

# Перспективы лечения артериальной гипертензии

**Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде,**

**И.М. Амирбегишвили, А.Е. Соловьева**

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Виллевалде С.В. — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН; Амирбегишвили И.М. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Соловьева А.Е. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

**Контактная информация:** Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

## Резюме

В обзоре суммированы данные о перспективах разработки новых лекарственных препаратов и процедур для лечения артериальной гипертензии. Представлены данные по нескольким перспективным направлениям: 1) новые лекарственные средства, включая новые фармакологические классы антигипертензивных препаратов и новые молекулы из имеющихся на настоящий момент фармакологических классов с дополнительными свойствами по влиянию на артериальное давление или метаболизм; 2) новые процедуры и новые устройства, включая стимуляцию артериальных барорецепторов и катетерную почечную денервацию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, новые лекарственные препараты.

## Management of hypertension: new perspectives

**Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, S.V. Villevalde, I.M. Amirbegishvili, A.E. Solovyova**

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

## Abstract

The paper reviews the data on the novel drugs and procedures for hypertension management. Several directions are discussed: 1) novel drugs including novel pharmacological classes and novel molecules with additional effects on blood pressure and metabolism; 2) novel procedures and novel devices including baroreceptor stimulation and catheter renal sympathetic denervation.

**Key words:** hypertension, novel pharmacological agents.

*Статья поступила в редакцию: 01.09.13. и принята к печати: 10.09.13.*

## Введение

Успешное лечение артериальной гипертензии (АГ) остается сложной задачей, несмотря на наличие нескольких классов антигипертензивных препаратов и значение, придаваемое стратегии по борьбе с влиянием нездорового образа жизни на уровень артериального давления (АД). В большинстве случаев контролируемого течения резистентной АГ можно добиться с помощью комбинации ныне существующих антигипертензивных препаратов.

Однако остается подгруппа пациентов, у которых целевого уровня АД достичь не удастся, несмотря на прием многокомпонентной комбинированной терапии [1–3].

В последние годы сформировалось несколько перспективных терапевтических направлений для борьбы с резистентностью АГ к лечению:

– новые лекарственные средства, включая новые фармакологические классы антигипертензивных препаратов (например, ингибиторы вазопептидаз и

ингибиторы альдостеронсинтазы) и новые молекулы из имеющихся на настоящий момент фармакологических классов с дополнительными свойствами по влиянию на АД или метаболизм;

– новые процедуры и новые устройства, включая стимуляцию артериальных барорецепторов и катетерную почечную денервацию.

### Новые фармакологические классы и молекулы

Новые клеточные сигнальные пути и патофизиологические механизмы, открытые в последние несколько лет, стали современными фармакологическими мишенями для лечения АГ. Некоторые из них изучаются и для лечения других заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и легочная гипертензия.

Некоторые из новых фармакологических классов и молекул представлены в таблице 1. Ниже будут обсуждаться их патофизиологические механизмы действия, соотношение риска и пользы

применения и трудности, возникающие на пути разработки лекарственных препаратов.

*Двойные ингибиторы вазопептидаз.* Помимо ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), две другие цинковые металлопротеиназы — неприлизин (также называемый нейтральной эндопептидазой) и эндотелинконвертирующий фермент — участвуют в патофизиологических механизмах АГ и рассматриваются как возможные фармакологические мишени. Потенциально комбинированное ингибирование трех ферментов позволяет не только улучшить контроль АД у больных АГ, особенно резистентной, но и уменьшить поражение органов-мишеней путем усиления антипролиферативного, антифибротического и противовоспалительного эффектов [4]. Было разработано несколько двойных или тройных ингибиторов неприлизина и АПФ (то есть ингибиторов вазопептидаз), однако только некоторые из них достигли клинической стадии испытаний.

Ингибирование неприлизина — фермента, разрушающего натрийуретические пептиды, рассма-

Таблица 1

### НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Группа	Препарат	Фаза исследований
<b>Двойные ингибиторы вазопептидаз</b> Ингибиторы неприлизина и АПФ Ингибиторы неприлизина и ЭПФ	Илепатрил (AVE7688) Даглутрил (SLV 306)	Фаза 3 Фаза 2
<b>Двойные ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина</b>	LCZ696	Фаза 3
<b>Ингибиторы альдостеронсинтазы</b>	LCI 699	Фаза 2*
<b>Антагонисты эндотелина</b>	Бозентан Дарузентан	Фаза 2 Фаза 3*
<b>Доноры NO</b> Препараты, высвобождающие NO Гибриды, высвобождающие NO  Доноры NO-ингибиторы ЦОГ	Нитрозил-кобинамид NO-лозартан, NO-телмисартан Напроксидинод	Доклиническая Доклиническая Доклиническая Фаза 3
Блокаторы ренина-проренина	–	Доклиническая
Активаторы АПФ-2	–	Доклиническая
<b>Ингибиторы аминокептидазы-А</b>	QGC001	Доклиническая
<b>Вакцины</b> Ангиотензин-1 вакцина Ангиотензин-2 вакцина	PMD3117 Cyt006-AngQb	Фаза 2 Фаза 2
<b>Двойные антагонисты AT-1 рецепторов ангиотензина II и рецепторов эндотелина-А</b>	PS-433540	Фаза 2
Новые двойные БРА и частичные агонисты PPAR- $\alpha$	–	Доклиническая

**Примечание:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЭПФ — эндотелинпревращающий фермент; ЦОГ — циклооксигеназа; АТ — ангиотензин; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

**Рисунок 1. Синергический антигипертензивный эффект комбинированного ингибирования непротилина и ангиотензинпревращающего фермента**



**Примечание:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АД — артериальное давление; ПОМ — поражение органов-мишеней.

тривалось в качестве возможной цели для снижения АД путем потенцирования диуретических, натрийуретических и сосудорасширяющих эффектов эндогенных натрийуретических пептидов [5]. Однако антигипертензивная активность чистого ингибитора непротилина оказалась слабой, поскольку ингибирование непротилина одновременно повышает концентрацию нескольких сосудосуживающих пептидов (например, ангиотензина-2 и эндотелина-1), метаболизм которых также осуществляется при участии непротилина [6].

На следующем этапе исследования были сфокусированы на применении ингибиторов непротилина в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности, ингибиторами АПФ (рис. 1). Преимущества использования данной комбинации заключаются, во-первых, в том, что оба фермента являются металлопептидазами с некоторыми сходствами в структуре, каталитических механизмах и субстратах действия, что позволяет использовать двойные ингибиторы вазопептидаз с блокирующим влиянием на оба фермента в одной молекуле со связывающей аффинностью в наномолярном диапазоне; а во-вторых, на различных экспериментальных моделях ингибиторы вазопептидаз показали взаимодополняющие механизмы влияния на снижение АД [7].

Омапатрилат был первым из новых классов высокоспецифичных, непептидергических активных при приеме внутрь двойных ингибиторов

вазопептидаз и был более эффективным в отношении снижения АД, чем ингибиторы АПФ (например, лизиноприл и эналаприл) [8]. Однако частота ангионевротического отека на фоне терапии омапатрилатом была в три–четыре раза выше в сравнении с эналаприлом [274 (2 %) из 10609 пациентов против 86 (< 1 %) из 12557 больных] [9]. В основном это объясняется накоплением брадикинина и, в меньшей степени, субстанции Р и нейрокинина в ответ на синергическое снижение их расщепления при двойном ингибировании вазопептидаз. Эти побочные эффекты, возможно, были усилены неспецифическим ингибированием других ферментов, связанных с метаболизмом брадикинина, таких как аминопептидаза Р [10] (рис. 1).

Полученные данные побудили к разработке новых активных при пероральном приеме ингибиторов вазопептидаз с различным профилем действия, в том числе с меньшим влиянием на ингибирование аминопептидазы Р и в большей степени блокирующих АПФ, чем непротилин [11]. Особый акцент был сделан на долгосрочную безопасность и переносимость, особенно в отношении ангионевротического отека. Одним из таких новых препаратов является илепатрилат, который проходит 3-ю фазу клинических испытаний и характеризуется более длительным и интенсивным ингибированием АПФ по сравнению с другими селективными ингибиторами АПФ, такими как рамиприлат [12].