

УДК 615.224:542.542.978

НОВЫЙ КЛАСС СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ — ИНГИБИТОРЫ С-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II

Н. Г. Чепурина

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Разработка средств на основе сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам функций организма человека является перспективным направлением современной фармакологии. СМД антител к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина II (кардос) модулируют функциональную активность АТ₁-рецепторов ангиотензина II в различных органах и тканях. Результаты пилотных клинических исследований подтверждают полученные в эксперименте данные о том, что кардос обладает мягким гипотензивным действием, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает артериальную вазоконстрикцию при отсутствии какой-либо токсичности.

Ключевые слова: сверхмалые дозы антител, АТ₁-рецептор ангиотензина II, кардос, антагонисты рецептора ангиотензина II, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-II AT 1 RECEPTOR C-TERMINAL FRAGMENT AS A NEW CLASS OF CARDIOVASCULAR DRUGS

N. G. Chepurina

The drug development of anti-endogenic-regulator antibodies is a perspective modern pharmacology direction. Cardos as ultralow dose of antibodies to angiotensin-II AT₁ receptor C-terminal fragment modulates the receptor functional activity. Experimental investigations have shown mild antihypertensive activity of cardos which increases the physical exercise tolerance as well. Pilot clinical investigation results of the Cardos treatment have confirmed experimental data.

Key words: ultralow doses of antibodies, angiotensin-II-type-1-receptor antibodies, Cardos, arterial hypertension, chronic heart failure.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной проблемой государственных, медицинских и общественных организаций в индустриально развитых странах в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью среди населения. И в Российской Федерации, к сожалению, эти показатели за последние 10—15 лет только растут, причем с тенденцией к «омоложению» этой патологии. Если сравнивать исходы различных заболеваний, то становится очевидным: сердечно-сосудистые заболевания остаются «убийцей № 1», превосходя и онкологические заболевания, и болезни желудочно-кишечного тракта, и дыхательной системы [1, 2]. Все это заставляет современную медицину работать над разработкой новых подходов к диагностике и лечению этих заболеваний. В частности, речь идет о поиске новых классов соединений, способных, влияя на патогенез развития артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), останавливать прогрессирование заболевания, улучшать качество жизни, и, самое главное, — улучшать прогноз для этой категории пациентов.

Поиск эффективных, безопасных и, что немало важно, относительно недорогих средств привел к разработке нового класса препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в частности на АТ₁-рецептор ангиотензина II, — сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина II (кардос).

Под эгидой ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» в течение многих лет с использованием экспериментальных и клинических методов проводится исследование биологических свойств сверхмалых доз (СМД) антител к различным эндогенным регуляторам функций органов и систем. Показано наличие у СМД специфической активности, изучены особенности их действия, в том числе несколько ранее неизвестных феноменов [11, 13].

Технология приготовления сверхразбавленных растворов такова, что они подвергаются последовательному многократному разведению исходного вещества и внешнему воздействию (встряхивание, воздействие ультразвуком, электромагнитным полем). Очевидно, что именно такая технология потенцирования придает сред-

ствам в СМД биологическую активность. Физические механизмы потенцирования неизвестны. Принципиально, что потенцированные растворы обладают активностью как в молярных, так и в субмолярных (выходящих за пределы числа Авогадро) концентрациях [11, 15].

Специфичность эффектов СМД, установленная в многочисленных экспериментах, однозначно указывает, что в потенцированном растворе сохраняются специфические физико-химические свойства растворимого вещества. Очевидно, что носителем памяти об исходном веществе является измененная структура растворителя, то есть между молекулярными, атомарными, а возможно и другими частицами растворителя образуются новые связи. Разрешающие возможности современных физических методов не позволяют определить характер этих связей, а следовательно и тонкие механизмы реализации действия СМД *in vivo* и *in vitro*. Поэтому для изучения эффектов СМД целесообразно использовать доказательные экспериментальные и клинические методы, а для их осмысления — системные подходы [12, 14].

При введении в условиях патологического состояния антитела в СМД оказывают модифицирующее действие на соответствующий эндогенный регулятор, восстанавливая его активность и модулируя функционально сопряженные с ним процессы. Основанием для появления такой «формулы» послужил анализ данных экспериментальных исследований более чем 15 различных антител к регуляторным молекулам, а также клинических исследований 6 антителых препаратов.

Установлено, что терапия СМД носит щадящий характер, так как в организм вводится не вещество (средство), а его потенцированный раствор. Вследствие этого сокращается этап первичного метаболического «узнавания» и вступления внесенного средства в определенные взаимодействия. Экспериментально и клинически показано «быстродействие» веществ в СМД. К СМД даже таких веществ, как этанол и морфин, не формируется зависимость и толерантность; осложнения при клинических исследованиях СМД практически не наблюдаются.

Следующий позитивный момент заключается в том, что вещества в СМД в большинстве случаев по эффективности не уступают и даже превосходят современные синтетические препараты, при том что они использовались даже у больных с тяжелой и сочетанной патологией (проптерен-100, артрофоон, импаза и др.). И, наконец, показана возможность применения СМД (например, антител к интерферону- γ (ИФН- γ) для эффективной профилактики.

Следует более подробно остановиться на особенностях нового класса препаратов для лечения АГ и ХСН.

Согласно современным представлениям, тканевой АТ₁-рецептор ангиотензина II является белковой молекулой, содержащей 359 аминокислот и располагающейся на клеточной мембране органов-мишеней. Следует отметить, что именно тканевые ренин-ангио-

тензин-альдостероновые системы, локализующиеся в почках, мозге, сердце, кровеносных сосудах, служат для поддержания функции ткани при воздействии на нее локальных стрессов, и именно их длительная стимуляция приводит к процессам клеточной пролиферации и ремоделирования сердца и сосудов.

В настоящее время принято считать, что различные фрагменты рецептора несут разную «функциональную» нагрузку: внеклеточный фрагмент — связывание пептидных агонистов; трансмембранный компонент — связывание пептидных агонистов, трансдукция сигнала (на G-белки — быстрые эффекты ангиотензина), связывание пептидных антагонистов (включая используемые в клинической практике); внутриклеточный (С-концевой) фрагмент (пептид, соответствующий аминокислотным остаткам молекулы рецептора с 306 по 359) — трансдукция сигнала (фосфорилирование — долгосрочные эффекты ангиотензина), интернализация рецептора [5, 10].

Активным компонентом препарата «Кардос» являются антитела к С-концевому фрагменту АТ₁-рецептора ангиотензина II (СМД для перорального применения, смесь гомеопатических разведений С¹², С³⁰, С²⁰⁰).

На экспериментальном этапе исследования по изучению фармакологической активности было выявлено, что по выраженности гипотензивной активности кардос несколько уступает стандартному антагонисту АТ₁-рецептора ангиотензина II лозартану (10 % против 22 %), но обладает более мягким профилем снижения артериального давления. Помимо этого, кардос оказывал отрицательное хронотропное действие, что проявлялось в достоверном снижении частоты сердечных сокращений на фоне тахикардии и удлинении интервала RR на электрокардиограмме [8].

Немаловажным оказался и тот факт, что длительное применение кардоса в периоде становления АГ у животных оказывало профилактическое действие в отношении дальнейшего ее прогрессирования [6, 7].

Что касается кардиопротективных свойств кардоса, то в условиях экспериментальной изадриневой модели хронической сердечной недостаточности было установлено, что при его курсовом введении увеличивается толерантность к физической нагрузке (27,8 %, $p < 0,05$), ударный выброс и минутный объем крови (32,1, 22,9 %, $p < 0,05$, соответственно). На фоне введения кардоса также повышался сократительный резерв миокарда животных, отмечалось положительное влияние препарата на сердечный цикл. Кардиопротективные свойства кардоса были подтверждены данными морфологических исследований [8].

Клиническая часть исследований по изучению гипотензивного и кардиопротективного действия кардоса началась с изучения фармакодинамики и безопасности кардоса у здоровых добровольцев в острой фармакологической пробе. Ни в одной из групп добровольцев с различными режимами дозирования кардоса не было отмечено снижения АД [3].

Клиническое исследование по подбору оптимальной суточной дозы, режима дозирования кардоса у больных АГ позволило определить режим дозирования кардоса с целью достижения гипотензивного эффекта как 2 таблетки 3 раза в сут. [16].

В другом клиническом исследовании было показано, что использование кардоса в составе комбинированной терапии с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидным диуретиком (гипотиазидом) может привести к повышению эффективности лечения и может быть показано при неэффективности монотерапии. Кардос следует рекомендовать как препарат выбора при лечении АГ 1—2-й степени у больных с непереносимостью ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II [3].

В рандомизированном простом слепом плацебо-контролируемом исследовании проводилось изучение влияния кардоса в составе комбинированной терапии на клиническое состояние, процессы сердечно-сосудистого ремоделирования и переносимость физических нагрузок у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК). Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 30 человек. В дополнение к стандартной терапии ХСН, включающей ИАПФ эналаприл и β -блокатор бисопролол, пациенты первой группы получали кардос по 1 таблетке 3 раза в сут. (сублингвально). Пациенты второй группы принимали плацебо также по 1 таблетке 3 раза в сут. Не исключался прием нитратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, диуретиков, дигоксина, антиаритмиков (соталола, амиодарона). По истечении 6-месячного периода наблюдения было отмечено, что средний ФК ХСН в группе активного препарата с очень высокой степенью достоверности улучшился по сравнению как с исходным уровнем, так и с группой плацебо и составил $2,23 \pm 0,10$ ($D = -17,3\%$, $p = 0,0001$); в группе плацебо — $2,53 \pm 0,10$ ($D = -6,2$ от исходного значения, $p = 0,17$). В итоге исследуемые группы статистически достоверно отличались по ФК ХСН ($p < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в группе активного препарата значительно выросла и к окончанию периода наблюдения прирост составил $24,0\%$ ($p < 0,00001$), в то время как в другой группе прирост ФВ ЛЖ относительно исходного уровня составил лишь $6,3\%$ ($p > 0,05$). При выполнении теста 6-минутной ходьбы прирост показателей в группе пациентов, получавших кардос, составил $10,8\%$ ($p = 0,0001$). Напротив, в группе плацебо изменения были статистически недостоверными ($4,8\%$). Соответствующие изменения наблюдались и при анализе параметров тредмил-теста. В группе кардоса произошло значимое улучшение основных показателей: через 6 месяцев наблюдения максимальное потребление кислорода, метаболический эквивалент его потребления и время выполнения нагрузки достоверно увеличились на $11,6$ ($p = 0,02$), $11,6$ ($p = 0,02$) и $16,7\%$ ($p = 0,006$) соответственно. В контрольной группе ни один из показателей достоверно не изменился [9].

Практически во всех исследованиях экспериментального и клинического уровня отмечен высокий профиль безопасности кардоса, хороший уровень переносимости, отсутствие нежелательных явлений [3, 6, 7, 8, 9].

В настоящее время продолжают клинические исследования по более углубленному изучению фармакодинамических эффектов кардоса при АГ, ХСН, при наличии метаболического синдрома, исследование по определению эффективности и безопасности длительного применения кардоса при сочетании ХСН миокардиального происхождения и хронической почечной недостаточности у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

В последние годы накоплены факты, демонстрирующие «стабилизирующее» воздействие естественных антител на ряд известных регуляторных молекул. Возможно модулирующее влияние антител в потенцированной форме на активность естественных антител и определяет их «мягкое», «щадящее», сбалансированное терапевтическое воздействие. В любом случае, вне зависимости от взглядов на механизмы эффектов потенцированных антител, последние обладают специфической фармакологической активностью, сочетающейся с тонким регуляторным, адаптивным, по своей сути, воздействием на патологические процессы.

Все это делает применение технологии потенцирования на антителах, по всей видимости, наиболее перспективным вариантом использования СМД, поскольку позволяет модифицировать такую тонкую регуляторную систему как естественные антитела. Это открывает новые возможности в терапии патологических процессов разного характера и локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. — М., 2006. — 424 с.
2. Береговой Н. А., Панкова Т. М., Сорокина Н. С. и др. // Бюлл. СО РАМН. — 1999. — № 1. — С. 89—92.
3. Зернюкова Е. А. Сравнительная эффективность и фармакодинамика препарата на основе сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту AT_1 -рецептора ангиотензина II, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных гипертонической болезнью: автореф. дисс. ... кандидата мед. наук. — Волгоград, 2005. — 24 с.
4. Кисляк О. А. // Фарматека. — 2005. — № 20. — С. 28—32.
5. Кульберг А. Я. Биохимия мембран. Книга 4. Рецепторы клеточных мембран. — М., 1987. — С. 22—27.
6. Маркель А. Л., Кудряшова Д. Р., Мартюшев А. В. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2003 (Прил.) — С. 66—68.
7. Маркель А. Л., Мартюшев-Поклад А. В., Кудряшова Д. Р. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 2; 3 (Прил.). — С. 202.
8. Названова А. В. Экспериментальное обоснование применения кардоса для лечения гипертонической бо-

лезни и хронической сердечной недостаточности: автореф. дисс. ... кандидата мед. наук. — Волгоград, 2005. — 24 с.

9. Петров В. И., Иваненко В. В., Давыдова Н. А. и др. // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 4 (42). — С. 175—177.

10. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы. — М., 1999. — 640 с.

11. Эпштейн О. И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: автореф. дисс. ... доктора мед. наук. — Томск, 2003. — 50 с.

12. Эпштейн О. И. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2002 (Прил. 4). — С. 8—14.

13. Эпштейн О. И. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2003 (Прил.). — С. 10—15.

14. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. — М., 2005. — 224 с.

15. Эпштейн О. И., Мартюшев А. В., Кудряшова Д. Р. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2003 (Прил.). — С. 71—74.

16. Nedogoda S., Petrov B., Epstein O., et al. // Circulation. — 2008. — P. 147.