

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:615.3

Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии

**О. Б. Кузьмин, Л. Н. Ландарь, С. В. Сердюк,
В. В. Белянин, Л. М. Тулина**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВО Оренбургский
ГМУ Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
20.01.21 и принята к печати 21.02.21.*

Резюме

Повышение эффективности лекарственной терапии и снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) остается нерешенной проблемой кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReNOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, бисопролола и доксазозина в улучшении контроля артериального давления (АД) в этой популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств не обеспечивает достижения целевого уровня АД у значительной части таких пациентов. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных поиску новых подходов к повышению эффективности медикаментозной терапии больных с резистентной АГ с использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторов аминоксидазы А головного мозга и новых антагонистов рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы аминоксидазы А головного мозга, антагонисты рецепторов эндотелина

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Белянин В. В., Тулина Л. М. Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии. Артериальная гипертензия. 2021;27(3): 309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-309-317

Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy

O. B. Kuzmin, L. N. Landar, S. V. Serdyuk,
V. V. Belyanin, L. M. Tulina
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg,
460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 January 2021;
accepted 21 February 2021.

Abstract

Improving the effectiveness of drug therapy and reducing the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with resistant hypertension (HTN) remains an unsolved problem of cardiology. The results of the PATHWAY-2, PATHWAY-3 and ReHOT studies have shown the clinical efficacy of spironolactone, amiloride and, to a lesser extent, the antiadrenergic drugs clonidine, bisoprolol and doxazosin in improving blood pressure (BP) control in this patient population. However, the inclusion of spironolactone and other known drugs in antihypertensive therapy does not ensure the achievement of target BP level in a significant proportion of these patients. The review presents the results of clinical studies of new approaches aimed at increasing the effectiveness of drug therapy in resistant HTN including sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, brain aminopeptidase A inhibitors, and new antagonists of endothelin receptors.

Key words: resistant hypertension, type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors, brain aminopeptidase A inhibitors, endothelin receptor antagonists

For citation: Kuzmin OB, Landar LN, Serdyuk SV, Belyanin VV, Tulina LM. Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-309-317

Введение

Адекватный контроль артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) существенно снижает риск мозгового инсульта, ускоренного прогрессирования коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ними инвалидности и повышенной смертности [1, 2]. Однако части пациентов с АГ, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию и высокую приверженность к лечению, не удается достигнуть постоянного контроля АД. Отсутствие длительного контроля АД у таких больных имеет неблагоприятные клинические последствия и ассоциировано с существенным ухудшением прогноза в связи с резким ускорением повреждения сердечно-сосудистой системы и нару-

шения функции почек. Значительную часть таких пациентов составляют лица с неконтролируемой резистентной АГ, у которых АД сохраняется выше целевых значений, несмотря на длительный прием 3 антигипертензивных препаратов различного механизма действия, включая диуретик, в максимальных или максимально переносимых дозах [3].

Существенное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у лиц с резистентной АГ остается одной из нерешенных проблем кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReHOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, бисопролола и доксазозина в улучшении контроля АД в этой

популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств не обеспечивает достижение целевого уровня АД у значительной части таких пациентов [4–6].

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных поиску новых подходов к улучшению медикаментозной терапии резистентной АГ с использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторов аминопептидазы А (АПА) головного мозга и новых антагонистов рецепторов эндотелина.

Особенности антигипертензивной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Клинические исследования показывают, что у большинства больных резистентной АГ развивается солечувствительная АГ, которая протекает на фоне повышенного потребления соли и сниженной активности ренина в плазме крови [7, 8]. При этом фенотипе АГ, в отличие от ее солерезистентной формы, характеризующейся избыточной активностью ренин-ангиотензиновой системы, в механизме повышения АД участвует стимуляция реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, которая сопровождается задержкой жидкости в организме и развитием объем-зависимой АГ [7–9]. Основную роль в этом функциональном почечном сдвиге играет увеличение активности Na^+/Cl^- -котранспортера клеток дистальных канальцев и особенно — эпителиальных Na^+ -каналов (ENaC) клеток кортикальных собирательных трубок, чувствительных к минерал-кортикоидному (МК) гормону альдостерону [10–12].

Сейчас установлено, что нейрогормональный статус пациентов с резистентной АГ отличается не только сниженной активностью ренина, но и значительно повышенным содержанием в крови альдостерона, которому сопутствует существенный прирост отношения альдостерон/ренин плазмы, характерный для пациентов с объем-зависимой солечувствительной АГ. Одновременно у таких лиц отмечается значительное увеличение концентрации в крови метанефрина и норметанефрина, неактивных метаболитов адреналина и норадреналина, и другие признаки гиперактивности симпатической нервной системы [8, 13, 14]. Сдвиг нейрогормонального баланса у больных с резистентной АГ в сторону повышенной активности альдостерона и симпатического отдела вегетативной нервной системы имеет неблагоприятные последствия, которые проявляются не только в ускорении прогрессирования повреждения сердечно-сосудистой системы и почек, но и в сохранении повышенной реабсорбции натрия в дис-

тальных почечных канальцах, которая препятствует дальнейшему снижению АД. Ключевую роль в этом патологическом механизме играют МК рецепторы и ENaC клеток кортикальных собирательных трубок, активность которых контролируется альдостероном [7, 15, 16], и, по-видимому, β -адренорецепторы, которые опосредуют стимулирующее действие катехоламинов на зависимый от Na^+/Cl^- -котранспортера транспорт натрия в клетках дистального сегмента нефрона [17, 18].

Результаты исследования PATHWAY-2 показали, что антагонист МК-рецепторов спиронолактон по своей антигипертензивной активности примерно в 2 раза превосходит β_1 -блокатор бисопролол или α_1 -блокатор доксазозин и может рассматриваться как оптимальный 4-й препарат для лечения больных резистентной АГ. Однако его способность контролировать АД в этой популяции пациентов оказалась достаточно ограниченной, так как вероятность достижения целевого домашнего систолического АД < 135 мм рт. ст. в группе спиронолактона в конце наблюдения составила 58%, а при назначении антиадренергических препаратов периферического действия не превышала 11% [4]. Данные о недостаточной клинической эффективности спиронолактона у лиц резистентной АГ получены и в исследовании ReNOT, посвященном сравнительной оценке этого препарата с клонидином (клофелином), антигипертензивный эффект которого обусловлен стимуляцией α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов тормозных симпатических структур центральной нервной системы. В результате установлено, что оба лекарственных препарата примерно одинаково снижают офисное АД, в то время как спиронолактон превосходит клонидин по способности снижать систолическое/диастолическое 24-часовое амбулаторное АД. При этом целевой уровень офисного АД $< 140/90$ мм рт. ст. к концу наблюдения был достигнут у 20,5% больных в группе спиронолактона и 20,8% у лиц, получавших клонидин. Аналогичные показатели для целевого 24-часового амбулаторного АД $< 130/80$ мм рт. ст. составили соответственно 44,0% и 46,2% [6].

Эти данные свидетельствуют о том, что включение спиронолактона в антигипертензивную терапию в качестве 4-го препарата не обеспечивает контроль АД у значительной части больных резистентной АГ. Более широкому применению этого лекарственного препарата и других антагонистов МК рецепторов в этой популяции пациентов препятствует также высокий риск ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии у лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м² и содержанием калия в крови

> 4,5 ммоль/л. В связи с этим ведется поиск новых лекарственных средств, которые могли бы самостоятельно или при добавлении к спиронолактону улучшать контроль АД у пациентов с резистентной АГ, включая больных с 3б и более тяжелыми стадиями ХБП. Прежде всего, это касается ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), ингибиторов центральной АПА и новых препаратов из группы антагонистов рецепторов эндотелина.

Новые подходы к медикаментозной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Наиболее перспективными для улучшения контроля АД у лиц с резистентной АГ являются новые препараты, механизм антигипертензивного действия которых отличается не только от ингибиторов РАС, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, но и антагонистов МК рецепторов, угнетающих транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона [19].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы SGLT2, обладающие умеренным антигипергликемическим действием, используются как препараты 2-й линии для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью и/или ХБП [20]. Канаглифлозин, эмпаглифлозин и другие препараты этого класса тормозят активность белка-переносчика SGLT2 в клетках проксимальных канальцев почек и увеличивают выделение с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается повышением диуреза, антигипергликемическим эффектом и снижением АД [21, 22].

По данным метаанализа результатов 27 исследований ($n = 12960$), включение в лекарственную терапию больных СД 2-го типа дапаглифлозина, эмпаглифлозина или канаглифлозина вызывает антигипертензивную реакцию, которой спустя 4–12 недель наблюдения сопутствует снижение офисного систолического/диастолического АД в среднем на 4,0/1,6 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем [23]. Похожие данные получены и при метаанализе результатов 6 исследований, посвященных оценке влияния этих препаратов на динамику 24-часового амбулаторного систолического/диастолического АД у пациентов с СД 2-го типа ($n = 2098$), среди которых 43 % имели исходное систолическое АД выше 140 мм рт. ст. Снижение величины этого показателя к концу 6–12 недель наблюдения составило в среднем 3,76/1,83 мм рт. ст. [24].

Препараты этого ряда эффективно снижают АД у гипертензивных больных СД 2-го типа с нарушенной функцией почек. Об этом свидетельствует оценка клинической эффективности эмпаглифлозина в группе из 2286 таких пациентов, из которых были выделены подгруппы со средним уровнем СКФ 76,2 ($n = 518$), 46,8 ($n = 234$) и 24,0 мл/мин/1,73 м² ($n = 49$), соответствующим С2, С3 и С4 стадиям ХБП. Ингибитор SGLT2 назначался в дозе 25 мг/сут в течение 24 недель в дополнение к лекарственной терапии, включавшей ингибиторы РАС, диуретики и другие антигипертензивные средства. В итоге установлено, что к концу наблюдения уровень снижения 24-часового амбулаторного систолического АД в подгруппах эмпаглифлозина существенно выше по сравнению с плацебо и составляет у лиц с С2, С3 и С4 стадиями диабетической нефропатии соответственно –4,0, –5,5 и –6,6 мм рт. ст. [25].

Антигипертензивный эффект ингибиторов SGLT2 в значительной мере связан с диуретической реакцией, возникающей в ответ на увеличение потери глюкозы с мочой и избирательное угнетение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, что существенно отличает их от тиазидных, петлевых диуретиков и антагонистов МК рецепторов, ингибирующих транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона [26].

При длительном назначении больным СД 2-го типа канаглифлозина в дозе 300 мг/сут наблюдается первоначальный прирост диуреза примерно на 300 мл/сут, который остается повышенным в течение первой недели и затем постепенно возвращается к исходному уровню к концу 12 недель наблюдения. Аналогичным образом изменяется и объем плазмы крови, который под влиянием канаглифлозина снижается к концу первой недели (–5,4 % против +4,3 % в группе плацебо, $p = 0,02$), а затем практически полностью восстанавливается до исходных значений [27]. По данным, полученным при анализе взаимосвязи диуретической реакции, возникающей у пациентов с СД 2-го типа при назначении ингибиторов SGLT2, и динамики антигипертензивного эффекта, первоначальное снижение АД в ближайшие 2 недели является следствием осмотического диуреза, а длительный антигипертензивный эффект спустя 6 месяцев определяется избыточной потерей натрия с мочой. Снижение систолического АД умеренно коррелирует с величиной натрийуреза ($R = -0,60$, $p = 0,014$), что подтверждает участие угнетения SGLT2 в механизме антигипертензивного действия этих лекарственных препаратов [28]. Несмотря на относительно слабый прирост натрийуреза, ингибиторы SGLT2 потенцируют диуретическое и натрийуретическое действие петлевых диуретиков

у здоровых лиц [29], пациентов с ХБП недиабетического происхождения [30] и снижают частоту их применения у больных СД 2-го типа с сердечной недостаточностью [31].

Ингибиторы SGLT2 эффективно подавляют также избыточную активность симпатических нервов, иннервирующих сердечно-сосудистую систему и почки, характерную для большинства гипертензивных больных СД 2-го типа [32–34]. Механизм формирования этого эффекта не совсем ясен, хотя не исключено, что он может быть отчасти связан со снижением экспрессии мРНК и снижением активности SGLT2 в нейронах узлового ганглия и некоторых структурах гипоталамуса [35].

Первоначальные данные, полученные при ретроспективной оценке результатов лечения эмпаглифлозином 1579 больных СД 2-го типа с резистентной АГ, выделенных из выборки исследования EMPA-REG OUTCOME, включавшей 7020 участников, оказались весьма обнадеживающими. Включение этого препарата в дозе 10–25 мг/сут в антигипертензивную терапию вызывает у таких пациентов спустя 12 недель наблюдения клинически значимое по сравнению с группой плацебо ($n = 516$) снижение исходного офисного систолического АД. Средняя разница в величине этого показателя между группами эмпаглифлозина и плацебо составила к этому времени $-4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Одновременно в группе эмпаглифлозина выявлено значительно большее количество лиц (38%), достигших целевого уровня систолического АД $< 130/80$ мм рт. ст., чем в группе плацебо (26%). Показано также, что эмпаглифлозин при длительном применении (медиана 3,1 года) не только способствует достижению целевого АД, но и существенно снижает у таких пациентов риск общей (отношение рисков (ОР) 0,75; доверительный интервал (ДИ): 0,53–1,06), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,60; ДИ: 0,40–0,89) и прогрессирования диабетической нефропатии (ОР 0,64; ДИ: 0,51–0,82) [36]. В связи с этим имеются основания рассматривать эмпаглифлозин и другие препараты этого ряда как лекарственные средства, которые могут достаточно эффективно улучшать контроль АД, прогноз жизни и некоторые клинические исходы у значительной части больных СД 2-го типа с резистентной АГ.

Ингибиторы аминопептидазы А головного мозга

Ингибиторы АПА головного мозга разрабатываются в течение последнего 10-летия как новый класс антигипертензивных лекарственных средств для медикаментозной терапии неконтролируемой и резистентной АГ.

АПА является ключевым ферментом, который осуществляет превращение ангиотензина (Анг) II

в активный метаболит Анг III в системной и тканевых РАС, включая РАС головного мозга. Анг III является одним из основных эффекторных пептидов РАС, который обладает высокой биологической активностью, обусловленной специфической чувствительностью к нему AT_3 - и, в меньшей степени, AT_1 - и AT_2 -рецепторов клеток-мишеней различных органов и тканей. В головном мозге этот пептид участвует в поддержании активности нейронов рострального вентролатерального ядра бульбарного вазомоторного центра и некоторых других симпатических структур, контролирующих системное АД [37, 38]. Усилиями группы французских исследователей разработан пероральный непептидный ингибитор АПА фирибастат (RB 150), представляющий собой пролекарство, которое легко проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где метаболизируется до двух активных метаболитов, специфически ингибирующих мозговую АПА. Доклинические исследования подтвердили, что фирибастат, подавляющий гиперактивность РАС головного мозга и связанных с ней симпатических структур, обладает высокой антигипертензивной активностью и эффективно снижает АД у животных с моделями эссенциальной и солечувствительной АГ [39, 40].

В исследовании NEW-HOPE закончена II фаза клинических испытаний фирибастата, посвященная оценке его клинической эффективности и безопасности применения у больных с неконтролируемой АГ. В него были включены 256 гипертензивных пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших ранее обычную антигипертензивную терапию. Больным назначали препарат в дозе 500 мг/сут в течение первых 2 недель, затем при сохранении офисного АД $> 140/90$ мм рт. ст. дозу увеличивали до 1000 мг/сут. При сохранении АД $\geq 160/110$ мм рт. ст. спустя 1 месяц лечения добавляли гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут. К концу наблюдения, продолжавшегося 8 недель, было выявлено снижение офисного систолического и диастолического АД на 9,5 и 4,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). При этом 85% испытуемых получали только фирибастат, а остальные — его комбинацию с гидрохлоротиазидом. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли (4%) и кожные реакции (3%). Ангионевротических отеков или нарушения содержания калия, натрия и креатинина в крови не выявлено [41].

В настоящее время в исследовании FRESH проводится III фаза клинических испытаний фирибастата, в которой изучается клиническая эффективность и безопасность применения этого препарата в дозе 1000 мг/сут у 502 больных резистентной АГ. Длительность наблюдения составляет 12 недель.

Первичная конечная точка включает офисное систолическое АД, основные вторичные конечные точки — офисное диастолическое АД и 24-часовое амбулаторное систолическое/диастолическое АД [42]. Полученные результаты позволят оценить перспективы использования ингибитора АПА головного мозга фибрибастата в качестве нового лекарственного препарата для повышения эффективности антигипертензивной терапии пациентов с резистентной АГ.

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелиновая система включает три основных эффекторных пептида эндотелиального происхождения, которые взаимодействуют со специфическими ET_A - и ET_B -рецепторами клеток-мишеней, ассоциированными с двумя подтипами G-белков. В обычных условиях эндотелин-1, присутствующий в сердечно-сосудистой системе в небольших количествах, поддерживает активность более чувствительных к нему ET_B -рецепторов сосудов, которые опосредуют его сосудорасширяющее действие и участвуют в поддержании гемодинамического режима в организме. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, когда его уровень в крови значительно возрастает, эндотелин-1 активирует преимущественно ET_A -рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток артерий, некоторых структур сердца и почек, которые прямо вовлекаются в патогенез легочной и системной АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и ХБП, включая диабетическую нефропатию [43, 44].

Клинические испытания селективных антагонистов ET_A -рецепторов и двойных антагонистов ET_A/ET_B -рецепторов у пациентов с АГ различного происхождения выявили высокую антигипертензивную активность этих препаратов. Согласно данным, полученным в метаанализе результатов клинических исследований эффективности и безопасности применения двойного антагониста ET_A/ET_B -рецепторов босентана, селективного антагониста ET_A -рецепторов дарусентана, некоторых других препаратов у 4989 пациентов с АГ, длительное назначение этих лекарственных средств вызывает снижение 24-часового амбулаторного систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо соответственно на 7,65 и 5,92 мм рт. ст. Одновременно было отмечено, что количество побочных эффектов в группе активного лечения значительно превышает аналогичные показатели в группе плацебо [45]. Ретроспективный метаанализ побочных эффектов, возникающих при длительной терапии антагонистами ET -рецепторов, подтвердил, что в этих условиях риск развития периферических отеков возрастает по сравнению с плацебо в 1,44 раза, риск ухудшения функции печени в 2,38 и риск выявления анемии — в 2,69 раза. В свя-

зи с этим все программы клинических исследований антагонистов ET -рецепторов у пациентов с АГ были остановлены. Босентан и некоторые другие препараты рекомендованы только для лечения тяжелых больных с легочной АГ [46, 47].

Интерес к этой группе лекарственных средств вновь возродился с появлением нового двойного антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана, активного метаболита известного ранее препарата мацитентана. Результаты II фазы клинических испытаний, в которой участвовали 490 пациентов с АГ различного происхождения, показали, что этот препарат обладает выраженным антигипертензивным действием, снижая исходное офисное систолическое/диастолическое АД на 9,90/6,99 мм рт. ст. при назначении в дозе 25 мг/сут в течение 8 недель, по сравнению с плацебо ($p = 0,014$). Общее количество побочных эффектов (40,2 %) при назначении апроцитентана в максимальной дозе 50 мг/сут было сопоставимо с группой плацебо (36,6 %) [48].

В настоящее время с учетом приемлемого профиля переносимости проводится исследование III фазы клинических испытаний PRECISION, в котором оцениваются клиническая эффективность и безопасность применения апроцитентана у 600 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ. Апроцитентан назначается в дозах 12,5 и 25 мг/сут как четвертый препарат в дополнение к антигипертензивной терапии больных, длительное время получающих комбинацию валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида. Длительность наблюдения в разных группах активного лечения составляет от 4 до 40 недель. Основной первичный исход — изменение исходного уровня офисного и 24-часового амбулаторного систолического АД по сравнению с плацебо [49]. Результаты этого исследования позволят оценить перспективы применения нового антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана для улучшения контроля АД у больных резистентной АГ.

Заключение

Повышение клинической эффективности медикаментозной терапии и снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с резистентной АГ остаются нерешенными проблемами кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReNOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, биспролола и доксазозина в улучшении контроля АД в этой популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств

не обеспечивает достижение целевого уровня АД у значительной части таких пациентов. Ретроспективный анализ данных, полученных в исследовании EMPA-REG OUTCOME при оценке клинической эффективности ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина в дозе 10–25 мг/сут, подтвердил возможность применения этого препарата для улучшения контроля АД у больных СД 2-го типа с резистентной АГ. Обнадеживающими оказались также результаты II фазы клинических испытаний фибастата, ингибитора АПА головного мозга, и нового антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана в больших группах больных с резистентной АГ различной этиологии. Однако необходимы крупномасштабные рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования, которые подтвердили бы не только клиническую эффективность, но и безопасность длительного применения фибастата и апроцитентана в этой популяции пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
2. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med*. 2018;178(1):28–36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
4. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, MacInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
5. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel group, double-blind, randomized phase 4 trial. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2016;4(2):136–147. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
7. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamics changes in resistant hypertension and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2018;6(6):464–475. doi:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
8. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Int Med*. 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.1159
9. Hall JE. Kidney dysfunction mediates salt-induced increases in blood pressure. *Circulation*. 2016;133(9):894–906. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526
10. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Бучнева Н. В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12(2):39–45. [Kuzmin OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology*. 2008;12(2):39–45. In Russian].
11. Graham LA, Domoniczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiological Genomics*. 2017;49(5):261–276. doi:10.1152/physiolgenomics.00017.2017
12. Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2017;313(2):F135–F140. doi:10.1152/ajprenal.00427.2016
13. Grassi G, Bombelli M, Buzzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neurogenic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(6):479–483. doi:10.1038/hr.2014.25
14. Eikelis N, Marques FZ, Hering D, Marusic P, Head GA, Walton AS et al. A polymorphism in the noradrenaline transporter gene is associated with increased blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(7):1571–1577. doi:10.1097/HJH.0000000000001736
15. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Seminars Nephrology*. 2014;34(5):532–539. doi:10.1016/semnephrol.2014.08.007
16. Calhoun DA. Fluid retention, aldosterone excess, and treatment of resistant hypertension. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2018;6(6):431–433. doi:10.1016/S2213-8587(18)30080-9
17. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F et al. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK 4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nature Medicine*. 2011;17(5):573–580. doi:10.1038/nm.2337
18. Walsh KR, Kuwabary JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiology*. 2016;310(2): R 115–R 124. doi:10.1152/ajpregu.00514.2014
19. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n.547 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n.547. In Russian].
20. American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;41(Suppl. 1):S90–S102. doi:10.2337/dc19-S009
21. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y

22. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, Laverman GD, Frimont-Moller M, Jorgensen NR et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med*. 2019;8(6): E 779. doi:10.3390/jcm8060779
23. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262–275. doi:10.1016/j.jash.2014.01.007
24. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005686. doi:10.1161/JAHA.117.005686
25. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney International*. 2018;93(1):231–244. doi:10.1016/j.kint.2017.06.017
26. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin, a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diab Obes Metabol*. 2013;15(9):853–862. doi:10.1111/dom.12127
27. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrel K, Wang SS et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metabol*. 2014;16(11):1087–1095. doi:10.1111/dom.12322
28. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M et al. Mechanism of the blood pressure lowering effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):23. doi:10.1186/s40360-017-0125-x
29. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Shirley DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007046. doi:10.1161/JAHA.117.007046
30. Ohara K, Masuda T, Murakami T, Imai T, Yoshisawa H, Nakagawa S et al. Effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on fluid distribution: a comparison study with furosemide and tolvaptan. *Nephrology (Carlton)*. 2019;9(9):904–911. doi:10.1111/nep.13552
31. Weeda ER, Cassarly C, Brinton DL, Shirley DW, Simpson KN. Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Diab Complications*. 2019;33(8):567–71. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.05.001
32. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Fujii T, Oka T, Dobashi S et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in patients with a heart failure: a case report. *Drug Discoveries Therapeutics*. 2018;12(1):51–54. doi:10.5582/ddt.2017.01069
33. Herat LY, Magno AL, Rudnicka S, Hricova JH, Carnagarin R, Ward NC et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC. Basic Translation Science*. 2020;5(2):169–179. doi:10.1016/j.jacmts.2019.11.007
34. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Current Cardiol Reports*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
35. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi Y, Zaved Waise TM, Arakawa A et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:37–44. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.028
36. Ferreira JH, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
37. Marc Y, Iturrioz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clinical Science (London)*. 2014;127(3):135–148. doi:10.1042/CS20130396
38. Nakagawa P, Gomez J, Grobe JL, Sigmund CD. The renin-angiotensin system in the central nervous system and its role in blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(1):7. doi:10.1007/s11906-019-1011-2
39. Marc Y, Gao J, Balavoine F, Michaud A, Roques BP, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of orally active aminopeptidase A inhibitors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2012;60(2):411–418. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190942
40. Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, Flahault A, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB 150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in desoxycorticosterone-acetate-salt rats. *J Hypertens*. 2018;36(3):641–650. doi:10.1097/HJH.0000000000001563
41. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbarnades S, Dittich HC et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation*. 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
42. Firibastat in treatment-resistant hypertension (FRESH). *ClinicalTrials.gov*. NCT04277884
43. Davenport AP, Hydman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357–418. doi:10.1124/pr.115.011833
44. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):491–502. doi:10.1038/s41569-019-0176-3
45. Yuan W, Cheng G, Li B, Li Y, Lu S, Liu D et al. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis. *Blood Press*. 2017;26(3):139–149. doi:10.1080/08037051.2016.1208730
46. Wei A, Gu Z, Li J, Liu X, Wu X, Han Y et al. Clinical adverse effect of endothelin receptor antagonists: insight from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e003896. doi:10.1161/JAHA.116.003896
47. Burnier M. Update on endothelin receptor antagonist in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):51. doi:10.1007/s11906-018-0848-0
48. Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Menard J, Bellet M. Randomized dose-response study of new dual endothelin receptor antagonist apocritentan in hypertension. *Hypertension*. 2020;75(4):956–965. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14504
49. A research study to show the effect of apocritentan in the treatment of difficult to control (resistant) high blood pressure (hypertension) and find out more about its safety. *ClinicalTrials.gov*. NCT03541174

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский

ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Сердюк Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4864-5513, e-mail: chubsvet@mail.ru;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: vitbelya@yandex.ru;

Тулина Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9148-2046, e-mail: Tulinalm@mail.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Svetlana V. Serdyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-4864-5513, e-mail: chubsvet@mail.ru;

Vitaly V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: vitbelya@yandex.ru;

Larisa M. Tulina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-9148-2046, e-mail: Tulinalm@mail.ru.