

Лечение артериальной гипертензии с использованием сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II

В.И. Петров, С.В. Недогода, О.И. Эпштейн, Т.А. Чаляби, У.А. Брель, Н.Г. Чепурина, Г.В. Мазина, М.В. Качанова, Л.В. Сабанов, С.А. Тарасов, А.Э. Колосова, С.А. Сергеева

Волгоградский государственный медицинский университет

Резюме

Проведено исследование (на 50 пациентах), доказавшее возможность снижения АД по данным СМАД у больных гипертонической болезнью при 3-х месячном приеме СМД антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II (препарат кардос). Выявлена отличная переносимость препарата в сочетании с достоверным снижением САД и ДАД на протяжении суток, в дневные и ночные часы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардос, СМАД.

Treatment of hypertension with a very low dose of antibody to C-fragment of type 1 angiotensin II receptor

V.I. Petrov, S.V. Nedogoda, O.I. Epshtein, T.A. Chalabi, U.A. Brel, N.G. Chepurina, G.V. Masina, M.V. Kachanova, L.V. Sabanov, S.A. Tarasov, A.E. Kolosova, S.A. Sergeeva

Volgograd State Medical University

Resume

The study documented blood pressure lowering effect according to ABMP data in 50 hypertensive patients receiving antibodies to C-end fragment to AT1 receptors for 3 months. (Cardos). The drug was well-tolerated and showed 24-hour significant decrease of blood pressure at day-time as well as at night-time.

Key words: hypertension, ABPM, antibodies.

Статья поступила в редакцию: 15.05.08. и принята к печати: 14.07.08.

Несмотря на значительные достижения последних лет в лечении артериальной гипертензии (АГ), по результатам эпидемиологических исследований, как в России, так и за рубежом, прогнозы на ближайшее десятилетие остаются неутешительными: отсутствует хотя бы тенденция к снижению распространенности, заболеваемости и смертности [3–4]. В этой связи, в научных кругах не прекращается поиск новых соединений или классов лекарственных средств, способных решить существующую в этой области проблему.

В настоящее время факт гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ хорошо известен [2]. Считается, что рецепторы ангиотензина II играют ключевую роль в реализации негативных изменений со стороны «органов-мишеней» при прогрессировании сердечно-сосудистого континуума. Поэтому расширение спектра возможностей медикаментозной коррекции гиперактивации РААС на разных уровнях является актуальной задачей современной кардиологии и клинической фармакологии.

До недавнего времени снижение активности РААС (рис. 1) было возможно через блокаду ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы АПФ), рецепторов ангиотензина II (антагонисты рецепторов ангиотензина II — АРА II) и рецепторов альдостерона (БРА — эплеренон). В течение последних 4 лет в России стала активно изучаться возможность подавления активации РААС при назначении сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II (кардос).

Разрабатываемые в настоящее время лекарственные средства на основе сверхмалых доз антител (СМД) являются уникальной группой препаратов, обладающих модифицирующим действием на соответствующий эндогенный регулятор, восстанавливая его активность и модулируя функционально сопряженные с ним процессы [7]. В частности, молекулярной мишенью кардоса является рецептор, опосредующий ключевые эффекты одного из важнейших нейrogормонов, значимых для патогенеза АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. Известно, что внутриклеточный С-концевой фрагмент рецептора ангиотензина II обеспечивает долгосрочные эффекты ангиотензина II (долгосрочную регуляцию сосудистого тонуса и процессы ремоделирования сосудистой стенки) (рис. 2). Поэтому модификация его деятельности под влиянием длительного приема кардоса и, как следствие, снижение гиперактивации РААС могут значимо повлиять на процессы прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. В экспериментальных работах и в пилотных клинических исследованиях были выявлены положительные эффекты этого препарата при АГ, определены его терапевтические дозы, исследована токсичность и получены первые результаты, доказывающие его безопасность [6]. Однако особый интерес представляют результаты клинических исследований, позволяющие судить об эффективности препарата.

В этой связи было проведено открытое не сравнительное исследование эффективности кардоса у пациентов с АГ.

Рисунок 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

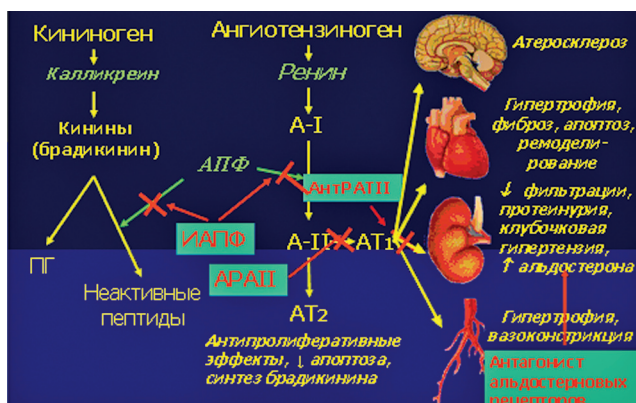
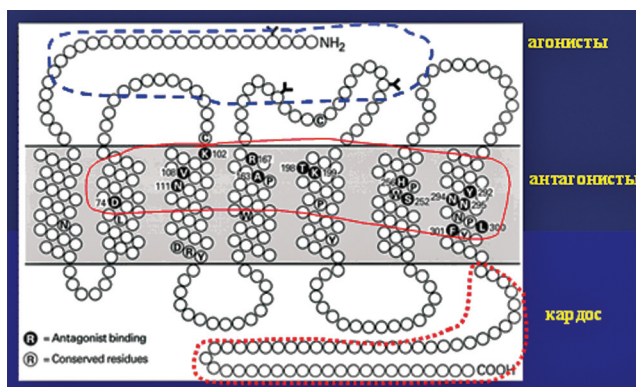


Рисунок 2. Функциональные фрагменты AT1 рецептора ангиотензина II, «точка приложения» пептидных агонистов и непептидных антагонистов



Материалы и методы

Оценка клинической эффективности и переносимости кардоса проводилась у больных АГ I–II ст., тяжести высокого и очень высокого риска. До начала исследования больные подписывали информированное согласие. После 14 дней «отмывочного периода» больные получали кардос в течение 3 месяцев по 2 таблетки 3 раза в день.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ I–II ст. тяжести высокого и очень высокого риска. Критериями исключения были:

1. АД > 180/110 мм рт.ст.
2. Возраст менее 18 и более 60 лет;
3. Наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, ХСН I–IV, функционального класса злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний;
4. Злоупотребление алкоголем, наркомания;
5. Невозможность длительного наблюдения за больным;
6. Беременность.

В качестве критерия эффективности антигипертензивной терапии оценивался процент лиц, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). После подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода и после трех месяцев лечения кардосом пациенту проводилось (СМАД) (DIASYS Integra). У всех пациентов в процессе лечения исследовались глазное дно, сахар крови натощак, липидный спектр и электролиты (калий, натрий, магний) крови, оценивался уровень креатинина крови.

В исследовании приняли участие 50 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $53,78 \pm 1,93$ лет, 21 мужчина и 29 женщин).

12 пациентов имели профиль night-picker по САД, из них 9 пациентов имели профиль night-picker по ДАД.

32 пациента имели профиль non-dipper по САД, из них 28 — по ДАД.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ BMDP.

Результаты исследования

Прежде всего необходимо отметить отличную переносимость кардоса, так как ни у одного из пациентов не было выявлено побочных эффектов и негативной динамики со стороны лабораторных показателей.

Достижение целевого уровня САД и ДАД по данным СМАД после терапии кардосом имело место у 70,6% и 79,4% пациентов соответственно.

Была выявлена положительная динамика суточных профилей АД, наиболее выраженная среди пациентов, имевших циркадный ритм АД non-dipper. На фоне терапии кардосом 38,8% пациентов группы non-dipper по САД и 77,9% пациентов группы non-dipper по ДАД стали соответствовать группе dipper.

Также у 22,2% пациентов с суточным профилем АД night-picker по САД нормализовался суточный ритм АД, а у 66,6% была отмечена положительная динамика суточных индексов. Аналогичная динамика суточного профиля АД отмечалась и в группе пациентов night-picker по ДАД (66,6 и 33,3% пациентов соответственно).

По данным СМАД (Табл. 1) кардос достоверно снижал САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы. Обращает на себя внимание, более выраженное снижение САД и ДАД в ночные часы по сравнению с дневным периодом наблюдения (соответственно на 6% и 7,5% против 2,3% и 2,7%).

Во все анализируемые периоды (за сутки, в дневные и ночные часы) кардос существенно уменьшал вариабельность САД (соответственно на 7,7%, 10% и 11,5%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у кардоса выраженной гипотензивной активности по данным СМАД, сочетающейся с отличной переносимостью.

Обсуждение полученных результатов

В настоящем исследовании при использовании метода СМАД у больных АГ высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений было доказано, что под влиянием длительного приема СМД антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II наблюдается достоверное снижение САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы. Таким образом, появляется принципиально новая возможность коррекции гиперактивации РААС при АГ, причем при этом имеет место отличная переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Небольшие клинические исследования, выполненные ранее, свидетельствуют о том, что кардос имеет сопоставимую гипотензивную активность с АРА II лозартаном [5] и повышает свою антигипертензивную эффективность при сочетании с ингибиторами АПФ и диуретиками [5–6]. Несомненно, требуется дальнейшее исследова-

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМАД ПРИ ТЕРАПИИ КАРДОСОМ

Показатель	Исходно	Через 12 недель терапии	Δ , % от исходного	Уровень достоверности (p) от исходного
Показатели за 24 часа				
САД средн.	137,39±1,25	132,76±1,19	-3,48	*
САД вариабельность	14,64±0,57	13,59±0,47	-7,75	*
ДАД средн.	84,43±1,09	81,12±1,45	-4,1	*
ДАД вариабельность	11,37±0,39	11,77±0,38	3,35	
Среднее АД средн.	102,47±1,02	98,94±1,24	-3,56	
Среднее АД вариабельность	12,24±0,43	11,85±0,3	-3,3	
САД > 140/120 мм.рт.ст., %	53,33±3,01	44,27±3,47	-20,47	
ДАД > 90/80 мм.рт.ст., %	43,42±3,22	34,73±4,02	-25,0	*
Показатели за дневные часы (активный период)				
САД средн.	138,58±1,33	135,41±1,24	-2,34	
САД вариабельность	13,7±0,64	12,46±0,58	-10,0	*
ДАД средн.	86,02±1,21	83,76±1,36	-2,69	
ДАД вариабельность	10,6±0,45	10,86±0,48	2,38	
Среднее АД средн.	104,02±1,1	101,44±1,25	-2,54	
Среднее АД вариабельность	11,29±0,47	10,9±0,39	-3,58	
САД > 140 мм.рт.ст., %	45,94±3,44	38,11±3,27	-20,55	
ДАД > 90 мм.рт.ст., %	39,57±3,37	32,46±4,06	-21,9	
Показатели за ночные часы (пассивный период)				
САД средн.	133,14±1,84	125,58±1,89	-6,02	*
САД вариабельность	12,02±0,53	10,77±0,58	-11,58	*
ДАД средн.	79,48±1,32	73,94±1,31	-7,49	**
ДАД вариабельность	9,64±0,4	9,26±0,37	-4,16	
Среднее АД средн.	98,43±1,4	92,06±1,67	-6,91	**
Среднее АД вариабельность	10,47±0,47	9,44±0,39	-10,91	
САД > 120 мм.рт.ст., %	72,78±3,75	57,08±4,95	-27,5	
ДАД > 80 мм.рт.ст., %	53,01±4,53	40,0±5,24	-32,51	*
Степень ночного снижения САД	6,14±1,3	9,51±1,15	35,47	
Степень ночного снижения ДАД	9,26±1,6	13,05±1,4	29,02	

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

ние влияния кардоса на стандартные «суррогатные» конечные точки при АГ. Однако уже сейчас можно предполагать, что возможной перспективой широкого клинического применения кардоса - препарата, сочетающего подавление активности РААС и отличную переносимость, может стать предотвращение трансформации высокого нормального АД в истинную АГ, как это недавно было показано в исследовании TROPHY при использовании кандезартана [1].

Выводы

1. Монотерапия кардосом (СМД антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II) позволяет достичь целевого САД и ДАД соответственно у 70,6% и 79,4% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска.

2. По данным СМАД кардос достоверно снижает САД и ДАД на протяжении суток, а также в дневные и ночные часы.

Литература

1. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al, for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; DOI: 10.1056/NEJMoa060838.

2. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; Aug;25(16):1454–70.

3. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Data available at: www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm.

4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289:2560–2572.

5. Зернюкова Е.А. Сравнительная эффективность и фармакодинамика препарата на основе сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту AT1-рецептора ангиотензина II, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных гипертонической болезнью. Автореф. дисс. канд.мед. наук, Волгоград, 2005, с. 24.

6. Названова А.В. Экспериментальное обоснование применения кардоса для лечения гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Автореф. дисс. канд. мед. наук; Волгоград: 2006: с. 26

7. Эпштейн О.И., Мартюшев А.В., Кудряшова Д.Р., Маркель А.Л., Сергеева С.А., Штарк М.Б. Потенцированные антитела к ангиотензину II и его рецепторам: изучение гипотензивного эффекта. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение 4. 2002. С. 69–72.