pm$ 0,68	1,98 $\pm$ 0,70	2,31 $\pm$ 0,80
СОД, Ед/мг белка	Мексидол + базовая терапия	0,136 $\pm$ 0,037	0,144 $\pm$ 0,037#	0,137 $\pm$ 0,031#
	Базовая терапия	0,119 $\pm$ 0,038	0,117 $\pm$ 0,03	0,117 $\pm$ 0,03

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  — достоверные различия с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  — достоверные различия между группами Мексидол + базовая терапия и базовая терапия.

### Влияние Мексидола на выраженность окислительного стресса

Применение Мексидола в дополнение к базовой терапии приводило к снижению концентрации МДА в плазме крови на 7-е сутки на 27,2% ( $p=0,02$ ), а через 13 нед — на 31,1% ( $p=0,023$ ) по сравнению с исходными показателями. В группе пациентов, получавших базовую терапию, содержание МДА достоверно не изменялось во все сроки терапии. При сравнении показателей пациентов, получавших Мексидол или базовую терапию и получавших только базовую терапию, показано, что концентрация МДА через 13 нед лечения в группе Мексидола была ниже показателей группы базовой терапии на 24,2% ( $p=0,05$ ) (табл. 2).

При сравнении изменений (дельты) концентрации МДА в группе Мексидол + базовая терапия и группе только базовой терапии на 7-е сутки лечения выявлено более выраженное снижение концентрации МДА в группе Мексидола ( $p=0,05$ ), которая через 13 нед продолжала снижаться, а в группе базовой терапии данный показатель к 13-й неделе повысился, различия между группами были статистически достоверны ( $p=0,036$ ).

При сравнении показателей пациентов двух групп активность СОД на 7-е сутки и через 13 нед при применении Мексидола была достоверно выше на 23,3% ( $p=0,011$ ) и 17,1% ( $p=0,057$ ) соответственно (табл. 2).

Таким образом, при добавлении к базовой терапии пациентов с ХИМ и ХСН Мексидол снижал выраженность окислительного стресса.

### Влияние Мексидола на концентрацию маркеров воспаления

У пациентов с ХИМ и ХСН, получавших Мексидол в дополнение к базовой терапии, уровень СРБ снижался на 7-е сутки на 40,9% ( $p=0,057$ ), а через 13 нед — на 74,7% ( $p=0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем, различия были статистически достоверны. В то же время в группе базовой терапии содержание СРБ достоверно не изменялось во время исследования. Через 13 нед длительной последовательной терапии Мексидолом уровень СРБ у пациентов, получавших Мексидол, был достоверно ниже показателей пациентов группы базовой терапии на 71,4% ( $p=0,009$ ) (табл. 3).

При сравнении изменений (дельты) содержания СРБ на фоне применения Мексидола + базовой терапии и только базовой терапии на 7-е сутки лечения достоверных различий между исследуемыми группами получено не было, через 13 нед при применении Мексидола уровень СРБ снижался, а в группе базовой терапии — повышался, различия были статистически достоверны ( $p=0,016$ ).

**Таблица 3. Влияние Мексидола на концентрацию маркеров воспаления у пациентов с ХИМ и ХСН (медиана, верхний и нижний квартили)****Table 3. Effect of Mexidol on the concentration of inflammatory markers in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (median, upper and lower quartiles)**

Параметр	Группа	Исходное значение	7-е сутки	13 недель
СРБ, мг/л	Мексидол + базовая терапия	11,83 (4,10; 19,22)	6,99 (6,27; 12,42)*	2,99 (0,00; 7,53)* #
	Базовая терапия	6,21 (1,58; 16,22)	6,28 (3,57; 11,67)	10,48 (7,81; 14,50)
ФНО $\alpha$ , пг/мл	Мексидол + базовая терапия	15,50 (10,87; 37,22)	1,00 (0,00; 9,23)*	0,86 (0,00; 3,23)*
	Базовая терапия	28,56 (18,76; 29,60)	11,20 (0,00; 39,45)	0,00 (0,00; 21,48)

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — достоверные различия с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  — достоверные различия между группами Мексидол + базовая терапия и базовая терапия.

При анализе данных пациентов, уровень ФНО $\alpha$  в плазме крови которых при поступлении отличался от нормы ( $>8,21$  пг/мл), были получены следующие результаты. На фоне применения Мексидола концентрация ФНО $\alpha$  на 7-е сутки исследования достоверно снижалась на 93,5% ( $p=0,012$ ), а через 13 нед — на 94,5% ( $p=0,017$ ) по сравнению с исходными значениями. В то же время в группе базовой терапии достоверных изменений выявлено не было (табл. 3).

Таким образом, выявлено достоверное снижение значений маркеров воспаления на фоне приема Мексидола в дополнение к базовой терапии у пациентов с ХИМ и ХСН.

#### Влияние Мексидола на содержание гомоцистеина

У пациентов с ХИМ и ХСН, получавших Мексидол в дополнение к базовой терапии, концентрация гомоцистеина в плазме крови на протяжении всего наблюдения достоверно не изменялась. В то же время в группе пациентов, получавших только базовую терапию, уровень гомоцистеина имел тенденцию к повышению через 13 нед наблюдения на 17,5% (с 1484,19 до 1828,68 нг/мл) ( $p=0,061$ ).

При сравнении изменений уровня гомоцистеина в плазме крови через 13 нед лечения при применении Мексидола и базовой терапии содержание гомоцистеина нарастало в 11,2 раза меньше, чем при применении базовой терапии ( $p=0,052$ ), что свидетельствует о способности тестируемого препарата сдерживать нарастание уровня аминокислоты, вызывающей развитие дисфункции эндотелия.

#### Влияние Мексидола на концентрацию цистатина С

Не выявлено достоверных различий в показателях цистатина С как в исследуемых группах по сравнению с исходными значениями на 7-е сутки и через 13 нед терапии, так и между группами. Мексидол при добавлении к базовой терапии не влиял на концентрацию цистатина С. Таким образом, длительная последовательная терапия Мексидолом не влияет на функцию почек, что является подтверждением высокого профиля безопасности Мексидола.

#### Безопасность

В ходе исследования нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группах Мексидол + базовая терапия и базовой терапии зарегистрировано не было. Профиль безопасности был сопоставим между группами.

#### Обсуждение полученных результатов

Доказано, что в патогенезе ХСН важную роль играет субклиническое воспаление, сопряженное с активацией

симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, дисфункция эндотелия и окислительный стресс [1–6]. Это подтверждает необходимость комплексного подхода к изучению патогенеза ХСН и свидетельствует о сложности и многокомпонентности данного процесса. В настоящее время активно обсуждается выделение отдельных «фенотипов» ХСН с учетом комплекса клинико-лабораторных и инструментальных показателей, основанных на значениях воспалительной активации, окислительного стресса, типов реагирования сосудистого эндотелия [14]. Поэтому актуальным является поиск современных лекарственных препаратов, которые будут оказывать влияние одновременно на комплекс клинических и лабораторных показателей.

Одним из наиболее эффективных синтетических антиоксидантов является препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который ингибирует свободнорадикальные реакции и оказывает мембранопротекторное, антигипоксическое, стресспротекторное, ноотропное и анксиолитическое действие [15].

В ходе настоящего исследования при сравнении изменений концентрации NT-proBNP, который является одним из основных диагностических и прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности [16], было выявлено более выраженное (в 3,6 раза) снижение данного показателя в группе Мексидол + базовая терапия по сравнению с группой базовой терапии (44,2% против 12,2%,  $p=0,05$ ) к 13-й неделе наблюдения.

Достоверное снижение уровня NT-proBNP на фоне применения Мексидола на 44,2% свидетельствует об улучшении состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью и о клинической эффективности препарата.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. В частности, установлено, что добавление Мексидола к базовой терапии ХСН приводило к достоверному более выраженному снижению NT-proBNP, являющегося маркером сердечной недостаточности [12]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что снижение уровня NT-proBNP на  $\geq 30\%$  коррелирует с клиническим эффектом терапии и исходами ХСН [17].

Принято считать, что антиоксидантное действие Мексидола обусловлено 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином, входящим в его молекулу. Данное производное гидроксипиридина обладает прямой антиоксидантной активностью за счет подвижного атома водорода, связанного с кислородом, то есть по механизму действия он относится к донаторам протона [15].

Также Мексидол может подавлять неферментативное аскорбатзависимое и ферментативное НАДФН $_2$ -зависимое железоиндуцируемое перекисное окисление липидов, по-

вышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и снижать активность индуцибельной изоформы NO-синтазы [18].

Окислительный стресс играет важную роль в прогрессировании ССЗ и развитии неблагоприятных исходов [19], поэтому выявленное антиоксидантное действие Мексидола может быть полезным в комплексной терапии пациентов с ХСН.

При изучении влияния Мексидола на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ХИМ и ХСН было показано, что тестируемый препарат по сравнению с базовой терапией к 13-й неделе лечения сдерживал нарастание уровня гомоцистеина (данный показатель повышался в 11,2 раза меньше, чем в группе базовой терапии), что может свидетельствовать о способности Мексидола предотвращать развитие повреждения эндотелия, вызванное гомоцистеином.

Гомоцистеин может синтезироваться во всех клетках организма, однако не все клетки способны осуществлять превращение гомоцистеина в цистеин или метионин. В частности, мозг исключительно восприимчив к гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции сосудистого генеза, болезни Альцгеймера. В ряде исследований было показано, что гипергомоцистеинемия способствует гибели клеток посредством развития окислительного стресса [20].

Повышение уровня гомоцистеина также рассматривается как один из факторов риска развития и прогрессирования ССЗ [21].

Гомоцистеин может реметилироваться или подвергаться транссульфурации до цистеина. При транссульфурации конденсация гомоцистеина и серина до промежуточного цистатионина катализируется гем- и тиолсодержащим ферментом цистатионин-синтазой [22].

В условиях окислительного стресса может происходить окисление тиоловых групп данного фермента, что может приводить к повышению уровня гомоцистеина.

Можно предположить, что Мексидол, оказывая антиоксидантное действие, поддерживает активность цистатионин-синтазы, препятствуя повышению уровню гомоцистеина [22].

В ходе настоящего исследования также было установлено, что длительная последовательная терапия Мексидолом при добавлении к базовой терапии у пациентов с ХИМ и ХСН уменьшает выраженность воспалительной реакции, что проявлялось в снижении концентрации СРБ и ФНО $\alpha$  в плазме крови. При этом в группе базовой терапии данные показатели достоверно не изменялись по сравнению с исходным уровнем.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что концентрация маркеров воспаления, таких как СРБ и ФНО $\alpha$ , повышена у пациентов с ХИМ и ХСН и является независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых событий, сердечной смерти, потребности в трансплантации сердца или госпитализации с первичным диагнозом обострения сердечной недостаточности (отношение рисков (ОР) для СРБ 3,048; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,154—8,052,  $p=0,025$ ; ОР для ФНО $\alpha$  2,971, 95% ДИ 1,082—8,153,  $p=0,035$ ) [23].

Известно, что интерлейкин-6, который синтезируется моноцитами/макрофагами, эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц сосудов, фибробластами,

а также сердечными миоцитами в условиях гипоксического стресса, является основным индуктором СРБ. В условиях ХСН декомпенсация сердечной деятельности и повреждения других органов, таких как печень, почки, мозг или скелетные мышцы, вызванные низким сердечным выбросом, гипоперфузией, гипоксией и венозной гиперемией, могут являться причиной гиперпродукции интерлейкина-6, что, в свою очередь, может привести к увеличению синтеза СРБ [24—25]. Основным источником ФНО $\alpha$  при многих заболеваниях являются активированные макрофаги. Предполагается, что развивающееся при ХСН снижение локального кровотока вызывает развитие гипоксии и активацию макрофагов [26].

Таким образом, одним из основных факторов, способствующих выработке СРБ и ФНО $\alpha$ , является гипоксия.

В связи с этим важно учитывать, что помимо выраженной антиоксидантной активности Мексидол также обладает антигипоксическим действием, которое связано с наличием янтарной кислоты в его молекуле. Антигипоксическая активность сукцината (остатка янтарной кислоты) связана с поддержанием в условиях гипоксии активности сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи митохондрий [15].

В последние годы установлено, что янтарная кислота может реализовывать свои эффекты так же, как лиганд орфанного рецептора GPR91 (кодируемого геном *SUCNR1*), расположенного на цитоплазматической мембране клеток и сопряженного с G-белками. Показано, что Мексидол вызывает индукцию сукцинатного рецептора SUCNR1, что приводит к увеличению уровня каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, *cyt b*, COX1), АТФ-синтазы (АТФ5А) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что также способствует повышению резистентности тканей к гипоксии [27].

Таким образом, можно предположить, что наряду с антиоксидантным эффектом Мексидол, оказывая антигипоксическое действие у пациентов с ХИМ и ХСН, вызывает снижение концентрации маркеров воспаления (СРБ и ФНО $\alpha$ ) в плазме крови.

В ходе данного исследования определялся уровень цистатина С, являющегося одним из маркеров выделительной функции почек [28].

У пациентов с ХИМ и ХСН, получавших Мексидол в дополнение к базовой терапии, концентрация цистатина С в плазме крови во все сроки исследования достоверно не отличалась от значений при поступлении и от показателей в группе базовой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительная последовательная терапия Мексидолом при добавлении к базовой терапии не влияет на выделительную функцию почек.

Таким образом, длительное последовательное применение Мексидола в дополнение к базовой терапии у пациентов с ХИМ и ХСН обладает антиоксидантной и антигипоксической активностью, выраженным противовоспалительным действием, замедляет нарастание уровня гомоцистеина, не оказывает влияния на концентрацию цистатина С (выделительную функцию почек).

Совокупность ряда полученных результатов в группе пациентов, получавших Мексидол в дополнение к базовой терапии (динамика уровней NT-proBNP, МДА, СРБ к концу исследования), свидетельствует о возможности включения Мексидола в комплексную терапию коморбид-

ных пациентов с ХИМ и ХСН. Ключевую роль при этом играет положительная динамика качества жизни, когнитивного статуса и переносимости физической нагрузки, данные о которых будут изложены в последующих публикациях.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная последовательная терапия препаратом Мексидол при добавлении к базовой терапии у пациентов с ХИМ и ХСН II—III ФК по схеме 1000 мг 1 раз/сут внутривенно капельно в течение 7 сут (фаза насыщения), далее — Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 12 нед (фаза максимизации терапевтического эффекта) снижает уровень NT-proBNP, обладает достоверной антиоксидантной активностью, снижает выраженность воспалительной реакции, замедляет нарастание уровня гомоцистеина и не оказывает влияния на функцию почек.

В ходе исследования нежелательных и серьезных нежелательных явлений в обеих группах зарегистрировано не было.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

**Финансирование:** научная работа / отсутствие спонсорской поддержки исследования.

**Funding:** the research paper/ the lack of sponsorship for the study.

**Вклад авторов:** Кобалава Ж.Д. — концепция и дизайн исследования; Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А. — сбор и обработка материалов; Толкачева В.В. — анализ полученных данных, написание текста; Шулькин А.В. — выполнение биохимических исследований, написание текста.

**Contribution of the authors:** Kobalava Zh. D — concept and design of the study; Kazakhmedov E.R., Galochkin S.A. — collection and processing of materials; Tolкачева V.V. — analysis of the received data, writing the text; Shchulkin A.V. — performing biochemical research, writing the text.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:310-314. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000153349.77489>
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009; 3:411-415. <https://doi.org/10.1253/circ.cj-08-1102>
- Romuk E, Wojciechowska C, Jacheć W, et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; Article ID 7156038. <https://doi.org/10.1155/2019/7156038>
- Guzik TJ, Harrison DG. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies. *Drug Discovery Today*. 2006;11-12:524-526. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.04.003>
- Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(3): 317-321. Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-321. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-317-321>
- Petersen JW, Felker GM. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. *Congestive Heart Failure*. 2006;12(6):324-328. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2006.05595>
- Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):91-94. Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure, and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):91-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В., Рылова Н.В. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(5): 270-278. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Rylova AK, Sokolova AV, Rylova NV. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with circulatory decompensation in the Russian Federation. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(5):270-278. (In Russ.).
- D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with pre-served ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231-1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.43>
- Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4): 115-124. Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>
- Стаценко М.Е., Евтерова Е.Д., Туркина С.В. и др. Новые возможности мексидола в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2010;6(86):28-33. Statsenko ME, Evtereva ED, Turkina SV, et al. New possibilities of mexicor in the treatment of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology* 2010;6(86):28-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-6-28-33>
- Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф., Петровская М.Е. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;6:44-48. Sidorenko GI, Komissarova SM, Zolotukhina SF, Petrovskaya ME. The use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in the treatment of patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2011;6:44-48. (In Russ.).

13. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцитина. *Вопросы медицинской химии*. 1990;36(2):88-91. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. Prosto i chuvstvitel'nyj metod opredeleniya aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyj na reaktsii okisleniya kvercitina. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1990;36(2):88-91. (In Russ.).
14. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Попов Е.А., Белякова И.С., Полунина О.С., Тарасочкина Д.С. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):41-47. Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, Belyakova IS, Polunina OS, Tarasochkina DS. Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):41-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-41-47>
15. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;12(2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
16. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. 2018. Klinicheskie rekomendatsii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekom-pensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. 2018. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
17. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL, Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, и др. Natriuretic Peptides, 6-Min Walk Test, and Quality-of-Life Questionnaires as Clinically Meaningful Endpoints in HF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2690-2707. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.936>
18. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchulkin AV. Vliyanie mexsidola na razvitie fenomena eksajto-toksichnosti neyronov *in vitro*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii ime-ni S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
19. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, Laviola L, Giorgino F. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
20. Price BR, Wilcock DM and Weekman EM *Front. Aging Neurosci*. 2018;10(10):350. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350>
21. Naruszewicz M, Jankowska EA, Zymliński R, Bukowska H, Millo B, Banasiak W, Ponikowski P. Hyperhomocysteinemia in patients with symptomatic chronic heart failure: Prevalence and prognostic importance — pilot study. *Atherosclerosis*. 2007;194:408-414. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.014>
22. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk A, et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(9):1607-1618. <https://doi.org/10.1177/0748233715571152>
23. Yin W-H, Chen J-W, Jen H-L, Chiang M-C, Huang W-P, Feng A-N, Lin S-J. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2004;147(5):931-938. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.11.021>
24. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, Matsumori A. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clinical Cardiology*. 1999;22:811-813. <https://doi.org/10.1002/clc.4960221211>
25. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation*. 1995;91:1520-1524. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1520>
26. Ferrari R. The role of TNF in cardiovascular disease. *Pharmacological Research*. 1999;40(2):97-105. <https://doi.org/10.1006/phrs.1998.0463>
27. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62-69. Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. Vliyanie Mexsidola na tsebral'nyj mitokhondriogenez v molodom vozraste i pri starenii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001162>
28. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a Biomarker for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000115>

Поступила 21.08.2020

Received 21.08.2020

Принята к печати 10.09.2020

Accepted 10.09.2020