

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КАРДОСА И ЛОЗАРТАНА

И.Н. Тюренок, А.В. Названова, Н.Г. Чепурина

*Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ,
лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии*

Обнаруженный гипотензивный эффект сверхмалых доз антител АТ₁-рецептору ангиотензина II (кардоса) у спонтанно-гипертензивных крыс является хорошим основанием для нового класса гипотензивных средств. Выявленный эффект пероральных сверхмалых доз антител к компонентам ренин-ангиотензиновой системы (РАС) может быть обусловлен модулирующим влиянием антител на активность РАС. На фоне приема кардоса у крыс происходит достоверное снижение систолического артериального давления. Лозартан снижал систолическое АД на 25 %, и оно сохранялось стабильным в течение наблюдения. Под действием сверхмалых доз антител АТ₁-рецептору ангиотензина II (кардоса) систолическое АД снижалось на 10 %. Этот гипотензивный эффект представляет большой интерес для создания оригинальных лекарственных препаратов нового поколения.

Ключевые слова: сверхмалые дозы антител, кардос, лозартан, спонтанно-гипертензивные крысы.

COMPARATIVE RESEARCH OF ANTIHYPERTENSIVE ACTION OF CARDOS AND LOZARTAN

I.N. Tyurenkov, A.V. Nazvanova, N.G. Chepurina

Abstract. The revealed hypotensive effect of oral ultralow doses (ULD) of antibodies to receptor type 1 ATII (cardos) in spontaneously hypertensive rats is a good foundation for a new class of hypotensive drugs. The detected hypotensive effect of ULD antibodies to components of renin-angiotensin system (RAS) may be due to modulating impacts of antibodies on the RAS. A significant decrease in systolic arterial blood pressure (SABP) was found in rats receiving cardos. Lozartan decreased SABP by 25 % and kept stable during the period of observation. ULD antibodies to receptor type 1 ATII (cardos) decreased SABP by 10 %. This hypotensive effect is of great interest in regard to developing original medicinal preparations of a new generation.

Key words: ultralow doses antibodies, cardos, lozartan, spontaneously hypertensive rats.

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из первых мест среди причин преждевременной инвалидности и смертности населения. Она является важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта [1]. Развитие фармакологии в течение последних лет показывает, что для создания эффективных и безопасных лекарственных средств, наряду с использованием высоких технологий, необходим поиск принципиально новых, оригинальных подходов. Одним из них является использование малых и сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам функций [2]. В ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» (г. Москва) создан препарат с рабочим названием "Кардос" на основе СМД антител к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина (АТ) II. Известно, что С-концевой фрагмент АТ₁-рецептора отвечает за стимуляцию тирозиновых киназ и фосфолипазы С_γ, опосредующих эффекты АТII, подобным эффектам факторов роста [4, 5]. Действующее вещество кардоса – смесь гомеопатических разведений на воде (С12+С30+С200) аффинно-очищенных антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II. В данном исследовании представлены данные по антигипертензивному действию

кардоса в сравнении с лозартаном и плацебо (контрольная группа) на спонтанно-гипертензивных крысах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительное изучение антигипертензивного действия кардоса и лозартана на крысах со спонтанной гипертензией при курсовом введении исследуемых препаратов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 30 крысах самцах со спонтанной гипертензией (SHR) в возрасте 5–6 месяцев, массой 280–300 г со средним артериальным давлением (АД) – 185–202 мм рт. ст. Из 30 крыс SHR были сформированы 3 группы с приблизительно равным исходным АД.

Первоначально в течение 10 дней осуществляли приучение крыс SHR к введению раствора через рот (физраствор в объеме 1 мл), помещению их в пенал и к манипуляциям, связанным с измерением АД с хвоста крысы. Через неделю от начала "приучения" животных к исследовательским манипуляциям снимались исходные показатели АД.

Измерение АД производилось фотоплетиз-

мографическим методом с хвоста крысы с помощью монитора давления и компьютера Pentium с использованием оригинального пакета программ. В протокол вносились средние данные по 3 измерениям. Ежедневно раз в день с 8.00 до 9.00 в течение 21 дня исследуемые вещества вводились внутривенно. I группе – кардос (ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"»), в дозе 0,25 мл/100 г веса крысы, II группе – лозартан (Kozaar, "Merk Sharp & Dohme") в дозе 1 мг/100 г в том же объеме. Контрольной группе вводили физраствор по 0,25мл/100 г. Измерение АД проводилось: с 10.00 до 11.00, с 14.00 до 15.00, с 18.00 до 19.00 и еще в течение 5 дней после отмены исследуемых веществ.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в программе "Microsoft Excel".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения лозартана крысам линии SHR снижение АД отмечалось с первого дня, достигнув максимума на 3-5-й день (с $189,7 \pm 3,9$ снизилось до $143,3 \pm 3,85$), т. е. на 25 %, а затем на фоне постоянного введения препарата отмечалось незначительное повышение АД до 155-160 мм рт. ст. и удерживалось на этом уровне до конца наблюдения (рис. 1). На фоне лечения лозартаном максимальное снижение АД наблюдалось в утренние (до $141,1 \pm 8,3$) и вечерние часы (до $139,2 \pm 3,7$) на 4-6-й день (рис. 2, 4), а в обед отмечалось незначительное повышение АД (до $147,1 \pm 5,8$) (рис. 3). В последующем, начиная с 9-го дня, устанавливается на стабильном уровне на 22–25 % ниже исходного. При лечении лозартаном выраженное и значительное снижение АД наблюдалось в течение дня практически у всех

животных.

Кардос оказывает мягкое, но стабильное снижение АД в среднем на 10 % практически у всех животных. Гипотензивный эффект достигает максимального уровня на 9-й день (с $192,4 \pm 3,2$ до $174,59 \pm 4,39$). Затем АД на фоне продолжающегося приема препарата стало постепенно повышаться, к 16-му дню практически достигнув исходного уровня, а затем наблюдалась 2-я волна снижения АД в среднем на 5 % (см. рис. 1). Гипотензивный эффект после первого введения был незначительным (с $192,4 \pm 3,2$ снизилось до $178,5 \pm 7,5$). Наиболее отчетливое снижение АД отмечалось на 7–11-й день в утренние (до $168,4 \pm 6,1$) и вечерние часы (до $169,1 \pm 7,8$) (см. рис. 2, 4), в обед АД повышалось до 180 мм рт. ст. (рис. 3). При введении кардоса отмечалось снижение АД у 8 животных из 10, и лишь у 2 снижение АД было не отчетливым.

У контрольной группы крыс линии SHR снижение АД отмечалось только у одной крысы с исходным высоким уровнем АД. У остальных животных уровень АД колебался в течение всего срока наблюдения в пределах 185–195 мм рт. ст. и отмечалось незначительное снижение АД в утренние и вечерние часы (см. рис. 1–4).

После отмены препарата на первый день у крыс, ранее получавших лозартан, отмечался подъем АД (с 155 до 210 мм рт. ст.), и в последующие дни АД, постепенно возвращалось к исходному уровню, т. е. к тому АД, которое наблюдалось до лечения лозартаном. У крыс, получавших кардос, в первый день после отмены АД повысилось с 184 до 210 мм рт. ст., во второй день – до 216 мм рт. ст., и в последующим отмечалось снижение АД практически до исходного уровня (198 мм рт. ст.). У животных контрольной группы синдром отмены не отмечался (см. рис. 1).

АД, мм рт. ст.

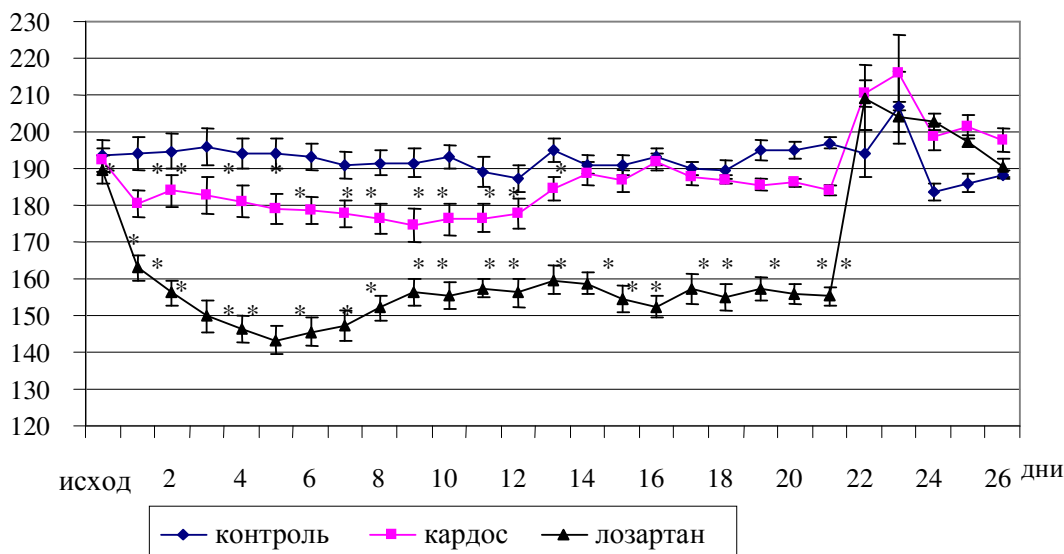


Рис. 1. Динамика средних показателей систолического АД у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших кардос и лозартран в течение 31 дня и после отмены препаратов: * – $p < 0,05$ достоверность изменения АД относительно исходного уровня



Рис. 2. Динамика показателей систолического АД у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших кардос и лозартан утром (10.00–11.00)

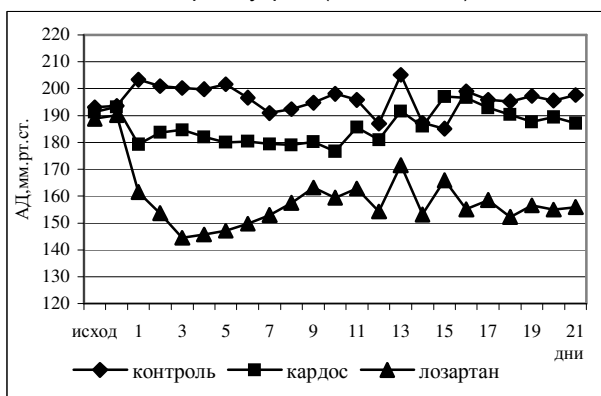


Рис. 3. Динамика показателей систолического АД у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших кардос и лозартан в обед (14.00–15.00)

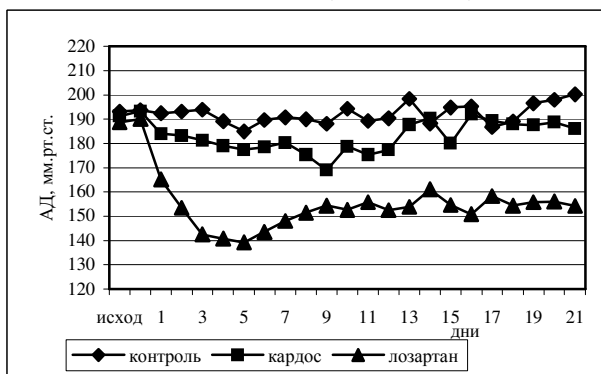


Рис. 4. Динамика показателей систолического АД у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших кардос и лозартан вечером (18.00–19.00)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в выборе антигипертензивной терапии отдается предпочтение средствам, специфически влияющим на одно из ключевых звеньев регуляции сосудистого тонуса – ренин-ангиотензиновую систему: ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II. В основе действия препаратов обеих групп лежит связывание соответствующих лигандов с молекулами-мишенями с целью ингибирования последних [2]. Лозартан является высокоэффективным антигипертензивным средством первого ряда, наряду с ингибиторами АПФ [3].

Выполненное исследование свидетельствует о том, что кардос, содержащий сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина II, оказывает мягкое, но статистически достоверное снижение АД у крыс со спонтанной гипертензией, но по антигипертензивной активности значительно уступает лозартану. Кардос и лозартан, снижая АД, не нарушают его дневные ритмы колебания. После отмены препаратов существует опасность синдрома рикошета. На основании полученных данных можно предполагать, что, оказывая антигипертензивное действие на "жесткой" модели артериальной гипертензии, кардос у больных с начальными формами этой патологии, с умеренным повышением АД может оказаться достаточно эффективным средством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. – М., 2002. – С. 35 с.
2. Маркель А.Л., Кудряшова Д.Р., Мартюшев А.В. и др. // Бюл. exper. биол. мед. – 2003. – Прил. – С. 66–68.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Стеценко Т.М. и др. // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 88.
4. Эпштейн О.И. // Бюл. exper. биол. мед. – 2003. – Прил. – С. 10–15.
5. Эпштейн О.И., Мартюшев А.В., Кудряшова Д.Р. и др. // Бюл. exper. биол. мед. – 2003. – Прил. – С. 71–74.