

УДК 616.12-008.46:616.61-008.64:615.015.32

ПРИМЕНЕНИЕ КАРДОСА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

В. И. Петров, Н. Г. Чепурина, М. А. Кретов, Б. Е. Толкачёв

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ ВолГМУ; Волгоградский областной уронефрологический центр

Обнаружено положительное влияние сверхмалых доз (СМД) антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, находящихся на программном гемодиализе (ПГД). Добавление кардоса к стандартной терапии ХСН сопровождалось улучшением показателей релаксации ЛЖ, качества жизни пациентов, уменьшением тяжести клинических проявлений.

Ключевые слова: сверхмалые дозы антител, кардос, валсартан, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, хроническая болезнь почек 5-й стадии, программный гемодиализ.

CARDOS IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

V. I. Petrov, N. G. Chepurina, M. A. Kretov, B. E. Tolkachev

Abstract. We revealed a positive influence of ultralow doses of antibodies (ULD) to C-ended fragment of receptor type 1 of the angiotension II on the course of chronic heart failure (CHF) due to diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5, who were on program hemodialysis (PHD). Inclusion of Cardos into standard therapy of CHF has yielded signs of improved relaxation indicators of the left ventricle; the patients' life quality improved as well; the severity of clinical presentations reduced

Key words: ultralow doses of antibodies, cardos, valsartan, chronic heart failure, diastolic disfunction of the left ventricle, chronic kidney disease stage 5.

Отдельной и очень значительной проблемой у больных, находящихся на ПГД, является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). В той или иной степени сердечная недостаточность присутствует у всех больных, получающих диализное лечение [7]. Наличие ХСН на старте заместительной почечной терапии увеличивает риск смерти на 93 % независимо от возраста, наличия ишемической болезни сердца и сахарного диабета [9]. Причем у 20–40 % больных с клинически выраженной ХСН систолическая функция сохранена и развитие сердечной недостаточности связано с диастолической дисфункцией [1, 12]. Исследования, касающиеся диастолической дисфункции у больных с хронической болезнью почек (ХБП), немногочисленны. В то же время высокая частота диастолической дисфункции у данной категории пациентов ожидается, так как одной из основных причин ее развития является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [11], нарушение хотя бы одного диастолического параметра было обнаружено более чем у 80 % больных с ГЛЖ [13]. В исследовании, проведенном А. П. Ильиным и В. Ф. Богоявленским, у 47 больных, находящихся на ПГД, диастолическая дисфункция обнаружена у 45 пациентов, причем у 25 из них она сочеталась с сис-

толической дисфункцией [3].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) – новая группа лекарственных препаратов, применение которой считается перспективным при лечении ХСН. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании VAL-HeFT показано, что добавление валсартана (диован, Новартис) к стандартной терапии ХСН приводило к уменьшению общего числа случаев смерти и других неблагоприятных исходов в среднем на 13,3 % ($p < 0,009$), а необходимость в госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности уменьшилась на 27,5 % ($p < 0,009$) [5]. Более того, ретроспективный анализ показал, что по способности улучшать прогноз у больных ХСН диован существенно превосходит не только другие БРА II, но и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5, 6]. С другой стороны, ряд побочных эффектов диована (повышение концентрации креатинина, азота мочевины, калия сыворотки крови), а также высокая стоимость ограничивают его применение у пациентов с ХБП 5-й стадии.

В этой связи представляется перспективной разработка другого класса препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ХБП

5-й стадии и не обладающих побочными эффектами, свойственными ИАПФ и БРА II. В частности, молекулярной мишенью сверхмалых доз (СМД) антител к С-концевому фрагменту АТ1 рецептора ангиотензина II (кардос, ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"») является рецептор, опосредующий ключевые эффекты одного из важнейших нейrogормонов, значимых для патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ХСН [8]. Известно, что внутриклеточный С-концевой фрагмент рецептора ангиотензина II обеспечивает долгосрочные эффекты ангиотензина II (то есть долгосрочную регуляцию сосудистого тонуса, процессы ремоделирования сосудистой стенки). Поэтому модификация его деятельности под влиянием длительного приема СМД антител к С-концевому фрагменту рецептора ангиотензина II и, как следствие, инактивация РААС может значимо повлиять на процессы прогрессирования ХСН. В экспериментальных работах и в плотных клинических исследованиях были выявлены положительные эффекты этого препарата при ХСН, определены его терапевтические дозы, исследована токсичность и получены первые результаты, доказывающие его безопасность.

В частности, результаты трехмесячного плацебо-контролируемого исследования кардоса в комплексной терапии больных с ХСН с нормальной почечной функцией достоверно свидетельствовали об увеличении доли пациентов, у которых значительно улучшилось клиническое состояние (произошел переход в более легкой функциональный класс ХСН – ФК ХСН), повышении толерантности к физической нагрузке, улучшении систолической функции левого желудочка, благоприятном влиянии на течение и прогноз заболевания [4]. В другом плацебо-контролируемом исследовании показано, что включение кардоса в комбинированную терапию ХСН улучшает локальную сократимость, морфо-функциональные параметры, замедляя процесс ремоделирования [2]. К сожалению, подобные исследования, касающиеся оценки эффективности кардоса у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих стандартную фармакотерапию ХСН, отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клиническую эффективность терапии кардосом в составе комплексной терапии ХСН вследствие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на ПГД в условиях реальной клинической практики в сравнении с диованом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 пациентов с ХСН I-II ФК (по классификации NYHA) и ХБП 5-й стадии на ПГД в возрасте от 22 до 59 лет (в среднем $47,5 \pm 10,8$ года), рандомизированных на 3 равные группы. Причинами ХБП были: хронический гломерулонефрит (66,7 %), сахарный диабет I-II типов (13,3 %), хронический пиелонефрит

(6,7 %), взрослый тип поликистоза почек (6,7 %) и по 3,3 % приходилось на болезнь Бехтерева и хронический туболоинтерстициальный нефрит. Все участники исследования получали стандартную терапию ХСН, которая проводилась до начала исследования и в течение всего исследования, с обязательным присутствием ИАПФ. Стандартная терапия ХСН включала: ИАПФ (преимущественно эналаприл и лизиноприл в средней дозе 20 мг/день), β -адреноблокаторы (в основном метопролол и бисопролол в средних дозах 50 и 5 мг/день, соответственно), блокаторы кальциевых каналов (преимущественно, амлодипин и верапамил в дозах 10 и 240 мг/день соответственно). В первую группу вошли 5 мужчин и 5 женщин в возрасте в среднем $45,3 \pm 12$ года, стаж артериальной гипертензии (АГ) и ХСН составил $78,3 \pm 59,9$ и $42,3 \pm 40,9$ месяцев соответственно, основные показатели адекватности гемодиализа: однопуловый КТ/V (spKT/V)= $1,3 \pm 0,2$, степень снижения азота мочевины (URR)= $0,7 \pm 0,1$. Каждый пациент, помимо стандартной терапии ХСН, получал лечение кардосом в дозе 2 таблетки 3 раза/день в течение 3 месяцев с начала исследования. Во вторую группу вошли 6 мужчин и 4 женщины в возрасте в среднем $51,6 \pm 6,3$ года, стаж АГ и ХСН – $84,3 \pm 80,2$ и $39,8 \pm 38,3$ месяцев соответственно, spKT/V= $1,4 \pm 0,4$, URR= $0,6 \pm 0,1$. Кроме стандартной терапии ХСН, пациенты данной группы получали трехмесячную терапию диованом в дозе 80 мг/день. И, наконец, в третьей группе состояло 5 мужчин и 5 женщин. Их средний возраст был $45,5 \pm 12,7$ лет, длительность АГ и ХСН – $83,2 \pm 38,3$ и $42,2 \pm 32,3$ месяцев соответственно, spKT/V= $1,3 \pm 0,1$, URR= $0,7 \pm 0,2$. Каждый пациент третьей группы наряду со стандартной фармакотерапией ХСН, получал лечение сочетанием кардоса и диована в тех же дозах.

Диагностику ХБП производили в соответствии с рекомендациями Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation) 2002 г. На VI съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2005) концепция ХБП была принята и рекомендована для применения в России. Уровень клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр, 2006 г.). ФК ХСН устанавливали в соответствии с классификацией ОССН 2002 г. При диагностике и оценке АГ придерживались рекомендаций ВНОК 2004 г. (2-й пересмотр). В исследование включались взрослые пациенты обоего пола в возрасте от 16 до 65 лет с ХБП 5-й стадии, находящиеся на ПГД, с ХСН I-II ФК вследствие диастолической дисфункции ЛЖ, нефрогенной АГ 1–2 степени (АД в пределах 120–179/70–99 мм рт. ст.), подписавшие Информированное согласие. Каждый исследу-

(24)

дурый имел нормальную систолическую функцию ЛЖ и до включения в исследование и в течение всего исследования получал стандартную терапию АГ и ХСН, обязательно включающую ИАПФ.

В качестве нагрузочного теста с целью оценки функционального статуса больных использовали тест с шестиминутной ходьбой. Кроме того, состояние больных оценивали по Шкале оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС), модифицированной В.Ю. Мареевым в 2000 г. Качество жизни больных с ХСН оценивалось с помощью специализированного Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" (MLHFQ). Также применяли Канзасский опросник качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), Визуально-аналоговую шкалу. Эхокардиографию и доплерокардиографию выполняли на аппарате "Aloka SSD-5000" в М-режиме импульсным датчиком с частотой 3,5 МГц. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ. Рассчитывали объем ЛЖ в систолу (КСО) и в диастолу (КДО), ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОС), фракцию выброса (ФВ), фракцию сокращения (ФС), сердечный индекс (СИ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ<45 %. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин. Типы геометрии левого желудочка выделяли на основании классификации А. Ganaui в зависимости от величины ИММЛЖ и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС). Нормальной геометрией ЛЖ считали ОТС<0,45 при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС≥0,45 и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ диагностировали при ОТС≥0,45 и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС<0,45 и увеличенном ИММЛЖ. Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью доплерокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А, см/с), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического потока (DT, мс).

Результаты обработаны статистически с применением параметрического критерия Стьюдента (t) и непараметрических критериев: критерия зна-

ков (Z), парного критерия Вилкоксона для двух сопряженных совокупностей (T) и критерия Уайта (K). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлены существенные изменения ММЛЖ: во всех трех группах отмечено достоверное ее снижение ($p<0,05$). Снижение оказалось значительно больше во второй и третьей группах, что мы связываем с более выраженным гипотензивным эффектом диована по сравнению с кардосом. Следует отметить, что доза рекомбинантного человеческого эритропоэтина, применяемого у всех пациентов с ХБП 5-й стадии для коррекции анемии, который сам по себе способен вызвать регресс ГЛЖ [10], не изменялась на протяжении всего исследования и в течение 2 недель до его начала.

Наиболее распространенным типом диастолической дисфункции у лиц, включенных в исследование, был тип замедленной релаксации. В результате анализа динамики параметров диастолической функции ЛЖ во всех трех группах отмечено увеличение отношения Е/А, причем в группе пациентов, получающих кардос, увеличение достоверно ($p<0,05$). Также во всех группах отмечено достоверное укорочение IVRT, наиболее выраженное в третьей группе ($p<0,01$), и недостоверное укорочение DT, максимальное в первой группе, что указывает на улучшение релаксации ЛЖ.

Продemonстрировано положительное влияние кардоса, диована и их комбинации на повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение функционального статуса пациентов в ходе выполнения теста с шестиминутной ходьбой. Так, во всех трех группах отмечалось достоверное увеличение количества пройденных метров за 6 минут ($p<0,01$), наиболее выраженное во второй группе.

Уменьшилась и тяжесть клинических проявлений при исследовании по Шкале оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС): в трех группах продемонстрировано достоверное снижение (максимальное в первой группе) среднего количества набранных баллов ($p<0,01$), сопровождающееся переходом в более легкий ФК ХСН.

Анализ данных, полученных при заполнении Миннесотского и Канзасского опросников, свидетельствовал об улучшении качества жизни пациентов всех трех групп, проявлявшемся снижением среднего количества набранных баллов. Правда, достоверным оказалось только уменьшение количества баллов, набранных по Миннесотскому опроснику в первой и третьей группах ($p<0,05$). Также однонаправленно изменялось и количество баллов, набранных по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), однако достоверное снижение депрессивных и тревожных проявлений продемонстрировано только в группе пациентов, получающих кардос ($p<0,05$). И, наконец, улучши-

лось качество жизни пациентов в первой и третьей группах при анализе индекса здоровья, определенно по Визуально-аналоговой шкале, причем достоверно – только в третьей группе (табл. 3).

Таблица 1

Показатели эхокардиографии и доплерэхокардиографии у больных, включенных в исследование за 3 месяца исследования

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 месяца после начала исследования	Изменение параметра за 3 месяца исследования, %
ММЛЖ, г	Первая	153,7±15,0	138,3±13,0	-10,0*
	Вторая	171,1±15,4	148,7±12,5	-13,9*
	Третья	173,5±14,5	149,3±4,8	-13,9*
Отношение Е/А	Первая	1,1±0,1	1,6±0,1	45,5*
	Вторая	1,3±0,2	1,5±0,1	15,4
	Третья	1,2±0,1	1,1±0,1	8,3
Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, мс	Первая	193,0±23,5	149,1±5,9	-22,7
	Вторая	172,1±22,3	158,6±16,6	-7,8
	Третья	167,4±20,4	142,2±6,8	-15,1
Время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс	Первая	190,7±18,8	132,6±12,6	-30,5*
	Вторая	148,1±11	117,5±6	-20,7*
	Третья	195,7±23,4	125,2±6,6	-36,0**

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2

Данные теста шестиминутной ходьбы и количество набранных баллов по ШОКС

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 месяца после начала исследования	Изменение параметра за 3 месяца исследования, %
Шкала оценки клинического состояния (по Марееву), баллы	Первая	3,3±0,2	1,6±0,3	-51,5**
	Вторая	3,7±0,3	1,9±0,3	-48,6**
	Третья	3,4±0,2	1,9±0,3	-44,1**
Тест 6-минутной ходьбы, м	Первая	466,7±17,8	508,5±18,6	9,0**
	Вторая	437,2±20,2	496,4±21,2	13,5**
	Третья	451,1±16,8	485,2±15,8	7,6**

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3

Качество жизни больных с ХСН, определенное с помощью специализированного Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" MLHFQ, Канзасского опросника качества жизни, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), Визуально-аналоговой шкалы, в баллах

Показатель	Группы	Значение параметра до исследования	Значение параметра через 3 мес. после начала исследования	Изменение параметра за 3 мес. исследования, %
По Миннесотскому опроснику качества жизни	Первая	34,1±6,9	20,4±4	-40,2*
	Вторая	41,2±8,8	35,3±10	-14,3
	Третья	41,7±9,4	28,6±5,3	-31,4*
По Канзасскому опроснику качества жизни	Первая	62,1±7,3	50,1±2,9	-19,3
	Вторая	69,9±7,9	65,6±8,4	-6,2
	Третья	75,5±9,4	63,7±5,7	-15,6
По госпитальной шкале тревоги и депрессии	Первая	11,9±1,8	8,0±1,4	-32,8*
	Вторая	13,8±2,4	12,4±3,1	-10,1
	Третья	14,4±2,3	12,7±1,9	-11,8
По визуально-аналоговой шкале	Первая	56,0±7,7	70,0±4,7	25,0
	Вторая	58,0±6,4	56,0±7,4	-3,4

	Третья	55,0±5,0	65,0±5,0	18,2*
--	--------	----------	----------	-------

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Анализ изучаемых групп по критерию Уайта через 3 месяца после начала исследования выявил достоверные различия между ними только по 2 параметрам: Е/А – соотношению скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий между первой и третьей и второй и третьей группами ($p < 0,05$); количеству набранных баллов по ВАШ между второй и третьей группами ($p < 0,05$). Следует отметить, что существенных различий по указанным параметрам между группами на момент рандомизации не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты трехмесячного исследования клинической эффективности терапии кардосом в составе комплексной терапии ХСН у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на программном гемодиализе в условиях реальной клинической практики в сравнении с валсартаном, позволяют сделать следующие выводы:

1. Улучшение клинического состояния у пациентов, получавших кардос, сопровождалось существенным улучшением диастолической функции ЛЖ.

2. Добавление препарата кардос в комплексную терапию позволило повысить эффективность лечения, что проявилось в увеличении доли пациентов, у которых значительно улучшилось клиническое состояние (произошел переход в более легкий ФК ХСН), повышении толерантности пациентов к физическим нагрузкам, улучшении качества жизни.

3. По эффективности кардос по крайней мере не уступает, а по ряду параметров (способности улучшать диастолическую релаксацию ЛЖ, качество жизни, уменьшать тревожные и депрес-

сивные проявления) превосходит диован.

4. Полученные данные делают целесообразным дальнейшее изучение эффективности кардоса в терапии ХСН вследствие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на ПГД, в качестве альтернативы ИАПФ и БРА II.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 1. – С. 40–44.
2. Давыдова Н. А., Иваненко В. В., Рязанцева Н. В. и др. // Клинические исследования лекарственных средств: Матер. V международн. конф. – М., 2005. – С. 63–64.
3. Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Газизов Р. М. и др. // Нефрология и диализ. – 2001. – № 3. – С. 365–369.
4. Иваненко В. В., Давыдова Н. А., Рязанцева Н. В. и др. // I Общерос. съезд. V Ежегодная конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2004.
5. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А. // Практическая кардиология. – М., 2004. – С. 210–212.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М.: Литера, 2004. – С. 73.
7. Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 312.
8. Эпштейн О. И., Мартюшев А. В., Кудряшев Д. Р. и др. // Бюл. экспер. биол. мед. – 2003. – Прил. – С. 71–74.
9. Harnett J. D., Foley R. N., Kent G. M., et al. // Kidney Int. – 2001. – Vol. 47. – P. 884–890.
10. Radermacher J., Koch K. M. // Clin. Nephrol. – 2002. – Vol. 44. – P. 56–60.
11. Smiseth O. A. // Can. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 17. – P. 1167–1176.
12. Thomas J. T., Kelly R. F., Thomas S. J., et al. // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 112. – P. 437–445.
13. Wachtell K., Smith G., Gerdts E., et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 85. – P. 466–472.