

СОВРЕМЕННЫЕ МИШЕНИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЧАСТЬ 2

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 2

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 крайне актуальными проблемы неэффективности фармакотерапии и недостаточной приверженности пациентов лечению. В связи с этим продолжаются 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-ого и 2-ого типов, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, эндотелиновые рецепторы, (про)рениновые рецепторы, вакцины против компонентов РААС. Данная статья посвящена новым средствам и подходам к антигипертензивной терапии.

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

РФК 2012;8(2):226–232

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 2

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(2):226–232

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

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 антигипертензивному препарату, идет непрерывно. Помимо рассмотренных в предыдущей статье [1] агонистов ангиотензиновых AT₂-рецепторов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, антагонистов альдостерона и ренина, изучаются и другие перспективные направления антигипертензивной терапии.

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

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Нейтральная эндопептидаза (НЭП), как и АПФ (или кининаза II) — фермент, относящийся к классу металлопротеаз. Нейтральная эндопептидаза участвует в инактивации предсердного и других натрийуретических пептидов, а также брадикинина и нейрокинина А и участвует в метаболизме ангиотензина (АТ) II (рис. 1).

НЭП расщепляет сосудосуживающие (АТ I и II, эндотелин) и сосудорасширяющие (натрийуретические пептиды и кинины) вещества.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы создавались для того, чтобы предотвратить инактивацию предсердного натрийуретического пептида и тем самым потенцировать натрийуретическое и сосудорасширяющее действие этого эндогенного фактора у больных с сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией (АГ). Были синтезированы ингибиторы нейтральной эндопептидазы, влияющие также на ангиотензин-превращающий (АПФ) и эндотелин-превраща-

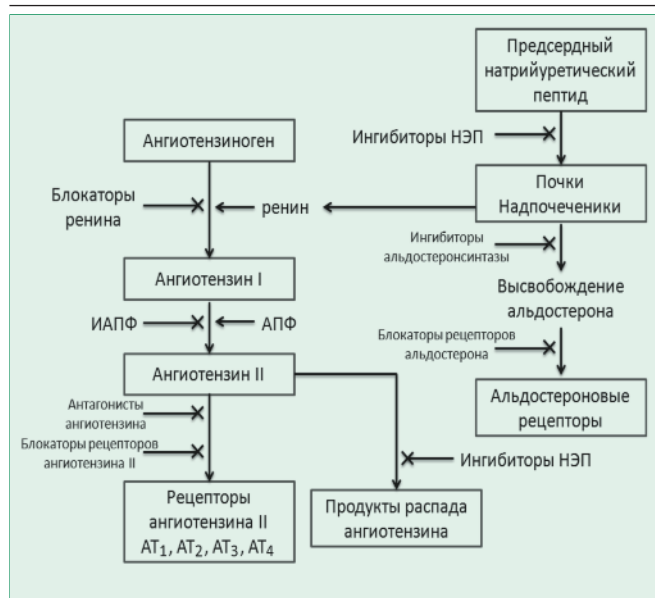


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система и точки приложения ингибиторов ренина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов ангиотензина, блокаторов альдостероновых рецепторов, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП), ингибиторы альдостеронсинтазы

щающий (ЭПФ) ферменты: комбинированный двойной (АПФ/НЭП или НЭП/ЭПФ), а также тройной (АПФ/НЭП/ЭПФ) (табл. 1).

Гетероциклический дипептид омапатрилат (Vanlev®; Bristol-Myers Squibb Company, США) ингибирует одновременно АПФ и НЭП. Омапатрилат активирует большое количество эндогенных сосудорасширяющих пептидов, включая предсердный натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедулин, и подавляет образование АТ II.

У крыс со спонтанной АГ омапатрилат вызывал выраженный и стойкий гипотензивный эффект. В экспериментальных моделях ИМ омапатрилат эффективнее, нежели ингибиторы АПФ (ИАПФ), улучшал насосную функцию сердца, снижал частоту развития желудочковых аритмий, препятствовал ремоделированию ЛЖ и повышал выживаемость. В сравнительных клинических исследованиях омапатрилат показал свою клиническую эффективность при лечении больных АГ [2].

Таблица 1. Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Вещество	Механизм действия	Компания-разработчик
Омапатрилат	Ингибитор АПФ и НЭП	Bristol-Myers Squibb Company
Илепатрил (Ave-7688)	Ингибитор АПФ и НЭП	Sanofi-Aventis
VNP489	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Novartis Pharmaceuticals
LCZ696	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Novartis Pharmaceuticals
Даглурил	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Solvay

Частота нежелательных явлений, зарегистрированных в клинических исследованиях, таких, как головная боль, гипотензия и головокружение, по результатам контролируемых исследований составила от 1,1% до 9,7%. Также были отмечены случаи возникновения потенциально опасного для жизни ангионевротического отека.

Предварительные результаты исследований OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) и OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment vs Enalapril) показали, что омапатрилат не имеет преимуществ перед эналаприлом при лечении пациентов как с СН, так и с АГ. В то же время частота развития ангионевротического отека в группе омапатрилата была достоверно выше. В исследовании OCTAVE частота возникновения ангионевротического отека в группе омапатрилата в три раза превосходила таковую в группе ИАПФ (2,17% и 0,68%), а в исследовании OVERTURE в группе омапатрилата в 2 раза чаще возникал ангионевротический отек (24 случая; 0,8%). Sanofi-Aventis (Франция) разрабатывает новый гипотензивный препарат AVE-7688 (илепатрил), ингибитор АПФ и нейтральной эндопептидазы для лечения АГ и диабетической нефропатии. Предварительные результаты исследования RAVEL-1 (AVE7688 in Patients With Mild to Moderate Blood Pressure, II/III фаза) показали значительное и дозозависимое снижение АД при применении илепатрила [3].

Опубликованы положительные результаты клинического исследования LCZ696 (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) — блокатора ангиотензиновых рецепторов и ингибитора эндопептидазы в лечении АГ. LCZ696 хорошо переносился, не было выявлено ни одного случая ангионевротического отека [4].

Тройные ингибиторы АПФ/НЭП/ЭПФ находятся на различных этапах доклинических исследований.

Ингибиторы НЭП представляют собой новую стратегию для лечения АГ. В то же время, серьезные нежелательные реакции при приеме ингибиторов нейтральных эндопептидаз могут повлиять на перспективы их активного клинического использования.

Будущее ингибиторов эндопептидаз будет зависеть от тщательной оценки соотношения риск/польза путём создания препаратов, которые в меньшей степени будут вызывать ангионевротический отек, или вы-

деления пациентов высокого риска, для которых будет доказана необходимость и преимущество данной терапии.

Вакцинация в лечении артериальной гипертензии

Успешность антигипертензивной терапии часто ограничивается из-за низкой комплаентности больных и побочных эффектов фармакотерапии (в течение 3 лет после начала лечения более 55% пациентов прекращают приём антигипертензивных препаратов или лечатся нерегулярно) [5].

Иммунизация против основных элементов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, в частности, АТ I и II теоретически может значительно повысить комплаентность.

Идея вакцинации против РААС впервые была озвучена в 1950-е годы, однако исследования были прекращены из-за серьёзных побочных эффектов. Концепция вновь возродилась только в 2000-е годы, когда были получены положительные результаты доклинических и клинических исследований двух вакцин к ангиотензину [6-8]. Проводилась иммунизация против АТ I (вакцина PMD-3117) и АТ II (вакцина CYT006-AngQb; Cytos Biotechnology, Швейцария) [9]. Вакцина PMD3117 (Protherics Molecular Design Ltd., Великобритания) не оказывала достоверного эффекта на уровень АД на этапах клинических исследований, в то время как CYT006-AngQb в ходе доклинических и клинических испытаний показала хорошие результаты [8-10].

Были проведены рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности конъюгированной вакцины CYT006-AngQb, состоящей из АТ II, химически связанного с рекомбинантными вирусоподобными частицами. У всех пациентов из группы активного лечения отмечены высокие титры антител IgG к АТ II уже после первой инъекции, которые еще более возросли после второй инъекции.

Результаты, полученные в ходе клинических исследований CYT006-AngQb, свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости вакцины, а также о возможности достижения достаточно высоких титров специфических антител к АТ II, что сопровождается достоверным снижением АД, особенно в ранние утренние часы [2, 8].

Если вакцинация в лечении АГ, в конечном счёте, окажется безопасной и эффективной, она сможет значительно облегчить задачу надёжного и длительного контроля АД, особенно у больных с низкой приверженностью к лечению. Чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность антител против АТ у больных с АГ [11], для подтверждения данной гипотезы нужны более крупные исследования.

Результаты биотерапии АГ являются многообещающими, и вакцинация, как метод лечения АГ, имеет перспективы внедрения в широкую клиническую практику.

Прогестины

В последние десятилетия получены экспериментальные и клинические данные о роли женских половых гормонов в регуляции АД. Установлено, что риск развития АГ у женщин в постменопаузе в 2,2 раза выше, чем в пременопаузе [12].

Существует ряд предпосылок к развитию (или прогрессированию) АГ после наступления менопаузы: дисфункция эндотелия, избыточная масса тела, повышение активности симпатической нервной системы, активация РААС. В какой-то степени повышение АД в постменопаузе обусловлено дисбалансом половых гормонов: наступление менопаузы характеризуется резким снижением уровней эстрогенов и прогестерона, а также относительным избытком андрогенов [13].

В то же время согласно данным эпидемиологических исследований Women Health Initiative (WHI) у женщин в постменопаузе, получавших гормонозаместительную терапию эстрогеном и прогестероном, возрастал риск сердечно-сосудистых заболеваний [14], что привело к ограничению ее использования.

Для гормональной терапии в настоящее время появились альтернативные прогестины. Новый прогестин, являющийся производным 17- α спиронолактона — блокатора альдостероновых рецепторов, дроспиренон Angeliq (Drospirenone/17 β -estradiol, BAY86-4891; Bayer Schering Pharma AG, Германия) используется в качестве контрацептива и для гормонозаместительной терапии в постменопаузе. С кардиологической точки зрения этот препарат интересен в связи со способностью взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами и РААС. Препарат противопоказан при острой и тяжёлой хронической почечной недостаточности [15].

Оценка эффективности и безопасности дроспиренона для лечения АГ была подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях у женщин в постменопаузе, страдающих АГ лёгкой и средней степени тяжести. Показано, что гормональная терапия дроспиреноном у женщин в постменопаузе не только положительно влияет на климактерические симптомы, но также обеспечивает дополнительное снижение АД. Препарат хорошо переносился, побочные эффекты возникли у 6,9% пациенток. Головокружение возникло у 4% женщин, принимавших препарат, в сравнении с 2% у тех, кто принимал плацебо. В исследованиях не наблюдалось случаев гиперкалиемии [16, 17].

Маловероятно, что прогестины могут быть рекомендованы для монотерапии АГ у пациенток в по-

стменопаузе. Однако, в том случае, если женщина нуждается в заместительной гормональной терапии, выбор подходящего гестагена может помочь не только в контроле симптомов климактерия, но и в обеспечении контроля артериального давления при возможном снижении потребности в других антигипертензивных средствах.

Реналаза

Реналаза — пептид, синтезируемый почками, который был открыт в результате исследований неизвестных сигнальных белков, способных воздействовать на функцию сердечно-сосудистой системы. Исследования реналазы показали, что этот фермент, относящийся к группе аминоксидаз, циркулирует в крови и разрушает катехоламины [18]. Плазматическая активность данного фермента выявлена только в условиях стимуляции синтеза или при инфузии катехоламинов [19]. Несмотря на то, что фермент вырабатывается в сердце, скелетных мышцах, печени — основным источником реналазы являются почки. Об этом свидетельствует отсутствие компенсаторного увеличения концентрации фермента при терминальной почечной недостаточности [18, 19]. Результаты исследований показывают, что увеличение концентрации реналазы способно снижать АД у больных с АГ, связанной с дефицитом этого фермента [20].

Рекомбинантная реналаза оказывает дозозависимое снижение АД. Однако, необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования для подтверждения её клинической эффективности и безопасности.

Другие возможные мишени и направления разработки антигипертензивных средств

В настоящее время с целью поиска новых возможных мишеней антигипертензивной терапии (табл. 2) активно изучаются лекарственные средства из группы донаторов оксида азота. LA-419 (Lacer SA, Испания) — аналог изосорбида мононитрата, содержащий тиоловую

группу. Уникальные свойства данного препарата, выявленные в ходе доклинических исследований, открывают перспективы оценки его клинической эффективности в лечении хронической ишемической болезни сердца, АГ, глаукомы и т.д. Исследования у животных показали, что новый донатор оксида азота LA419 уменьшает гипертрофию миокарда, не влияя на системное кровообращение, а также уменьшает периваскулярный фиброз и фиброз миокарда [21].

Предложены лекарственные средства, стимулирующие активность цитозольной (растворимой) гуанилатциклазы (sGC), независимо от оксида азота. В частности, разработаны и продолжают изучаться BAY 41–2272, BAY 41–8543 (Bayer Schering Pharma AG, Германия), под действием которых происходит стабилизация активной конформации sGC и снижается активность фосфодиэстеразы [22, 23].

BAY 58–2667 (Bayer Schering Pharma AG, Германия) имеет схожий гемодинамический профиль с органическими нитратами и снижает преднагрузку и постнагрузку на миокард у пациентов с острой СН [24]. В настоящее время BAY 58–2667 находится на II фазе клинических испытаний.

PL3994 — агонист рецепторов натрийуретического пептида (Palatin Technologies, США) находится на этапе клинических исследований по оценке эффективности и безопасности в сравнении с плацебо у больных с контролируемой АГ. PS433540 (Ligand Pharmaceuticals, США) — комбинированный антагонист АТ₁ и ЭТ₁-рецепторов (DARA compounds), разрабатываемый для лечения АГ и диабетической нефропатии. Доклинические и первые клинические данные (исследования IIa фазы) свидетельствуют об эффективной одновременной блокаде PS433540 АТ₁ и ЭТ₁-рецепторов. В исследовании MAD было показано, что у здоровых добровольцев PS433540 достоверно увеличивал плазменную активность ренина, а также снижал САД и ДАД.

AR9281 — ингибитор растворимой эпоксидгидролазы (s-EH Inhibitor; Arete Therapeutics, США). В исследовании II фазы показана возможность AR9281 благотворно влиять как на метаболизм глюкозы, так и АД

Таблица 2. Другие новые антигипертензивные лекарственные средства

Вещество	Механизм действия	Компания-разработчик
Тадалафил	Ингибитор 5-фосфодиэстеразы	Eli Lilly
PS433540	Комбинированный блокатор АТ ₁ -рецепторов и ЭТ-рецепторов	Ligand Pharmaceuticals
PL3994	Агонист рецепторов натрийуретического пептида	Palatin Technologies
ТС-5214	Блокатор никотиновых рецепторов	Targacept, Inc
Напроксинод	Донатор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу	NicOx
LA419	Донатор оксида азота	Lácer, S.A.,
BAY 41–2272, BAY 41–8543	Стимулятор активности цитозольной (растворимой) гуанилатциклазы (sGC)	Bayer Schering Pharma AG
AR9281	Ингибитор растворимой эпоксидгидролазы	Arete Therapeutics
NCX-899	Ингибирующий АПФ донатор оксида азота	Merck and NicOx

у больных АГ в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе. AR9281 участвует в метаболизме арахидоновой кислоты и обладает противовоспалительными свойствами, а также может быть использован для коррекции метаболических нарушений. Потенциальными показаниями для AR9281 являются АГ, сахарный диабет. В настоящее время проводится клиническое исследование AR9281 IIa фазы, которое включает 150 пациентов с преддиабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе на фоне избыточной массы тела и АГ. Конечными точками исследования являются безопасность и переносимость препарата, динамика АД, уровень глюкозы и липидный профиль [25].

Ингибирующие циклооксигеназу донаторы оксида азота — новый класс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). На сегодняшний день наиболее изученным препаратом является напроксен (NcOx, Франция), эффективность и безопасность которого оценивались в различных клинических исследованиях. Считается, что высвобождение оксида азота под влиянием нитро-НПВС может снижать сосудистый тонус и АД, позволит снизить частоту побочных эффектов, связанную с длительным приёмом традиционных НПВС [26].

NCX-899 — ингибирующий АПФ донатор оксида азота (NO-высвобождающий эналаприл) производства Merck (США) и NcOx (Франция). NCX-899 достоверно улучшал функцию миокарда левого желудочка при СН у хомяков по сравнению с эналаприлом. Предполагается, что препарат будет также эффективен и при лечении АГ.

Блокатор никотиновых рецепторов TC-5214 (Targacept Inc., США). Предполагается, что препараты с данным механизмом действия будут эффективны в лечении резистентной АГ. AstraZeneca и Targacept начали клиническое исследование IIb фазы TC-5214 в качестве средства монотерапии для пациентов с депрессией, у которых начальное лечение антидепрессантами оказалось неэффективным. Данное исследование дополняет программу исследований III фазы RENAISSANCE, в ходе которой TC-5214 изучается в качестве дополнительного лечения больных с депрессией. Одновременно разработчиком также начаты клинические исследования II фазы TC-5214 у больных с резистентной АГ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы, которые активно используют для лечения лёгочной гипертензии, изучаются и в направлении терапии АГ [27]. Препараты данной группы предотвращают развитие артериальной гипертензии и повреждение органов-мишеней, повышают выживаемость в моделях на животных [28–30].

Ингибиторы протеинкиназы (Rho-kinase inhibitors; HA-1077 [Fasudil], H-1152 и Y-27632) являются перспективными для исследования их в качестве лекарст-

венных средств для лечения лёгочной гипертензии, АГ и ИБС.

Другой стратегией в лечении АГ является включение в терапию гормона мелатонина, вырабатываемого эпифизом. Изучены влияния экзогенного мелатонина на показатели гемодинамики и хроноструктуру АГ II стадии у больных пожилого возраста. Авторами показано усиление эффективности терапии АГ у пожилых больных в случае сочетания стандартных гипотензивных средств с мелатонином (3–6 мг/сут.) по сравнению с монотерапией стандартными антигипертензивными средствами [31–33].

Фармакогенетика артериальной гипертензии

Применительно к фармакотерапии АГ фармакогенетика призвана решить три основные задачи: поиск оптимального препарата для конкретного пациента, определение необходимой и достаточной его дозы и предотвращение побочных эффектов путём анализа индивидуального набора генов, участвующих как в реализации механизма действия антигипертензивных средств, так и в их метаболизме.

Целевые уровни АД достигаются не более чем у 30% больных АГ, получающих антигипертензивную терапию. В последнее время появляется все больше данных о том, что причиной этого являются не только такие факторы, как приверженность лечению и организация медицинской помощи, но в значительной степени и индивидуальные особенности организма, определяющие фармакокинетические и фармакодинамические особенности действия антигипертензивных препаратов у конкретного больного. Это обстоятельство, к сожалению, не учитывают в обычной клинической практике. В то же время показано, что отклонения от средних фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарств у разных больных могут быть значительны и обусловлены индивидуальными свойствами лекарственных мишеней или ферментов, ответственных за транспорт, а также метаболизм лекарств у конкретного пациента [34].

Показано, что регуляция артериального давления на 30–60% генетически детерминирована и имеет достоверную связь с несколькими областями хромосом. К сожалению, до настоящего времени не обнаружено «одного гена», эксклюзивно связанного с данным «комплексным» заболеванием. В то же время, фармакогенетические исследования РААС показали, что у больных АГ с 1166 СС генотипом гена ATR 1 можно ожидать лучшего клинического эффекта от раннего назначения спиронолактона, чем от ИАПФ.

Результаты фармакогенетических исследований при АГ противоречивы. В рамках исследования ALLHAT проводилось подисследование GenHAT (GENetics of Hy-

pertension-Associated Treatment) — крупнейшее фармакогенетическое исследование, целью которого было определить, влияют ли генетические факторы на эффективность гипотензивной терапии. Данные генотипирования получены почти от 40000 человек. Исследователи не выявили свидетельств в поддержку гипотезы, согласно которой генотип ACE I/D влияет на гипотензивный ответ артериального давления на ИАПФ [35].

В исследовании Chinese Community-Based Comprehensive Prevention and Control of Hypertension Project изучали влияние генетических факторов на динамику АД в ответ на антигипертензивную терапию ИАПФ. Выявлена достоверная связь снижения диастолического АД под влиянием беназеприла у пациентов с определенным генетическим полиморфизмом [36].

В настоящее время продолжают несколько крупных фармакогенетических исследований по поиску генетических детерминант гипотензивных эффектов ИАПФ, тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов.

Фармакогенетическое подисследование PERGENE (PERindopril GENETic association study), проводящееся в рамках исследования EUROPA. PERGENE, является уникальным в области фармакогенетических исследований из-за большого размера выборки, а также наличия обширных и точных фенотипических данных. Цель исследования PERGENE заключается в оценке клинического эффекта периндоприла у больных со стабильной стенокардией в зависимости от генетического полиморфизма.

Изучается гипотеза, что генетический полиморфизм в РААС, брадикинин-калликреин-кининовой системах может влиять на эффективность терапии ингибиторами АПФ у пациентов со стабильной стенокардией [37].

В исследовании PEAR изучаются генетические детерминанты гипотензивной эффективности и нежелательных эффектов тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов.

Заключение

Для лечения АГ широко применяются различные классы антигипертензивных средств, но, несмотря на это, у большого числа больных не удаётся достичь или удержать целевые уровни АД по ряду причин: из-за индивидуальной неэффективности лечения, развития резистентности, низкой приверженности к лечению самим пациентом. Это послужило поводом для синтеза и клинических исследований принципиально новых лекарственных веществ, влияющих на различные звенья патогенеза АГ. Большинство современных зарегистрированных эффективных гипотензивных препаратов, а также будущие лекарственные средства для лечения АГ, в той или иной степени связаны с подавлением активности РААС. Новыми мишенями антигипертензивной терапии являются: АТ₁ и АТ₂-рецепторы АТ II, рецепторы эндотелина, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, прорениновые рецепторы, а также создание вакцин против компонентов РААС. Создание гибридных молекул, фиксированных комбинаций существующих гипотензивных препаратов, вероятно, будут преобладать в ближайшие годы в планах научных разработок фармацевтических и биотехнологических компаний.

Если положительные результаты оценки клинической эффективности, безопасности и прогностической значимости лекарственных средств, описанных выше, найдут подтверждение в ходе продолжающихся клинических исследований, в нашем распоряжении появятся новые возможности эффективной гипотензивной терапии.

Литература

- Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1. Rational Pharmacother Card 2012; 8(1):88–94. Russian (Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1. РФК 2012; 8(1): 88–94).
- Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 431–41.
- Tabrizchi R. Ilapatriil (AVE-7688), a vasopeptidase inhibitor for the treatment of hypertension. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9(3): 301–9.
- Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010; 10(375): 1255–66.
- Perreault S, Lamarque D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1401–1408.
- Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. Clin Sci (London) 2004; 107: 167–173.
- Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: pre-clinical efficacy and Phase I safety and immunogenicity. J Hypertens 2007; 25: 63–72.
- Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. Lancet 2008; 371: 821–827.
- Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL. Vaccine for hypertension: Modulating the renin-angiotensin system. International Journal of Cardiology 2009; 134(2): 160–168.
- Maurer P, Bachmann M. Immunization against angiotensins for the treatment of hypertension. Clin Immunol 2010; 134 (1): 89–95.
- Samuelsson O., Herlitz H. Vaccination against high blood pressure: a new strategy. Lancet 2008; 371: 788.
- Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. J Hum Hypertens 1989; 3: 427–33.
- Zanchetti A, Facchetti R, Cesana G, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: SIMONA epidemiological study. J Hypertens 2005; 23: 2269–76.
- Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии. Фарматека 2009; 12: 29–34.
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299(9): 1036–1045.
- Drospirenone in HRT? Drug Ther Bull 2009; 47(4): 41–44.
- Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. Drugs Aging 2007; 24(6): 453–66.
- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 2006; 48(2): 246–253.
- Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. J Clin Invest 2005; 115: 1275–1280.

20. Li G, Xu J, Wang P, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of reninase. *Circulation* 2008; 117: 1277–1282.
21. Desir G. V. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by reninase. *Kidney Int* 2009; 76: 366–370.
22. Ruiz-Hurtado G, Fernández-Velasco M, Mourelle M, Delgado C. LA419, a novel nitric oxide donor, prevents pathological cardiac remodeling in pressure-overloaded rats via endothelial nitric oxide synthase pathway regulation. *Hypertension* 2007; 50: 1049–1056.
23. Stasch JP, Dembowski K, Perzborn E, et al. Cardiovascular actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 41–8543: in vivo studies. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 344–355.
24. Zanfolin M, Faro R, Araujo EG, et al. Protective effects of BAY 41–2272 (sGC stimulator) on hypertension, heart, and cardiomyocyte hypertrophy induced by chronic L-NAME treatment in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 391–395.
25. Lapp H, Mitrovic V, Franz N, et al. Cinaciguat (BAY 58–2667) improves cardiopulmonary hemodynamics in patients with acute decompensated heart failure. *Circulation* 2009; 119: 2781–2788.
26. Chen D, Whitcomb R, Macintyre E, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AR9281, an Inhibitor of Soluble Epoxide Hydrolase, in Single- and Multiple-Dose Studies in Healthy Human Subjects. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(3):319–28.
27. Baerwald C, Verdecchia P, Duquesroix B, et al. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxen 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3635–3644.
28. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. for the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
29. Sawamura F, Kato M, Fujita K, et al. Tadalafil, a long-acting inhibitor of PDe5, improves pulmonary hemodynamics and survival rate of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *J Pharmacol Sci* 2009; 111: 235–243.
30. Hsu S, Nagayama T, Koitabashi N, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 301–309.
31. Bednar M. M. The role of sildenafil in the treatment of stroke. *Curr Opin Investig* 2008; 9: 754–759.
32. Zaslavskaya R.M., Shakirova A.N. Melatonin (melaxen) in the treatment of hypertension. *Praktikuyushchiy Vrach* 2006; 1: 10–16. Russian (Заславская Р.М., Шакирова А.Н. Мелатонин (Мелаксен) в лечении артериальной гипертонии. *Практикующий Врач* 2006; 1: 10–16).
33. Zaslavskaya R.M., Lilita G.V., Shcherban' E.A. Melatonin (melaxen) in treatment of coronary heart disease. *Praktikuyushchiy Vrach* 2006; 2: 14–19. Russian (Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин (мелаксен) в комплексном лечении ишемической болезни сердца. *Практикующий Врач* 2006; 2: 14–19).
34. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, et al. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2008; 44: 16–25.
35. Paulis L., Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007; 56: 671–684.
36. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией. *Consilium Medicum. Кардиологический вестник* 2007; 2(1): 5–12.
37. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005; 111: 3374–3383.

Поступила 03.11. 2011

Принята в печать 06.12.2011