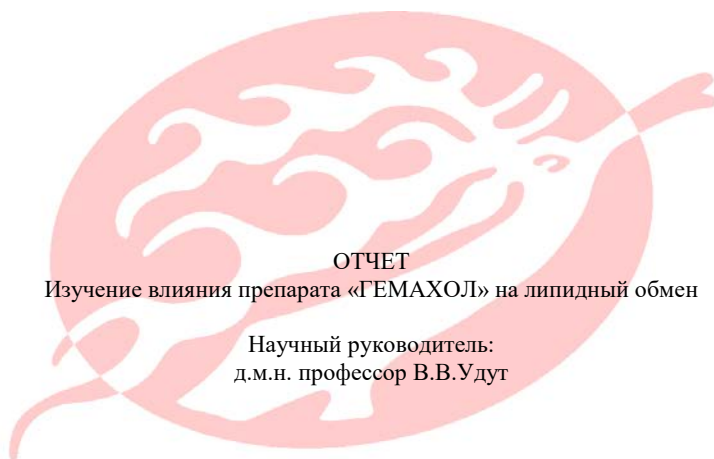


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ТОМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ



ОТЧЕТ

Изучение влияния препарата «ГЕМАХОЛ» на липидный обмен

Научный руководитель:
д.м.н. профессор В.В.Удуд

ПантоПроект

Томск, 2003

АННОТАЦИЯ

Полученные ранее клинические данные по гипохолестеринемическому действию препаратов из крови марала («Пантогематоген» сухой, «Кропанол», «Пантогематоген жидкий», «Пантафорте» и т.д.) в группах пациентов с астеническим синдромом, возникшим в результате ранее перенесенных: инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний; оперативных вмешательств; активных терапевтических воздействий; тяжелых психических и физических нагрузок послужили основанием детального и прицельного анализа их влияния на состояние липидного обмена.

Для получения информации о специфической активности (гипохолестеринемическое действие) был использован капсулированный препарат «Гемахол», назначаемый по схеме: 1 капсула 3 раза в сутки. Срок лечения - 21 день.

Опытная, контрольная и группа сравнения формировались из пациентов с установленным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II - III, НК 0-1 (по 10 мужчин в каждой группе, возрастной диапазон 49-56 лет) и впервые выявленными нарушениями липидного обмена II_a, II_b и IV фенотипа. На фоне диетотерапии, учитывая первую степень коррекции нарушений липидного обмена, в опытной группе базисное лечение было дополнено приемом «Гемахола» в указанных дозировках. В контрольной группе проводилась только базисная и диетотерапия. В группе сравнения, помимо базисного лечения и диетотерапии, назначалась никотиновая кислота в рекомендуемых дозировках. Подбор пациентов в группы проводился двойным слепым контролируемым методом случайной выборки.

Результатом проводимого лечения для опытной и группы сравнения, в отличие от контроля, явилось достаточно выраженное позитивное изменение липидного спектра. При этом в опытной группе зарегистрировано физиологически оптимальное перераспределение оцениваемых концентраций липидов высокой и низкой плотности. Что касается непосредственного гипохолестеринемического эффекта от применяемых препаратов, то последний выявлен в опытной группе и группе сравнения. Однако, несмотря на более высокую исходную концентрацию холестерина в опытной группе, концентрация анализируемого параметра к окончанию терапии и в опытной группе, и в группе сравнения была идентична. Определена более выраженная интенсивность гипохолестеринемического эффекта при применении «Гемахола», по крайней мере, в сравниваемый период наблюдения.

Таким образом, полученные результаты дают основание говорить о высокой эффективности курсового применения препарата «Гемахол» в плане физиологически оптимальной модуляции липидного обмена у пациентов с верифицированным диагнозом ИБС и нарушениями липидного обмена.

ТЕМА: Изучение влияния препарата «Гемахол» на липидный обмен у пациентов с ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией $ii_a - ii_6 - iу$ фенотипа.

ВВЕДЕНИЕ

Приоритет сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре заболеваемости и лидирующие позиции этих нозологий, как причин преждевременной смертности, позволяют считать любые попытки разработки новых средств профилактики и лечения социально, да и экономически значимым направлением клинической науки.

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежат атеросклеротические изменения сосудистого русла. При этом, несмотря на значительный массив научной литературы, посвященной изучению патогенеза инициации, развития и становления данной нозологии, атеросклероз остается величайшей загадкой. Однако аксиомой является то, что основу атеросклеротической бляшки составляет холестерин, переносчиком и донатором которого выступают липопротеины. Таким образом, имея диагностические методы оценки нарушений липидного обмена, исследователь и врач на сегодняшний день обладают возможностью не только устанавливать начало патологического процесса, но и контролировать эффективность проводимого лечения.

Не менее аксиоматично утверждение о роли стресса в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний, подтверждающее участие в патогенезе нозологии нарушений компенсаторно-приспособительных реакций. Данная позиция постоянно диктует необходимость использования в курации заболеваний препаратов адаптогенного ряда. К таковым относятся фармакологические средства из золотого корня, лимонника, элеутерококка, женьшеня, аралии и, конечно же, продуктов мараловодства. Вместе с тем, многие из этих препаратов, вызывая гиперактивацию симпатического отдела ВНС, приводят к нежелательным последствиям, особенно в тех случаях, когда имеет место и снижение адаптационных резервов, и нарушение вегетативного обеспечения функций сердечно-сосудистой системы, изначально проявляющееся активацией симпатического звена регуляции.

С учетом фактически сформулированных противопоказаний ряду адаптогенов, наиболее перспективными в курации сердечно-сосудистых заболеваний видится «Пантогематоген», содержащий ингредиенты животного происхождения.

Ряд клинических испытаний данного препарата, выполненных в клиниках НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (директор, академик РАМН Е.Д. Гольдберг, 1996-2000 гг.); НИИ курортологии и физиотерапии МЗ РФ г. Томска (директор, профессор Е.Ф. Левицкий, 1996-1998 гг.); Всесоюзный НИИ физической культуры, Медицинский антидопинговый центр г. Москва (директор, В.А. Семенов, 1996 г.); Курорт «Белокуриха» г. Бийск (главный врач, к.м.н., заслуженный врач РФ Н.Ф. Рехтин, 1998-2000 гг.); Клинический санаторий им. Ф.Э. Державинского (начальник, профессор А.Т. Быков, 1998-2000 гг.); Новосибирский государственный медуниверситет, ЦКБ СО РАН (ректор, профессор А.В. Ефремов, 1999 г.) и т.д. позволил подтвердить адаптогенные эффекты препаратов этого ряда и, кроме того, выявил достаточно интересные клинические эффекты.

Совершенствование технологий приготовления препарата (низкотемпературная сушка) позволяет сохранять весь комплекс биологически активных веществ. По фармакологическим свойствам, за счет активации собственных организму физиологических процессов, препарат должен быть отнесен к группе модификаторов биологических реакций и, в частности, к адаптогенам. Обилие действующих веществ (комплекс микроэлементов, незаменимые аминокислоты, пептиды, фосфолипиды, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты и др.) предполагает поливалентное, физиологически оправданное действие на организм человека. И, несмотря на то, что до сегодняшнего дня нет четких представлений о конкретных механизмах столь многогранного действия

препарата, его терапевтическая эффективность в курации целого ряда заболеваний и патологических состояний - несомненна.

Кроме того, зарегистрированные в ряде клинических исследований гипохолестеринемические эффекты настоятельно диктуют применение данного препарата в терапии именно сердечно-сосудистых заболеваний, где должным образом может проявиться и адаптогенный эффект пантогамогена и столь необходимое патогенетически направленное действие - оптимизация состояния липидного обмена.

ЦЕЛЬ. Изучение влияния «Гемахола» на состояние липидного обмена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперлипидемией.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ. Клинические исследования выполнялись на базе кардиологического отделения клиник НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (зав. отделения, заслуженный врач РФ Г.А. Попова). Оценка соматического статуса, верификация диагноза, контроль за проводимой терапией осуществляли: к.м.н., с.н.с. Е.В. Бородулина; к.м.н., врач-кардиолог О.Ю. Трифонова, н.с., к.м.н. С.А. Грибов. Исследование липидного обмена осуществлялось в биохимической лаборатории клиник (зав. клинико-биохимической лаборатории О.В. Авдеева). Математическая обработка полученных результатов выполнялась в пакете программ Statistica for Windows.

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ (методики, клинические группы). Исследование представляло собой двойное слепое контролируемое испытание с подбором групп методом слепой рандомизации. Пациенты были случайным образом разделены на 3 группы (10 пациентов в каждой) по виду дополнения к стандарту терапевтического вмешательства. Больные, вошедшие в группы исследования, были с установленным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II - III, НК 0-1 в возрастном диапазоне 49-56 лет и впервые выявленными нарушениями липидного обмена II_a , II_b и IV фенотипа. Курс лечения - 21 день. Все пациенты соблюдали госпитальный режим. Клиническое обследование в плане оценки переносимости лечения и эффективности терапии осуществлялось ежедневно лечащим врачом и кураторами программы. 1-я группа (контроль), помимо лечения основного заболевания, получала диетотерапию. 2-я группа (группа сравнения), помимо лечения основного заболевания и диетотерапии, пациенты получали никотиновую кислоту по схеме: возрастание от 1,0-1% р-ра до 6,0-1% р-ра, далее недельное «плато» и снижение до 1,0-1%. 3-я группа (опытная), где, помимо диетотерапии, назначался «Гемахол» в дозировке: 1 капсула 3 раза в день.

Забор крови для исследования липидного обмена проводился натощак, после 12-14 часового голодания: первично - трехкратно, на 14-е и 21-е сутки в условиях нагрузочной пробы. Определение общего холестерина, проводилось ферментативным методом с применением набора реактивов «НОВОХОЛ». Определение концентрации липопротеидов высокой плотности в сыворотке и плазме крови, проводили с помощью набора реагентов HDL-CHOLESTEROL «FLE» Кат.№:013.004. Триглицериды определяли с помощью ферментативного теста (GPO-PAP). Уровень в-холестерина рассчитывали по формуле, предложенной Фридвальдом: $XC = (XC - ЛПНП) = XC_{06} - XC_6 - TG/2,2$ (ммоль/л)/TG/5 (мг%), где: XC_{06} -в-холестерин (XC-ЛПНП); XC_{06} - общий холестерин; XC_6 -б-холестерина (XC-ЛПВП); TG - триглицериды.

Индекс атерогенности (ИА), предложенный академиком А.Н. Климовым, рассчитывался по формуле: $ИА = (XC_{06} - XC_6) / XC_6$.

Нагрузочный завтрак проводили после 12-ти часового перерыва в приеме пищи, пациентам не рекомендовалось курить и заниматься интенсивным физическим трудом, других ограничений обычного образа жизни не предусматривалось. Пациенты принимали

ли нагрузочный завтрак, состоящий из двух желтков куриного яйца, 50 г сливочного масла, 50 г растительного масла, 100 г пшеничного хлеба и стакана чая с 20 г сахара. Анализ проводился до-, через 1 час и через 2 часа после теста.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ. К окончанию лечения проводилась оценка эффективности и переносимости сравниваемых видов терапии. Переносимость оценивалась по данным клинического статуса, характеризующего функцию сердечно-сосудистой системы, возникшим осложнениям. Эффективность оценивалась по динамике клинического статуса, субъективной оценки состояния здоровья и результатам лабораторного обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Случайное распределение пациентов, участников испытания, по основному диагнозу и фенотипу гиперлипидемии представлено в таблице 1.

Таблица 1. Структура встречаемости пациентов с верифицированным диагнозом по группам сравнения

Диагноз, фенотип гиперлипидемии	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
ИБС, стенокардия напряжения ФКП, НК, П _а фенотип	3	4	3
ИБС, стенокардия напряжения ФК II; НК I; П _б фенотип	2	3	5
ИБС, стенокардия напряжения ФК III; НК I; IV фенотип	5	3	2

Как видно из приведенных результатов, в каждой из трех групп встречаемость пациентов с нюансами верифицированного основного диагноза и гиперлипидемии была практически идентична, что позволяет считать выборки вполне сопоставимыми.

Распределение больных по возрасту в сравниваемых группах представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Возраст в годах	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
49-50	2	1	0
50-51	1	0	1
51-52	2	2	1
52-53	0	1	2
53-54	1	2	2
54-55	3	4	2
55-56	1	0	2
Средний возраст	52,0	52,5	52,9

Из представленных данных следует, что в трех сравниваемых группах больные практически не отличались по возрасту и, кроме того, были представлены лицами вполне трудоспособного возраста.

В первую очередь, при оценке эффективности и переносимости сравниваемых

видов проводимой терапии, следует остановиться на динамике (в ходе лечения) субъективной оценки состояния здоровья, поскольку, в общем плане, именно она отражает результаты достаточно непродолжительного (для данной нозологии) лечения. В таблице 3 представлены результаты самооценки состояния здоровья пациентов из пролеченных групп.

Таблица 3. Динамика частоты встречаемости и структуры «жалоб» у больных в группах сравнения до и после проведения комплексной терапии

Жалобы	Группы исследования					
	1-я		2-я		3-я	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Бессонница	6	3	5	4	6	2
Головная боль	8	4	9	5	8	3
Головокружение	3	1	4	2	3	1
Слабость	9	4	8	4	9	2
Снижение работоспособности	10	5	9	5	10	1
Сонливость	3	2	3	3	2	0
Утомляемость	10	4	10	4	10	2
Эмоциональная	6	5	7	5	5	3
Боль в области	7	2	6	2	8	2
Одышка	6	3	5	2	7	2
Сердцебиение	7	3	6	3	7	3
Одышка и сердцебиение при нагрузке	10	4	10	4	10	2
Совокупное уменьшение		7		7		9

Как видно из приведенных данных, исходно, до начала лечения, пациенты всех групп сравнения предъявляли практически идентичный «набор» жалоб, что, в принципе, отражало существо установленного заболевания. В ходе терапии наиболее выраженное купирование «ипохондрических» и «астенических» жалоб зарегистрировано в группе, где терапия была дополнена курсовым приемом «Гемахола». Для этой группы характерен и более выраженный прирост совокупного снижения числа неформализованных жалоб. Таким образом, именно в группе с приемом «Гемахола» у больных зарегистрировано значимое улучшение «качества жизни». Что касается состояния оцениваемых параметров липидного спектра, то данные, полученные при обследовании групп больных (до начала терапии) приведены в таблице 4.

Таблица 4. Исходные результаты исследования липидного спектра в сравниваемых группах больных

Показатели	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
Общий холестерин, Ммоль/л	8,32±0,21	9,12±0,36	8,96±0,24
Триглицериды, Ммоль/л	3,48±0,17	3,06±0,27	3,7±0,31
ХС-ЛНП, Ммоль/л	5,73±0,28	6,88±0,34	6,55±0,19
ХС-ЛВП, Ммоль/л	1,01±0,18	0,85±0,11	0,73±0,21
Индекс атерогенности	7,23±0,93	9,7±0,65	11,2±1,3

В первую очередь обращает на себя внимание значимое превышение индекса атерогенности в группе, где терапия будет дополнена курсовым приемом «Гемахола». Ни по данным общего холестерина, ни по данным триглицеридов разницы в сравниваемых группах не выявлено. Значимо меньшая концентрация ХС-ЛВП в третьей группе вполне объяснима сложившимся распределением больных ИБС, у которых преобладал II_б фенотип гиперлипидемии. Сниженная концентрация ХС-ЛНП для 1-й группы, в сравнении со 2-й и 3-й, может быть объяснена преобладанием пациентов с IY фенотипом гиперлипидемии.

На 14-е сутки от начала лечения в анализируемом спектре оцениваемых параметров липидного обмена были выявлены следующие изменения: в группе, где лечение дополнено «Гемахолом» имела место выраженная направленность к снижению (на границе статистической значимости) общего холестерина, ХС-ЛНП, индекса атерогенности и повышению ХС-ЛВП; в 1-й и 2-й группах значимых изменений анализируемых параметров не зарегистрировано (таблица 5).

Таблица 5. Результаты исследования липидного спектра в сравниваемых группах на 14-е сутки от начала терапии

Показатели	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
Общий холестерин, Ммоль/л	8,29±0,19	8,79±0,21	7,95±0,27
Триглицериды, Ммоль/л	3,5±0,21	3,49±0,23	3,1±0,21
ХС-ЛНП, Ммоль/л	5,72±0,27	6,28±0,27	5,44±0,32
ХС-ЛВП, Ммоль/л	0,98±0,16	0,93±0,18	0,91±0,19
Индекс атерогенности	7,4±0,95	8,4±0,73	7,7±0,81

В таблице 6 приведены данные анализируемых параметров в сравниваемых группах, полученные к окончанию терапии, т.е. к 21-м суткам пребывания в стационаре.

Таблица 6. Результаты исследования липидного спектра в сравниваемых группах на 21-е сутки от начала терапии

Показатели	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
Общий холестерин, Ммоль/л	8,31±0,22	8,65±0,19	6,75±0,21
Триглицериды, Ммоль/л	3,95±0,2	3,9±0,21	2,7±0,33
ХС-ЛНП, Ммоль/л	5,83±0,31	6,04±0,19	4,44±0,24
ХС-ЛВП, Ммоль/л	0,69±0,21	0,91±0,19	1,09±0,16
Индекс атерогенности	11,0±0,17	8,5±0,25	5,19±0,17

Наиболее выраженные изменения сравниваемых параметров наблюдались в 3-й группе, где имело место значимое снижение общего холестерина, ХС-ЛНП и индекса атерогенности. При этом зарегистрирована направленность к снижению концентрации триглицеридов. Во 2-й группе отмечено, в сравнении с исходными данными, значимое снижение индекса атерогенности. Для первой группы, несмотря на положительную динамику клинических характеристик проявлений ИБС и проводимую диетотерапию, имело место возрастание индекса атерогенности. Результаты тестирования толерантности к жирам, оцениваемого по динамике концентрации триглицеридов и выполненного до начала терапии, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Исходные данные теста по изучению толерантности к жирам в сравниваемых группах

Показатель	Исследуемые группы					
	1-я		2-я		3-я	
	До	ч/з 2 ч	До	ч/з 2 ч	До	ч/з 2 ч
Триглицериды	6,96±0,17	7,65±0,21	6,11±0,27	7,29±0,19	6,15±0,31	7,38±0,21

Как видно из приведенных данных, в основном массиве испытуемых имел место «реактивный» ответ на жировую нагрузку, что проявилось в статистически значимом приросте концентрации триглицеридов на 2-м часу во всех сравниваемых группах. Хотя, при проведении индивидуального анализа, были зарегистрированы случаи «ареактивно-го» ответа: в 1-й группе у двух пациентов, во 2-й у трех и в 3-й у одного.

Тестирование на толерантность к жирам, выполненное на 14-е сутки от начала терапии, дало несколько иные результаты (таблица 8).

Таблица 8. Данные теста по изучению толерантности к жирам в сравниваемых группах на 14-е сутки от начала терапии

Показатель	Исследуемые группы					
	1-я		2-я		3-я	
	До	ч/з 2 ч	До	ч/з 2 ч	До	ч/з 2 ч
Триглицериды	7,01±0,21	8,13±0,31	6,98±0,23	7,96±0,27	6,0±0,21	6,39±0,12

В 1-й и 2-й группе число пациентов, резистентных к жировой нагрузке осталось

прежним (2 больных для 1-й и 3 для 2-й группы). Однако во 2-й группе ещё у двух пациентов зарегистрирован лишь незначительный прирост концентрации триглицеридов. Сохраняющаяся статистическая значимость в приросте концентрации триглицеридов для второй группы объясняется сформировавшимся «гиперреактивным» ответом остальных пяти пациентов. В 3-й группе определен прирост числа пациентов без выраженной реакции на тестирующую нагрузку и, с учетом одного больного, выявленного до начала лечения, они уже составили половину обследованных, что и сказалось на отсутствии статистически значимого прироста триглицеридов.

Как видно из данных, представленных в таблице 9, к окончанию лечения динамика «ответа» на тестирование толерантности к жировой нагрузке в сравниваемых группах сохранилась. Однако, даже на фоне сниженной концентрации триглицеридов в третьей группе, оцененной до пробы, за счет «гиперреактивности» ответа пяти пациентов, зарегистрирован статистически значимый прирост анализируемого субстрата.

Таблица 9. Данные теста по изучению толерантности к жирам в сравниваемых группах на 21-е сутки от начала терапии

Показатель	Исследуемые группы					
	1-я		2-я		3-я	
	до	ч/з 2 ч	до	ч/з 2 ч	до	ч/з 2 ч
Триглицериды	6,85±0,2	7,59±0,19	6,18±0,21	7,81±0,18	5,13±0,32	5,98±0,29

Таким образом, результатом проводимого лечения для рабочей (3-я группа) и группы сравнения (2-я группа), в отличие от контроля (1-я группа), явилось достаточно выраженное позитивное изменение липидного спектра. При этом, в 3-й группе зарегистрировано физиологически оптимальное перераспределение оцениваемых концентраций липидов высокой и низкой плотности. Что касается непосредственного гипохолестеринемического эффекта от применяемых препаратов, то последний выявлен в 3-й и 2-й группе. Однако, несмотря на более высокую исходную концентрацию холестерина в 3-й группе, концентрация анализируемого параметра к окончанию терапии и в ней, и во 2-й группе была идентична. Т.е., определена более выраженная интенсивность гипохолестеринемического эффекта при применении «Гемахола», по крайней мере, в сравниваемый период наблюдения.

Полученные результаты дают основание предполагать высокую эффективность курсового применения препарата «Гемахол» в плане физиологически оптимальной модуляции липидного обмена у пациентов с верифицированным диагнозом ИБС и нарушениями липидного обмена.