

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

СОВРЕМЕННЫЕ МИШЕНИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЧАСТЬ 1

В.В. Попов^{1*}, Н.А. Буланова², Г.Г. Иванов²

¹ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги». 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1

В.В. Попов^{1*}, Н.А. Буланова², Г.Г. Иванов²

¹ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги». 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых и развивающихся странах мира. Несмотря на прогресс в лечении данного заболевания, количество пациентов с неконтролируемой и резистентной формой АГ растёт. Остаются крайние актуальными проблемы неэффективности фармакотерапии и недостаточной приверженности пациентов лечению. В связи с этим продолжают поиски новых препаратов и подходов к лечению АГ. Самые эффективные на сегодняшний день и, возможно, в будущем – лекарственные препараты, относящиеся к классу веществ, которые ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Новыми мишенями для гипотензивной терапии являются ангиотензиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, эндотелиновые рецепторы, (про)рениновые рецепторы, вакцины против компонентов РААС. Данная статья посвящена новым средствам и подходам антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивные препараты, фармакологические мишени, клинические исследования.

РФК 2012;8(1):88-94

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1.

V.V. Popov^{1*}, N.A. Bulanov², G.G. Ivanov²

¹ Research Clinical Center of JSC "Russian Railways". Chasovaya ul. 20, Moscow, 125315 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Arterial hypertension (HT) takes leading position in the structure of morbidity and mortality among the cardiovascular diseases in the economically developed and developing countries of the world. Despite progress in treatment of this disease, a number of people with uncontrolled or resistant HT increases. There is a problem of inefficiency of therapy or lack of patients' adherence to treatment. Therefore, search for new approaches to treatment of HT continues. Current most effective agents for blood pressure control, and possible future antihypertensive agents, are related to groups of agents, which inhibit renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Novel targets for antihypertensive therapy could include the angiotensin II type 2 and type 1 receptor, neutral endopeptidase, aldosterone synthase, renalase, endothelin receptors, (pro)renin receptors, vaccine against RAAS components. Development of novel agents and approaches to HT therapy is discussed.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, pharmacological targets, clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):88-94

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vpopov@css-rzd.ru

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих в экономически развитых странах мира ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения, наиболее часто встречается артериальная гипертензия (АГ). Прогнозируется, что к 2022 г. АГ будут страдать 1,56 млрд пациентов в экономически развитых и развивающихся странах. Несмотря на прогресс в лечении данного заболевания, растёт число лиц с неконтролируемой или резистентной АГ, существует проблема низкой комплаентности (приверженности пациентов лечению). Актуальными задачами антигипертензивной терапии в настоящее время являются лече-

ние резистентных форм АГ, улучшение контроля уровня артериального давления (АД) и комплаентности, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (в том числе защита органов-мишеней), уменьшение структурных, функциональных и метаболических нарушений, ассоциированных с АГ [1-6].

В связи с этим продолжают поиск новых мишеней антигипертензивной терапии, разработка новых лекарственных средств, комбинаций лекарственных веществ с новыми свойствами, а также поиск новых молекул, которые отвечали бы основным требованиям к идеальному гипотензивному препарату (табл. 1) [7].

В связи с особой ролью в патогенезе АГ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), данная система всё также остаётся важнейшей мишенью для разработки новых гипотензивных средств (рис. 1) [8].

Агонисты АТ₂-рецепторов

Фармакологическое воздействие на РААС до недавнего времени сводилось к устранению патологиче-

Сведения об авторах:

Попов Владимир Васильевич - д.м.н., зав. лабораторией профессиональной клинической фармакологии Научного клинического центра ОАО "РЖД"

Буланова Наталия Александровна - к.м.н., в.н.с. отдела кардиологии Научно-исследовательского центра, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Иванов Геннадий Георгиевич - д.м.н., профессор, заведующий тем же отделом

Таблица 1. Основные требования к идеальному антигипертензивному препарату

Эффективное снижение АД
Высокая эффективность в качестве монотерапии (Фиксированная комбинация может упростить режим приема препаратов и повысить приверженность больного лечению, но может затруднить определение, каким препаратом вызваны побочные эффекты)
Относительно быстрое наступление эффекта
Эффективность в контроле целевых уровней АД на протяжении 24 ч, и особенно в утренние часы
Хорошая переносимость препарата и безопасность применения (Идеальное гипотензивное лекарственное средство должно хорошо переноситься и по профилю безопасности должно быть близким к плацебо, желательно не взаимодействуя с другими лекарственными препаратами)
Способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и защита органов-мишеней

ских эффектов ангиотензина (АТ) II, что достигалось либо с помощью угнетения синтеза АТ II путём ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а также ренина; либо специфической блокадой АТ₁-рецепторов ангиотензина II. АТ₂-, АТ₃-, АТ₄-рецепторы изучены гораздо меньше (рис. 1).

Исследования последних лет показали, что кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные

АТ₂-рецепторами, противоположны таковым у АТ₁-рецепторов. Стимуляция АТ₂-рецепторов сопровождается вазодилатацией, высвобождением оксида азота, ингибированием клеточного роста, в том числе подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, торможением гипертрофии кардиомиоцитов, натрийуретическим действием [9].

В 2004 г. А. Hallberg и М. Alterman из университета Упсала (Швеция) представили результаты исследования первого селективного неферментного агониста АТ₂-рецепторов (Compound 21, Vicore Pharma, Швеция) [10]. У животных с экспериментальной гипертензией после введения агониста АТ₂-рецепторов Compound 21 (Вещество 21) наблюдалось стабильное снижение АД.

В нескольких исследованиях in vitro и in vivo были сделаны следующие выводы — дефицит АТ₂-рецепторов увеличивает раннюю постинфарктную дилатацию левого желудочка (ЛЖ) и ведёт к прогрессированию сердечной недостаточности (СН). Введение Compound 21 после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) способствует сохранению функции ЛЖ и улучшает его систолическую и диастолическую функцию [11-13].

Полученные результаты открывают перспективы клинических исследований Compound 21 для лечения не только АГ, но и других сердечно-сосудистых заболеваний.

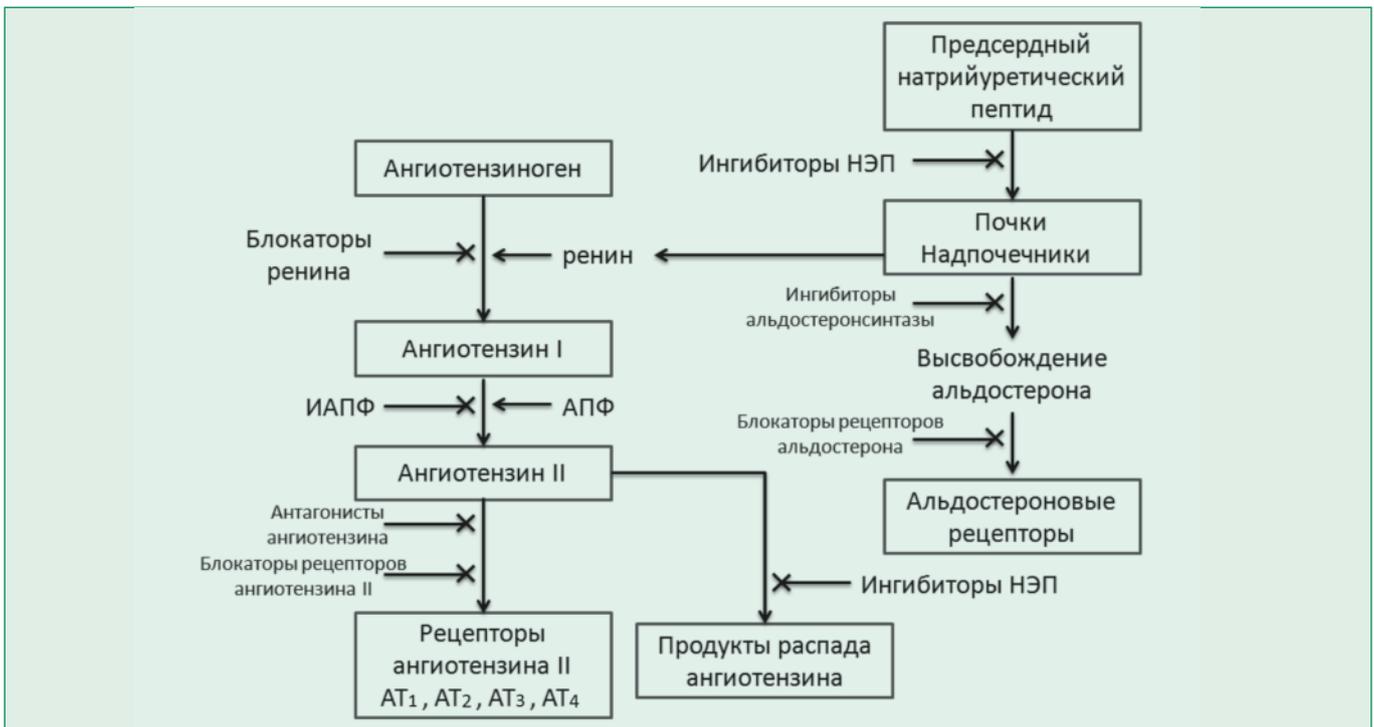


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система и точки приложения ингибиторов ренина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов ангиотензина, блокаторов альдостероновых рецепторов, ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), ингибиторов альдостеронсинтазы

фективно снижал АД у крыс с АГ и гиперинсулинемией (модель метаболического синдрома) [16]. SB217242 у животных замедлял развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, ремоделирование и в конечном итоге повышал выживаемость, замедляя прогрессирование СН [17].

В клиническом исследовании HEAT-2 (Hypertension Endothelin Antagonist Treatment 2) дарусентан Gilead Sciences Inc (США) получали 392 пациента с АГ лёгкой степени тяжести. В течение 6 нед терапии дарусентаном в дозах 10, 30 и 100 мг было установлено достоверное снижение АД по сравнению с группой плацебо. В дозе 100 мг/сут препарат обладал достаточной гипотензивной эффективностью: среднее снижение САД составило 11,3 мм рт.ст.; ДАД – 8,3 мм рт.ст. В группе активного лечения чаще регистрировались нежелательные явления, такие как головная боль, реже – периферические отёки и гиперемия лица [18].

Клиническая эффективность дарусентана была подтверждена также в исследованиях HEAT-HTN (Hypertension Endothelin Agonist Treatment study) и DAR 211 [19,20].

В 2009 г. были опубликованы результаты клинического исследования III фазы DAR-311 (DORADO) по оценке эффективности препарата дарусентан у пациентов с резистентной АГ, получающих стандартную антигипертензивную терапию тремя и более препаратами, один из которых – диуретик. Были включены 379 пациентов, которые принимали дарусентан в трёх различных дозировках или плацебо. Длительность терапии составила 14 нед. В группе больных, получавших дарусентан, показано достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с группой плацебо. Однако этот гипотензивный эффект сопровождался задержкой натрия и жидкости, что требовало увеличения дозы диуретика [21].

DAR-312 (DORADO-AC), клиническое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность дарусентана в различных дозах (подбор оптимальной дозы 50, 100 или 300 мг один раз/день) у больных с резистентной АГ. К сожалению, данное клиническое исследование не подтвердило эффективности дарусентана у больных с резистентной АГ. В связи с этим компания-разработчик недавно выпустила пресс-релиз, указав, что компания решила прекратить программы исследований дарусентана при резистентной АГ.

Блокаторы ЭТ-рецепторов потенциально являются высокоэффективными препаратами. Однако широкое применение представителей этого класса лекарственных средств ограничено из-за недостаточно хорошей переносимости. Кроме того, до настоящего времени не ясно, способны ли препараты этой группы улучшать прогноз у пациентов с АГ. Возможно потенцирование гипотензивного эффекта при комбинации антагонистов ЭТ и ингибиторов АПФ. В настоящее время един-

ственным обоснованным показанием к применению данной группы препаратов является лёгочная гипертензия. Результаты новых клинических исследований должны дать ответ на вопрос, найдут ли блокаторы ЭТ-рецепторов широкое практическое применение в лечении АГ [22,23].

Антагонисты альдостерона и ренина Антагонисты рецепторов альдостерона

Блокаторы рецепторов альдостерона, в частности спиронолактон, применяются в клинической практике в течение нескольких десятилетий. В каскаде РААС АТ II стимулирует секрецию альдостерона, что обуславливает необходимость блокирования данной мишени для снижения АД (рис. 1). Было доказано, что спиронолактон снижает не только АД, но и смертность у больных с тяжёлой СН в комбинации с базисными препаратами (включая ИАПФ, петлевые диуретики и дигоксин) [24].

В то же время, хорошо известны и недостатки спиронолактона: слабая селективность к минералокортикоидным рецепторам (МКР) и высокое сродство с рецепторами прогестерона и андрогенов, ведущее к гормонозависимым нежелательным эффектам, таким как снижение либидо, нарушение менструального цикла, импотенция, гинекомастия.

Компанией Pfizer (США) был разработан и зарегистрирован селективный антагонист рецепторов альдостерона эплеренон (Инспра) (табл. 3).

Частота нежелательных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает таковую при приёме плацебо. Сравнительные исследования эплеренона и спиронолактона показали, что у эплеренона меньше гормонозависимых побочных эффектов, хотя некоторые авторы отмечают примерно одинаковую частоту возникновения гиперкалиемии [25].

В клинических исследованиях было показано, что эплеренон по клинической эффективности в лечении АГ не уступает амлодипину, эналаприлу и лозартану [26-28]. К тому же, эплеренон в комбинации с препаратами стандартной терапии у больных с АГ, осложнённой СН, наряду со снижением АД достоверно увеличивал выживаемость [29]. Препарат замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии ЛЖ, особенно в комбинации с ИАПФ, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, обладает антифибротическим и органопротекторным действием, снижает риск инсультов, уменьшает мерулярный фиброз.

Однако из-за высокого риска развития гиперкалиемии существенным ограничением использования препарата являются противопоказания применения у больных АГ в комбинации с сопутствующим сахарным диабетом (СД) II типа с микроальбуминурией или повышением уровня креатинина в сыворотке >2 мг/дл (или >177 мкмоль/л) у мужчин или 1,8 мг/дл (или

>159 мкмоль/л) у женщин, а также с исходно повышенным уровнем калия в сыворотке.

Гипотензивные и органопротективные свойства эплеренона обуславливают возможность его использования в качестве дополнения к базовой терапии, особенно у больных, перенёсших ИМ.

Ингибиторы синтеза альдостерона

Наряду с блокадой рецепторов альдостерона ещё одной мишенью фармакотерапии является ингибирование его синтеза (рис. 1). На стадии экспериментального изучения находится новый класс препаратов — ингибиторы альдостерон-синтазы. Ожидается, что данные лекарственные средства будут блокировать тканевый эффект альдостерона и обладать гипотензивным действием. В настоящее время существует несколько исследуемых субстанций с таким механизмом действия (табл. 3).

В недавно завершённом международном многоцентровом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании по оценке эффективности и безопасности ингибитора альдостерон-синтазы LCI699, разработанного Novartis (Швейцария) установлено, что LCI699 в сравнении с плацебо достоверно снижал как САД, так и ДАД.

Таблица 3. Вещества, которые влияют на альдостерон и ренин

Вещество (название фирмы)	Механизм действия	Компания-разработчик
Эплеренон (Инспра®)	Блокатор альдостероновых рецепторов	Pfizer
Алискирен (Тектурна®, Расилез®)	Ингибитор ренина	Novartis and Speedel Pharmaceuticals
SPP635	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP676	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP1148	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP1234	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
LCI699	Ингибитор синтеза альдостерона	Novartis AG
SPP2745	Ингибитор синтеза альдостерона	Speedel Pharmaceuticals
FAD286	Ингибитор синтеза альдостерона	Novartis AG
VTP2799	Ингибитор ренина	Vitae Pharmaceuticals

В пилотном исследовании по оценке гемодинамических и гормональных эффектов, а также безопасности и переносимости LCI699 у больных с первичным гиперальдостеронизмом были показаны достоверное угнетение синтеза альдостерона, устранение гипокалиемии и небольшое снижение АД. Общее количество нежелательных явлений в группе активного лечения LCI699 было ниже и сравнимо с группой эплеренона и плацебо. Преходящая гиперкалиемия наблюдалась у 3-5% пациентов, получавших эплеренон и на фоне наивысших доз LCI699.

В настоящее время продолжают международные клинические исследования II фазы по оценке эффекта LCI699 на уровень кортизола у больных АГ и по оценке эффективности и безопасности LCI699 в лечении резистентной АГ. Препаратами сравнения являются плацебо и эплеренон [30-32].

FAD 286 (Novartis, Швейцария) в эксперименте показал способность ингибировать альдостерон-синтазу. Установлено положительное влияние терапии FAD 286 на снижение уровня АД и органы-мишени [33,34].

SPP 2745 разработанный Speedel Pharmaceuticals; (Швейцария) находится на этапе доклинических исследований; был создан как ингибитор синтеза альдостерона, обладающий как гипотензивным, так и органопротекторным свойствами [35].

С клинической точки зрения, ингибиторы синтеза альдостерона не должны уступать по гипотензивным свойствам антагонистам рецепторов альдостерона (эплеренону и спиронолактону), иметь лучший профиль безопасности и переносимости.

Прямые ингибиторы ренина

Ренин занимает важное место в каскаде РААС и является логичной мишенью для фармакотерапии (рис. 1). По различным причинам идея ингибирования ренина уступила концепции блокады АПФ, так как при синтезе первых прямых ингибиторов ренина исследователи столкнулись с рядом трудностей. Препараты обладали низкой биодоступностью при приёме внутрь и коротким периодом полувыведения, а также низкой гипотензивной активностью. В течение достаточно длительного времени прямые ингибиторы ренина не рассматривались как перспективный класс гипотензивных средств.

Этим обусловлен тот факт, что фармакологический контроль за активностью РААС осуществлялся в основном в направлении ограничения продукции ангиотензина II за счёт ингибирования АПФ, блокады рецепторов ангиотензина II и альдостерона [36].

В то же время известно, что использование ИАПФ или антагонистов рецепторов АТ₁ ангиотензина II часто ассоциируется с активацией альтернативных путей

РААС. Попытка увеличения дозы ИАПФ для преодоления феномена «ускользания» с целью достижения оптимального гипотензивного и нефропротективного эффектов у пациентов с АГ может привести к развитию побочных эффектов (появлению сухого кашля, повышению креатинина крови, развитию гиперкалиемии).

В связи с этим назначения только ИАПФ в ряде клинических случаев недостаточно и для более полного уменьшения патологических влияний избытка ренина могут быть использованы прямые ингибиторы ренина [37,38].

Прямой ингибитор ренина CGP 60536 (алискирен) Speedel Pharma/Novartis, (Швейцария) к настоящему времени прошёл все этапы клинических исследований и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами в США и странах Евросоюза [36,39]. Одобрённая к клиническому применению стартовая доза алискирена составляет 150 мг/сут и максимальная суточная доза — 300 мг.

В настоящее время прямые ингибиторы ренина, разработанные различными производителями, находятся на этапах доклинических/клинических исследований и регистрации (табл. 3)

Исследования клинической эффективности алискирена были направлены на изучение гипотензивного эффекта и способности реализовывать благоприятный эффект в отношении органов-мишеней в сравнении с плацебо и другими гипотензивными препаратами [36,40].

В клинических исследованиях подтверждены следующие особенности Алискирена: стойкое и длительное снижение АД в течение 12 мес лечения, обеспечение длительного контроля АД в течение 24 ч, отсутствие резкого повышения АД после прекращения терапии. Дополнительное снижение АД наблюдается при комбинации с диуретиком (гидрохлортиазидом) или с ИАПФ (рамиприлом). Алискирен помимо своего гипотензивного действия обладает органопротекторными свойствами в отношении органов-мишеней. Предполагается, что именно эффективный контроль АД является основной причиной в реализации органопротекторных свойств препарата. В экспериментах была доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и способствовать повышению диуреза, приводить к снижению альбуминурии, предотвращать снижение скорости клубочковой фильтрации, а также способствовать редукции гипертрофии ЛЖ [41].

В исследовании ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy) показана возможность регрессии массы миокарда ЛЖ при длительном назначении алискирена [42].

В исследовании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) показано, что терапия алискиреном в дозе 300 мг/сут вызывает снижение альбуминурии у больных СД II типа с АГ и протеинурией. При этом выраженное снижение альбуминурии (>50%) отмечалось в 2 раза чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, а эффективность ингибитора ренина не зависела от уровня системного АД [43].

В то же время, в исследовании ASPIRE (Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients) целью была оценка влияния алискирена на ремоделирование ЛЖ у пациентов с дисфункцией почек, перенёсших ИМ. Показано, что добавление алискирена (Tekturna, Novartis) к стандартной терапии вскоре после острого ИМ не предупреждает ремоделирование левого желудочка и может вызвать гипотензию и гиперкалиемию [44].

В настоящее время продолжается исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints), являющееся частью ASPIRE HIGHER — крупнейшей программы из 14 клинических исследований, в которые планируется включить 35 000 пациентов. В этом исследовании изучается влияние терапевтических схем, включающих алискирен, ИАПФ или блокатор рецепторов АТ II на прогноз 8 600 больных СД II типа, имеющих поражение почек и/или сердечно-сосудистое осложнение. Предполагается, что в исследовании ALTITUDE удастся добиться уменьшения частоты указанных осложнений у пациентов с диабетическим кардиоренальным синдромом [45-46].

В исследовании AVIATOR (Aliskiren Trial in Visceral Obesity at Risk Patients Outcomes Research) включались больные с прегипертензией (САД 120–140 мм рт.ст.) и умеренным сердечно-сосудистым риском. Основной целью была оценка возможности алискирена снижать число кардиоваскулярных осложнений у 15 000 пациентов высокого риска. Исследования еще не окончены, результаты будут опубликованы в 2011-2012 гг.

Таким образом, прямые ингибиторы ренина — это новый класс гипотензивных средств, представляющий большой интерес для практической кардиологии, однако нужны дополнительные клинические исследования по оценке влияния прямых ингибиторов ренина на конечные точки, такие как сердечно-сосудистая смертность и т.д.

Заключение

Для лечения АГ широко применяются различные классы антигипертензивных средств, но, несмотря на это, у большого числа больных по ряду причин: из-за индивидуальной неэффективности лечения, развития резистентности, низкой приверженности лечению самим пациентом — не удаётся достичь или удержать целевые уровни АД. Это послужило причиной для синтеза и клинических исследований существенно

новых лекарственных веществ, влияющих на различные звенья патогенеза АГ.

В следующей части статьи мы продолжим обзор современных антигипертензивных препаратов, а также на-

правлений, которые будут преобладать в ближайшие годы в планах научных разработок фармацевтических и биотехнологических компаний.

Литература

- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1-31. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1-31).
- Shlyakhto E.V. Hypertensive heart disease. Pathogenesis and progression from the position of neurogenic mechanisms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003; (2): 22-26. Russian (Шлякто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2003; (2): 22-26).
- Chazov E.I., Chazova I.E., editors. Guidelines for hypertension. Moscow: Media Medika; 2005. Russian (Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2005).
- Shlyakhto E.V., Baranova E.I., Bol'shakova O.O. Hypertensive heart disease. Diagnosis and treatment. A Manual for Students 5-6 courses, physicians and medical residents. St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2007. Russian (Шлякто Е.В., Баранова Е.И., Большакова О.О. Гипертоническая болезнь. Диагностика и лечение. Пособие для студентов 5-6 курсов, врачей и клинических ординаторов. Санкт-Петербург: СПбГМУ; 2007).
- Aram V., Chobanian M.D. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-887.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
- Wu K.C., Gerstenblith G. Update on Newer Antihypertensive Medicines and Interventions. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2010; 15(3):257-267.
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-9A.
- Stryuk R.I. The validity of sartanov in hypertensive patients. *Sistemnye Gipertenzii* 2009; (4): 29-34. Russian (Стрюк Р.И. Обоснованность использования сартанов у больных артериальной гипертонией. Системные Гипертонии 2009; (4): 29-34).
- Wan Y., Wallinder C., Plouffe B. et al. Design, synthesis and biological evaluation of the first selective non-peptide AT2 receptor agonist. *J Med Chem* 2004; 47: 5995-6008.
- Bosnyak S., Welungoda I.K., Hallberg A. et al. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist, Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 709-716.
- Kaschina E., Grzesiak A., Li J. et al. AT2-receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin-system in myocardial infarction? *Circulation* 2008; 118: 2523-32.
- Muscha U. Steckelings, Franziska Rompe, Elena Kaschina et al. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2010; 11(1): 67-73.
- Prasad V.S., Palaniswamy C., Frishman W.H. Endothelin as a clinical target in the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2009; 17(4): 181-191.
- Barst R.J., Rich S., Widlitz A. et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
- Trenkner J., Preim F., Bauer C. et al. Endothelin receptor A blockade reduces proteinuria and vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats on high-salt diet in a blood-pressure-independent manner. *Clin Sci* 2002; 103:385-8.
- Cosenzi A., Bernobich E., Bonavita M. et al. Antihypertensive treatment with enrasentan (SB217242) in an animal model of hypertension and hyperinsulinemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:488-95.
- Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998; 338:784-90.
- Nakov R., Pfarr E., Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:583-589.
- Black H.R., Bakris G.L., Weber M.A. et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(10):760-9.
- Weber M.A., Black H., Bakris G. et al. A selective endothelin receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9699):1423-1431.
- Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A. Are there any prospects of endothelin receptor antagonists? *Farmateka* 2003; 6:51-58. Russian (Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Есть ли перспективы у антагонистов рецепторов эндотелина? Фарматека 2003; 6:51-58).
- Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy zhurnal* 2009; 4:73-82. Russian (Мартьянук Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертонии: вчера, сегодня и завтра. Российский Кардиологический журнал 2009; 4:73-82).
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A. Eplerenone – a selective aldosterone receptor blocker. *Farmateka* 2007; 138(3):10-17. Russian (Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона. Фарматека 2007; 138(3):10-17).
- White W.B., Duprez D., Hillaire R. et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021-1026.
- Williams G.H., Burgess E., Kolloch R.E. et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93:990-996.
- Weinberger M.H., White W.B., Rulope L.M. et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150:426-433.
- Pitt B., White H., Nicolau J. et al. for the EPHESES Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:425-431.
- Amar L., Azizi M., Menard J. et al. Aldosterone synthase inhibition with LCI699 a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56:831.
- Menard J., Watson C., Rebello S. Hormonal and electrolyte responses to the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in sodium depleted healthy. *JACC* 2010; 55:1.10A.
- White W.B., Calhoun D.A., Krum H. Blockade of aldosterone production as a novel approach to the management of high blood pressure: efficacy and tolerability of the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in patients with stage 1-2 hypertension. *JACC* 2010; 55:A61.E585.
- Fiebeler A., Nussberger J., Shagdarsuren E. et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005; 111:3087-3094.
- Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M. et al. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int* 2009; 75:936-944.
- Graul A.I., Revel L., Rosa E., Cruces E. Overcoming the obstacles in the pharma/biotech industry: 2008 Update. *Drug News Perspect* 2009; 22(1): 39
- Berezin A.E. Cyrene – direct renin inhibitors – a new class of drugs. The potential for clinical application. *Ukr Med Chasopis* 2009; 6(74):58-65. Ukrainian (Березин А.Е. Кирены – прямые ингибиторы ренина – новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения. Укр Мед Часопис 2009; 6(74):58-65).
- Azizi M., Menard J., Bissery A. et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1-receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3126-33.
- Shestakova M.V., Kutyryna I.M. The first direct renin inhibitor aliskiren: New Perspectives nephroprotektii diabetes. *Consilium Medicum* 2009; 11(12):61-66. Russian (Шестакова М.В., Кутырина И.М. Первый прямой ингибитор ренина алискирен: новые перспективы нефропротекции при сахарном диабете. Consilium Medicum 2009; 11(12):61-66).
- Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308:698-705.
- Villamil A., Chrysant S., Calhoun D. et al. The novel renin inhibitor aliskiren provides effective blood pressure control in patients with hypertension when used alone or in combination with hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 2006; 8:100.
- Tuttle K.R. Could renin inhibition be the next step forward in the treatment of diabetic kidney disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(1):20-1
- Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119(4):530-7
- Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2433-2446.
- Solomon S.D., Shin S.H., Shah A. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32(10):1227-34.
- Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1663-71
- Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A. Direct renin inhibitor aliskiren – an innovative strategy for antihypertensive therapy. *Consilium Medicum* 2009; 11(1):9-14. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Прямой ингибитор ренина алискирен – инновационная стратегия антигипертензивной терапии. Consilium Medicum 2009; 11(1):9-14).
- Mukhin N.A., Fomin V.V. Plasma renin activity – an independent risk factor and target of antihypertensive therapy: the role of aliskiren. *Consilium Medicum Ukraina* 2010; (7):38-45. Russian (Мушин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы – фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Consilium Medicum Ukraina 2010; (7):38-45).

Поступила 03.11.2011

Принята в печать 06.12.2011