

# Лечение хронической сердечной недостаточности с использованием сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II

Попонина Т.М.<sup>1</sup>, Нолль Е.С.<sup>2</sup>, Попонина Ю.С.<sup>3</sup>, Портнягин Б.Ф.<sup>1</sup>, Симонова Н.М.<sup>1</sup>

## Treatment of chronic heart failure with a very low dose of antibodies to C-fragment of type 1 angiotensin II receptor

*Poponina T.M., Noll Ye.S., Poponina Yu.S., Portnyagin B.F., Simonova N.M.*

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Томский военно-медицинский институт, г. Томск

<sup>3</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Попонина Т.М., Нолль Е.С., Попонина Ю.С. и др.

Проведено открытое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное сравнительное исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Доказана возможность улучшения глобальной сократимости и диастолической функции левого желудочка, клинического и психологического статуса при 6-месячном приеме сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II (препарат «Кардостен»). Выявлена отличная переносимость препарата.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, кардостен, систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка.

The open randomized placebo-controlled prospective study was conducted; we documented improvement of global contractility and diastolic function of left ventricle, clinical and psychological status in 60 patients with chronic heart failure receiving a very low dose of antibodies to C-end fragment to AT1 receptors of angiotensin II for 6 months (Cardosten). The drug was well-tolerated.

**Key words:** chronic heart failure, Cardosten, systolic left ventricular function, diastolic left ventricular function.

УДК 616.12-008.46-036.12-085:615.34

### Введение

Как известно, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — широко распространенное заболевание. Несмотря на то что в лечении ХСН достигнуты большие успехи, позволившие улучшить качество жизни и увеличить выживаемость больных, частота осложнений и смертность при ХСН остаются одними из самых высоких среди сердечно-сосудистых заболеваний [8].

В 2002 г. в РФ насчитывалось 8,1 млн больных с признаками ХСН, из них у 40% был выявлен III—IV функциональный класс (ФК) ХСН [1]. В 2003 г. декомпенсация ХСН стала причиной госпитализации каждого второго больного. У 92% госпитализированных больных была диагностирована ХСН. Однолетняя

смертность пациентов с клинически выраженной ХСН достигает 26—29% [9].

Современная метаболическая концепция ХСН, пришедшая на смену гемодинамической, предполагает влияние множества нейрогормональных компенсаторных механизмов, активирующих внутриклеточные механизмы, ведущие к прогрессированию дисфункции миокарда, гипертрофии, ремоделированию и апоптозу клеток.

В последнее время в терапии ХСН предпочтение отдают комбинированной медикаментозной терапии [7]. Одним из возможных объяснений отсутствия значительного снижения смертности больных с ХСН в условиях реальной клинической практики при применении ингибиторов ангиотензинпревращаю-

шего фермента (АПФ) является то, что они не могут полностью подавить повышенную функциональную активность ренин-ангиотензиновой системы [4]. До недавнего времени снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) было возможно через блокаду АПФ (ингибиторы АПФ), рецепторов ангиотензина II (антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)) и рецепторов альдостерона (БРА). Разработка препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II, представляется одним из возможных путей блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (препарат «Кардостен») [6]. Однако на сегодняшний день практически нет клинических исследований, позволяющих судить об эффективности кардостена при ХСН, развившейся как осложнение ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель исследования — изучение влияния кардостена на клиническое состояние больных хронической сердечной недостаточностью, находящихся на стандартной терапии ингибиторами АПФ, β-адреноблокаторами, БРА, диуретиками, сердечными гликозидами.

## Материал и методы

В открытое рандомизированное проспективное сравнительное плацебоконтролируемое исследование было включено 60 пациентов с ИБС, течение которой осложнилось развитием ХСН.

Для включения в исследование пациенты с ХСН должны были соответствовать следующим критериям: мужчины или женщины в возрасте до 80 лет; ХСН II, III или IV ФК (классификация ОССН, 2002); фракция выброса (ФВ) левого желудочка не более 35% (по данным эхокардиографии, метод Simpson); стабильное течение ХСН в течение последних 7 дней до рандомизации; неизменность терапии диуретиками в течение последних 7 дней до рандомизации; наличие письменного информированного согласия пациента.

Критериями исключения, определенными исследованием, явились: неконтролируемая артериальная гипертония (систолическое артериальное давление (САД) не менее 180 мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление (ДАД) не менее 110 мм рт. ст.); острый коронарный синдром в течение 3 мес до рандомизации; планируемые операции реваскуляризации; гемодинамически значимое органическое заболевание клапанов

сердца, требующее хирургического вмешательства; зависимость от алкоголя и наркотиков в настоящее время; наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности.

Распределение больных при поступлении по группам в зависимости от способа лечения проводили методом случайной выборки («закрытых конвертов»). В 1-ю группу вошли 30 больных, которые получали по 6 таблеток кардостена в сутки дополнительно к общепринятой терапии ХСН, включающей ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики и сердечные гликозиды, в течение 6 мес; больные 2-й группы (30 человек) получали по 6 таблеток плацебо в сутки.

Эффективность препарата оценивалась по динамике клинического состояния, толерантности к физической нагрузке и качеству жизни больных ХСН в процессе лечения, а также по динамике морфофункциональных параметров сердца. С этой целью больным проводились общеклиническое обследование, электро- и эхокардиографические исследования, шаговая проба — тест 6-минутной ходьбы, позволяющий оценить параметры физической активности и функциональный класс ХСН. Эхокардиография выполнялась исходно и через 6 мес от начала приема препарата в состоянии покоя по стандартной методике [5] на аппарате Acuson 128 XP 10 (США) с помощью линейного датчика с частотой излучения 3,5 МГц.

Клиническое состояние оценивалось по динамике показателей шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) (в модификации В.Ю. Мареева (2000)). Качество жизни больных с ХСН оценивалось с помощью специализированного миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» MLHFQ по количеству набранных баллов. Дополнительно проводилась оценка качества жизни больных ХСН с использованием канзасского опросника качества жизни, т.е. с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессий (ГШТД). Результаты также оценивались по балльной системе. Контроль клинического состояния пациентов, шаговая проба, электрокардиография и оценка качества жизни выполнялись исходно и через 1, 3 и 6 мес от начала приема препарата или плацебо.

Оценка безопасности терапии кардостеном у больных с ХСН осуществлялась по степени выраженности снижения артериального давления после первого приема препарата (на фоне приема ингибитора АПФ эналаприла и β-адреноблокатора бисопролола).

Кроме того, проанализирована степень безопасности длительной терапии кардостеном по результатам лабораторных данных.

Статистический анализ проводился методами описательной статистики, значимость различия между группами для количественных показателей определялась с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы BioStat 2008 Professional 5.4.0.0. Для оценки нормальности эмпирических распределений использовали критерии Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилки. Значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Количественные показатели представлены в виде среднего значения *M* и стандартного отклонения *m*.

### Результаты и обсуждение

Возраст больных с ХСН, принимавших участие в исследовании, находился в пределах от 36 до 80 лет, в среднем  $(60,0 \pm 1,89)$  года. Мужчины составили 91,7% (55 человек), а женщины 8,3% (5 человек). Средний функциональный класс ХСН был равен  $2,8 \pm 0,57$ . При этом численность пациентов со II ФК ХСН составила 17 (28,4%) человек, с III ФК — 38 человек (63,3%), IV ФК — 5 (8,3%) человек. Средняя длительность анамнеза ХСН равнялась  $(4,75 \pm 3,7)$  года (от 1 до 15 лет).

По демографическим и конституциональным характеристикам больные в исследуемых группах стати-

стически значимо не различались (рис. 1). При анализе анамнестических данных (рис. 2), морфофункциональных параметров сердца, исходной толерантности к физической нагрузке выявлено, что группы сравнения сопоставимы.

Через 6 мес в обеих группах функциональный класс ХСН (табл. 1) и толерантность к физической нагрузке не изменились. Хотя результаты теста 6-минутной ходьбы показали отсутствие статистически значимых изменений в обеих группах, следует отметить, что в 1-й группе у большинства больных (22 человека) дистанция увеличилась в среднем на  $(53,6 \pm 33,2)$  м (10—190 м), у 2 больных она не изменилась, а у 4 пациентов уменьшилась в среднем на 62,5 м (20—100 м); во 2-й группе отмечалось некоторое снижение толерантности к физической нагрузке (табл. 2).

При анализе морфофункциональных параметров сердца установлено, что ФВ увеличилась лишь в 1-й группе с 26,7 до 32,9% ( $p = 0,00001$ ) и стала статистически значимо выше, чем во 2-й группе ( $p = 0,009$ ) (табл. 3). У большинства больных (20 человек) группы кардостена отмечалось увеличение ФВ (от 1 до 22%), у 1 больного не было изменения ФВ, а у 7 больных ФВ уменьшилась (от 3 до 15%). В группе сравнения статистически значимых изменений морфофункциональных параметров сердца не наблюдалось (табл. 4).

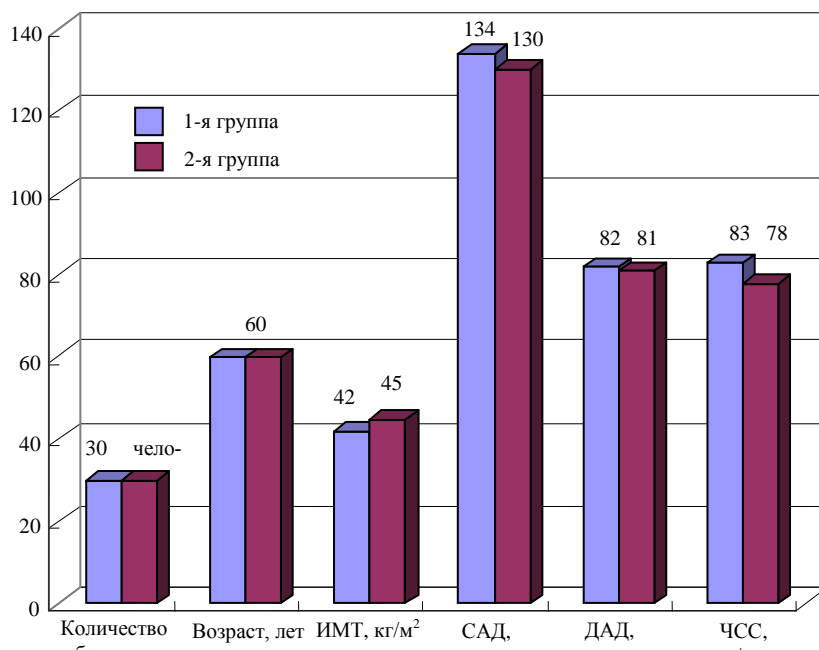


Рис. 1. Демографические и конституциональные характеристики больных ХСН в исследуемых группах. ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений

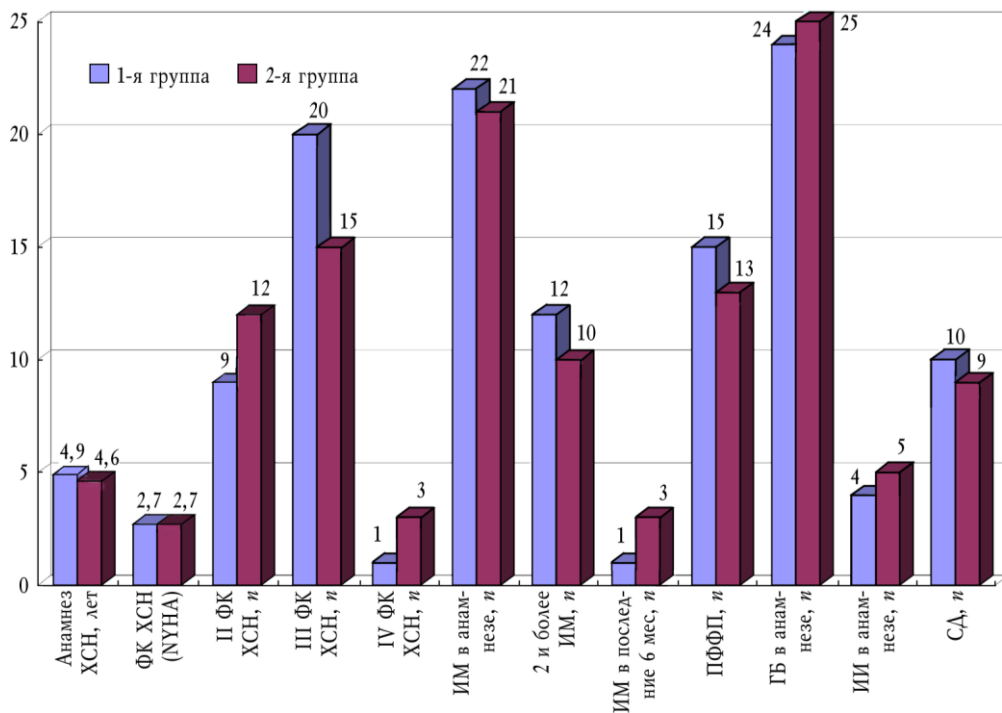


Рис. 2. Клиническая характеристика больных ХСН в исследуемых группах: ИМ — инфаркт миокарда; ГБ — гипертоническая болезнь; ИИ — ишемический инсульт; СД — сахарный диабет; n — количество человек

Таблица 1  
Динамика функционального класса ХСН у больных в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Группа	Исходно	Через 6 мес	p
Кардостен Группа	2,79 ± 0,02	2,61 ± 0,09	0,311

сравнения	2,87 ± 0,07	2,83 ± 0,05	0,902
<i>p</i>	0,575	0,281	—

Т а б л и ц а 2

**Динамика изменения дистанции теста 6-минутной ходьбы в исследуемых группах больных с ХСН (*M ± m*)**

Группа	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i> (внутригруп.)
Кардостен	282,0 ± 112,0	295,0 ± 140,9	0,784
Группа сравнения	310,0 ± 102,0	290,5 ± 100,5	0,850
<i>p</i> (межгруп.)	0,564	0,439	—

Статистически значимые межгрупповые изменения диастолической функции левого желудочка были выявлены через 6 мес терапии: у больных ХСН, находящихся на терапии кардостеном, интегральный показатель Е/А снизился с 1,56 ± 1,46 до 1,29 ± 0,14 (на 19%), в то время как в группе плацебо он статистически значимо увеличился, что свидетельствовало об ухудшении диастолической функции левого желудочка в группе плацебо. Индекс IVRT статистически значимо уменьшился в 1-й группе (*p* = 0,004) и увеличился во 2-й группе (*p* = 0,054) (табл. 3, 4).

Т а б л и ц а 3

**Динамика морфофункциональных параметров сердца в группе кардостена (*M ± m*)**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ФВ, %	26,7 ± 4,93	32,9 ± 8,61	0,00001
КДР, см	6,3 ± 0,59	06,3 ± 0,69	0,690
КСР, см	5,4 ± 0,53	5,27 ± 0,86	0,807
МЖП, см	1,1 ± 0,18	1,1 ± 0,20	0,820
ЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,21	1,1 ± 0,18	0,969
КДО, мл	195,2 ± 52,9	194,2 ± 50,6	0,846
КСО, мл	142,9 ± 39,6	134,8 ± 48,32	0,334
УО, мл	55,2 ± 13,99	54,8 ± 14,41	0,318
МО, л	4,68 ± 1,51	4,58 ± 1,24	0,857
СИ	2,31 ± 0,61	2,44 ± 0,69	0,840
ММЛЖ, г	355,0 ± 107,9	257,0 ± 86,5	0,0005
ЛП, см	4,9 ± 0,62	4,78 ± 0,65	0,86
ПЖ, см	2,94 ± 0,41	2,9 ± 0,48	0,95
Е/А, усл. ед.	1,56 ± 1,46	1,29 ± 0,14	0,567
IVRT, м · с	117,2 ± 31,0	77,3 ± 21,0	0,004

**П р и м е ч а н и е.** Здесь и в табл. 4: КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; МО — минутный объем; СИ — систолический индекс; ЛП — левая перегородка; ПЖ — правый желудочек.

Т а б л и ц а 4

**Динамика морфофункциональных параметров сердца в группе сравнения**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ФВ, %	26,7 ± 4,93	32,9 ± 8,61	0,00001
КДР, см	6,3 ± 0,59	06,3 ± 0,69	0,690
КСР, см	5,4 ± 0,53	5,27 ± 0,86	0,807
МЖП, см	1,1 ± 0,18	1,1 ± 0,20	0,820
ЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,21	1,1 ± 0,18	0,969
КДО, мл	195,2 ± 52,9	194,2 ± 50,6	0,846
КСО, мл	142,9 ± 39,6	134,8 ± 48,32	0,334
УО, мл	55,2 ± 13,99	54,8 ± 14,41	0,318
МО, л	4,68 ± 1,51	4,58 ± 1,24	0,857
СИ	2,31 ± 0,61	2,44 ± 0,69	0,840
ММЛЖ, г	355,0 ± 107,9	257,0 ± 86,5	0,0005
ЛП, см	4,9 ± 0,62	4,78 ± 0,65	0,86
ПЖ, см	2,94 ± 0,41	2,9 ± 0,48	0,95
Е/А, усл. ед.	1,56 ± 1,46	1,29 ± 0,14	0,567
IVRT, м · с	117,2 ± 31,0	77,3 ± 21,0	0,004

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ФВ, %	26,40 ± 1,10	28,00 ± 1,40	0,638
КДР, см	6,29 ± 0,92	6,32 ± 0,97	0,744
КСР, см	5,60 ± 0,87	5,70 ± 11,30*	0,421
МЖП, см	1,10 ± 0,16	1,00 ± 0,17	0,317
ЗСЛЖ, см	1,10 ± 0,09	1,00 ± 0,10	0,476
КДО, мл	196,10 ± 49,71	198,20 ± 72,73	0,832
КСО, мл	143,50 ± 48,36	144,80 ± 58,40	0,791
УО, мл	56,20 ± 13,80	53,90 ± 22,81	0,533
МО, л	4,22 ± 1,72	4,17 ± 2,11	0,362
СИ	2,41 ± 0,86	2,42 ± 0,96	0,83
ММЛЖ, г	350,80 ± 106,90	359,90 ± 102,60	0,44
ЛП, см	4,93 ± 0,89	5,20 ± 0,90	0,54
ПЖ, см	3,08 ± 0,61	3,40 ± 0,56	0,44
Е/А, усл. ед.	1,82 ± 1,18	3,21 ± 1,20	0,051
IVRT, м · с	124,60 ± 39,91	169,80 ± 108,30	0,054

Сумма баллов по миннесотскому опроснику у пациентов группы плацебо оставалась практически на том же уровне до конца исследования (исходно — (37,5 ± 6,4) балла, через 6 мес — (38,2 ± 4,8) балла, *p* = 1,0), а в группе кардостена статистически значимо уменьшалась по сравнению с исходом (с (45,0 ± 7,3) до (37,5 ± 5,5) балла, *p* = 0,022). Однако межгрупповой разницы к 6-му мес лечения не выявлено (*p* = 0,721) (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

**Динамика оценки клинического состояния в исследовательских группах по миннесотскому опроснику (*M ± m*)**

Группа	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Кардостен	45,0 ± 7,3	37,5 ± 5,5	0,022
Группа сравнения	37,5 ± 6,4	38,2 ± 4,8	1,00
<i>p</i>	0,003	0,721	

Существенные отличия между группами установлены по результатам госпитальной шкалы тревоги и депрессии (табл. 6). Улучшение клинического состояния пациентов 1-й группы нашло отражение и на психологическом статусе пациентов. Если исходная сумма баллов составляла 14,8 ± 1,1, то впоследствии она статистически значимо уменьшилась до 11,1 ± 1,4 (*p* = 0,02). В группе плацебо этот показатель статистически значимо не изменился и не отличался от такового в группе кардостена через 6 мес.

Динамика показателей ШОКС (по В.Ю. Марееву) отражала улучшение клинического состояния только в 1-й группе: с 6,8 балла уменьшилась до 4,9, что составило 26,5% (*p* = 0,044), в то время как во 2-й группе количество баллов за период наблюдения практически не изменилось: 5,5 (исходно) и 5,6 балла (через 6 мес лечения) (*p* = 0,661).

Таблица 6  
Динамика оценки клинического состояния в исследовательских группах ( $M \pm m$ )

Группа	ШОКС			ГШТД		
	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Кардос-стен	6,82 ± 0,02	4,94 ± 0,09	0,044	14,80 ± 1,10	11,40 ± 1,40	0,022
Группа сравнения	5,32 ± 0,07	5,63 ± 0,05	0,661	9,64 ± 0,80	10,8 ± 0,76	0,317
<i>p</i>	0,175	0,257	—	0,03	0,43	—

Следует отметить отличную переносимость препарата: ни у одного из пациентов, принимавших кардосстен, не выявлено побочного действия данного препарата.

Разрабатываемые в настоящее время лекарственные средства на основе сверхмалых доз антител являются уникальной группой препаратов, обладающих модифицирующим действием на соответствующий эндогенный регулятор, восстанавливая его активность и модулируя функционально сопряженные с ним процессы [6]. Молекулярной мишенью кардосстена является рецептор, опосредующий ключевые эффекты одного из важнейших нейrogормонов, значимых для патогенеза ХСН [3, 6]. Известно, что внутриклеточный С-концевой фрагмент рецептора ангиотензина II обеспечивает долгосрочные эффекты ангиотензина II (долгосрочную регуляцию сосудистого тонуса и процессы ремоделирования сосудистой стенки). Поэтому модификация его деятельности под влиянием длительного приема кардосстена и, как следствие, снижение гиперактивации РААС могут значимо повлиять на процессы прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. В экспериментальных работах и пилотных клинических исследованиях были выявлены положительные эффекты этого препарата при артериальной гипертензии, определены терапевтические дозы, исследована токсичность и получены первые результаты, доказывающие его безопасность [6].

В настоящем исследовании доказано, что под влиянием длительного приема сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II наблюдается статистически значимое улучшение глобальной сократимости левого желудочка, диастолической функции левого желудочка, а также клинического состояния, психологического статуса и повышение оценки качества жизни. Таким образом, появляется новая возможность коррекции

гиперактивации РААС при ХСН, причем при этом имеет место отличная переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Не вызывает сомнений, что необходимо продолжать исследования влияния кардосстена на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего на частоту смертельных исходов от декомпенсации ХСН, внезапной сердечной смерти, развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов, а также на частоту госпитализаций по поводу обострения ХСН. Однако можно предполагать уже сегодня, что пути оптимизации лечения больных с тяжелой ХСН — это широкое клиническое применение кардосстена, препарата, который имеет оптимальное соотношение подавления РААС и отсутствие побочных эффектов.

### Заключение

Таким образом, добавление кардосстена к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности приводит к статистически значимому улучшению глобальной сократимости левого желудочка, улучшению диастолической функции левого желудочка, а также к повышению клинического состояния, психологического статуса и улучшению оценки качества жизни.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт, 1997. 80 с.
2. Зернюкова Е.А. Сравнительная эффективность и фармакодинамика препарата на основе сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1-рецептора ангиотензина II, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2005. 24 с.
3. Названова А.В. Экспериментальное обоснование применения кардоса для лечения гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006. 26 с.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2001. Т. 41, № 5. С. 65—73.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. / под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 1999. 512 с.
6. Эпштейн О.И., Мартюшев А.В., Кудряшова Д.Р. и др. Потенцированные антитела к ангиотензину II и его рецепторам: изучение гипотензивного эффекта // Бюл. эксп. биологии и медицины. Прил. 4. 2002. С. 69—72.
7. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure // N. Engl. J.

**Попонина Т.М., Нолль Е.С., Попонина Ю.С. и др.**

Med. 2002. V. 347. P. 1397—1402.

8. *McKeep A., Castlli W., McNamara P.* The natural history of congestive heart failure: the Framingham study // N. Engl. J.

**Лечение ХСН с использованием сверхмалых доз антител...**

Med. 1971. V. 285. P. 1441—1446.

9. *Sutton G.C.* Epidemiologic aspects of heart failure // Am. Heart. J. 1990. V. 120. P. 1538—1540.

Поступила в редакцию 09.10.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

#### **Сведения об авторах**

**Т.М. Попонина** — д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**Е.С. Нолль** — ассистент кафедры терапии ТВМИ (г. Томск).

**Ю.С. Попонина** — канд. мед. наук, врач кардиологического отделения № 1 НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Б.Ф. Портнягин** — врач отделения функциональной диагностики клиник СибГМУ (г. Томск).

**Н.М. Симонова** — канд. техн. наук, доцент кафедры высшей математики СибГМУ (г. Томск).

#### **Для корреспонденции**

**Попонина Татьяна Михайловна**, тел. 54-07-48, 8-906-948-0647, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru