

Перспективы лечения артериальной гипертензии

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде,

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; Виллевальде 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-

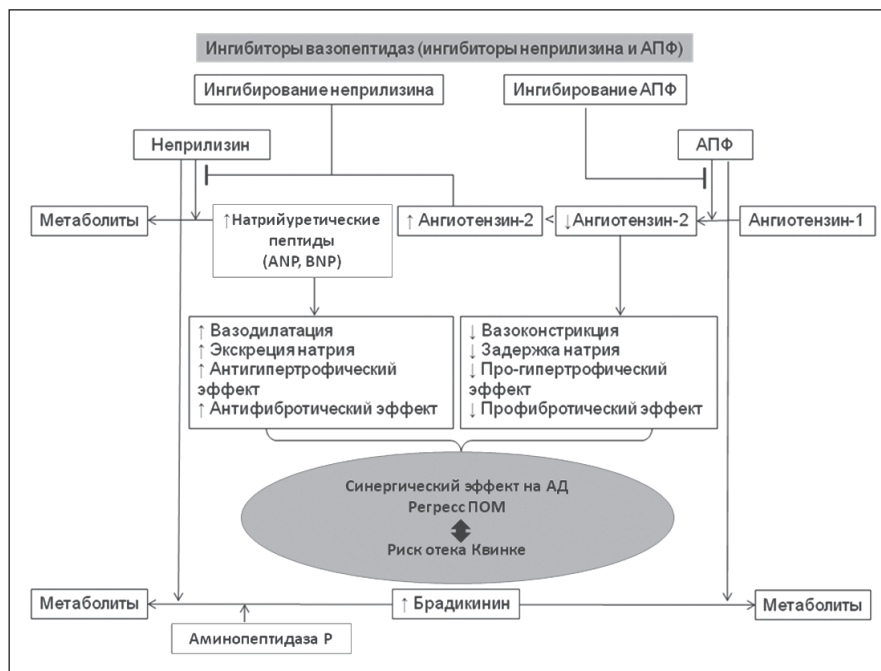
Таблица 1

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Группа	Препарат	Фаза исследований
Двойные ингибиторы вазопептидаз Ингибиторы неприлизина и АПФ Ингибиторы неприлизина и ЭПФ	Илепатрил (AVE7688) Даглутирил (SLV 306)	Фаза 3 Фаза 2
Двойные ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина	LCZ696	Фаза 3
Ингибиторы альдостеронсинтазы	LCI 699	Фаза 2*
Антагонисты эндотелина	Бозентан Дарузентан	Фаза 2 Фаза 3*
Доноры NO Препараты, высвобождающие NO Гибриды, высвобождающие NO Доноры NO-ингибиторы ЦОГ	Нитрозил-кобинамид NO-лозартан, NO-телмисартан Напроксацинод	Доклиническая Доклиническая Доклиническая Фаза 3
Блокаторы ренина-проренина	—	Доклиническая
Активаторы АПФ-2	—	Доклиническая
Ингибиторы аминопептидазы-А	QGC001	Доклиническая
Вакцины Ангиотензин-1 вакцина Ангиотензин-2 вакцина	PMD3117 Cyt006-AngQb	Фаза 2 Фаза 2
Двойные антагонисты AT-1 рецепторов ангиотензина II и рецепторов эндотелина-А	PS-433540	Фаза 2
Новые двойные БРА и частичные агонисты PPAR-α	—	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 неперилизина и ангиотензинпревращающего фермента



Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АД — артериальное давление; ЛОЖ — 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 неперилизина оказалась слабой, поскольку ингибирование неперилизина одновременно повышает концентрацию нескольких сосудосуживающих пептидов (например, ангиотензина-2 и эндотелина-1), метаболизм которых также осуществляется при участии неперилизина [6].

На следующем этапе исследования были сфокусированы на применении ингибиторов неперилизина 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 неперилизин [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].

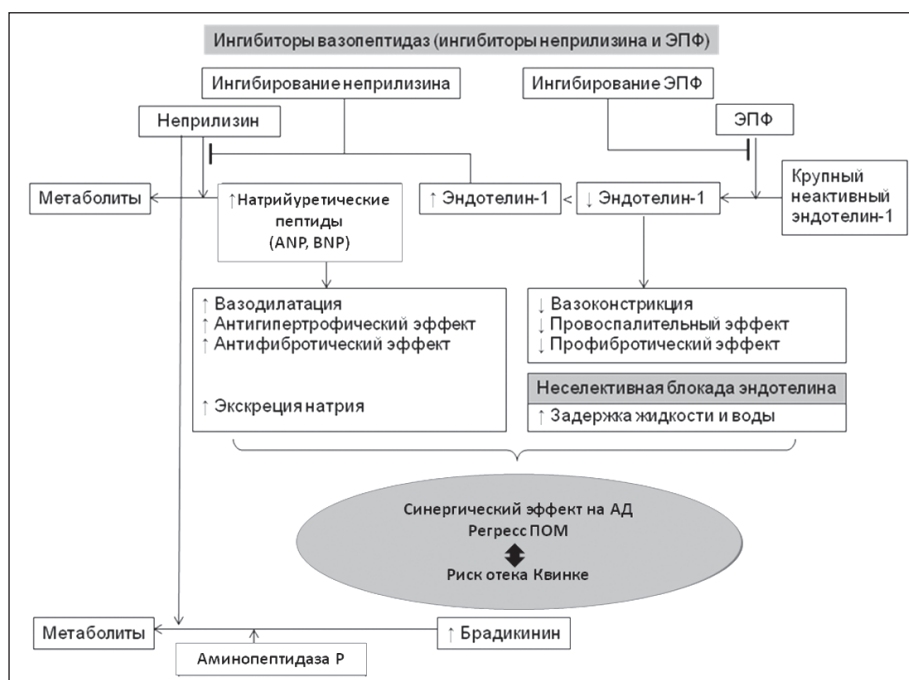
Эндотелинпревращающий фермент (ЭПФ) — ключевая пептидаза в эндотелиновой системе. Этот фермент расщепляет неактивную крупную молекулу эндотелина-1 в активный эндотелин-1, который связывается с эндотелиновыми рецепторами типа А и таким образом оказывает свое сосудосуживающее действие. Комбинированное ингибирование неприлизина и ЭПФ имеет несколько теоретических преимуществ (рис. 2). Во-первых, это блокада провоспалительных и профибротических эффектов эндотелина-1 и повышение концентрации в плазме натрийуретических пептидов, которые имеют сосудорасширяющее, антигипертрофическое и антифибротическое свойства. Во-вторых, это преодоление ограниченный изолированного ингибирования неприлизина, которое может привести к сужению сосудов за счет блокады деградации эндотелина-1. В-третьих, натрийуретическому действию неприлизина может препятствовать задержка натрия и воды, связанная с неселективной блокадой рецепторов эндотелина [13]. Даглутрил, являющийся мощным комбинированным ингибитором неприлизина и ЭПФ, в настоящий момент находится во 2-й фазе клинических исследований у пациентов с АГ.

Двойные ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина. Для преодоления риска ангионевротического отека была предпринята попытка соединения ингибитора неприлизина с

блокатором АТ-рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, которые не обладают эффектами металлопептидаз в отношении разрушения брадикинина (рис. 3). LCZ696, первый в классе ингибитор двойного действия в отношении АТ-рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и неприлизина, состоит из молекулярных фрагментов валсартана и пролекарства — ингибитора неприлизина АНУ377 в соотношении 1:1. Уже проведены и проводятся некоторые исследования, а также планируется проведение нескольких рандомизированных клинических исследований препарата у пациентов с АГ [14]. В рандомизированном исследовании для проверки концепции (proof-of-concept trial) LCZ696 при сравнении с валсартаном у 1328 пациентов с легкой или умеренной АГ обеспечивал стойкое снижение АД [15]. В течение 8-недельного периода терапии не было зарегистрировано ни одного случая ангионевротического отека. Однако такая переносимость должна быть подтверждена, в частности у пациентов негроидной расы, у которых, в сравнении с белой популяцией, омапатрилат чаще вызывал развитие ангиоотека (в исследовании около 8 % пациентов были афроамериканцами) [9]. Другая перспективная область использования этого класса препаратов — лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

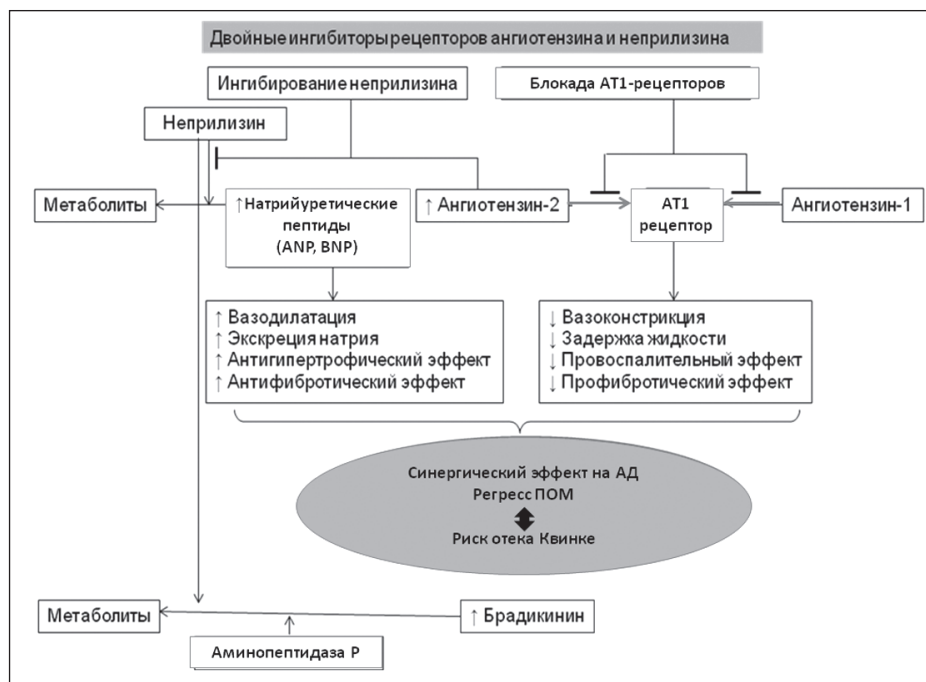
Ингибиторы альдостеронсинтазы. Блокаторы минералокортикоидных рецепторов (так называе-

Рисунок 2. Синергический антигипертензивный эффект комбинированного ингибирования неприлизина и эндотелинпревращающего фермента



Примечание: ЭПФ — эндотелинпревращающий фермент; АД — артериальное давление; ПОМ — поражение органов-мишеней.

Рисунок 3. Синергические эффекты одновременной блокады АТ-рецепторов 1-го типа ангиотензина II и ингибирования неперилизина



Примечание: АТ — ангиотензин II; АД — артериальное давление; ПОМ — поражение органов-мишеней.

мые антагонисты альдостерона) — спиронолактон и эплеренон — все чаще назначаются не только для лечения первичного альдостеронизма, но и для пациентов с резистентной АГ. Однако низкая селективность спиронолактона к минералокортикоидным рецепторам часто ассоциируется с прогестерон- и тестостеронзависимыми неблагоприятными эффектами. Оба препарата могут привести к развитию гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без него), однако эплеренон, как более селективный ингибитор минералокортикоидных рецепторов, имеет меньше побочных эффектов, как в отношении гинекомастии, так и гиперкалиемии.

Использование антагонистов альдостерона связано с реактивным увеличением плазменной концентрации альдостерона, что может усилить влияние альдостерона, независимо от воздействия на транскрипцию генов [16]. Клиническое значение этих негеномных эффектов пока неясно. Для снижения сывороточной концентрации альдостерона и во избежание побочных эффектов созданы ингибиторы альдостеронсинтазы, представляющие собой новую терапевтическую опцию по предотвращению неблагоприятных эффектов антагонистов альдостерона [17, 18]. LCI699 был первым в классе перорально используемых ингибиторов альдостеронсинтазы. У 524 пациентов с первичной АГ прием 10 мг LCI699 один раз в день в течение

4 недель существенно снижал среднесуточное систолическое АД по сравнению с плацебо ($p = 0,046$) аналогично эффекту при приеме эплеренона 50 мг дважды в день [18]. Однако у 20 % пациентов, получавших 10 мг LCI699, определялось подавление адренокортикотропной стимуляции синтеза кортизола, что, вероятно, было связано с частичным ингибированием 11- β -гидроксилазы, катализирующей превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, в связи с чем в 2010 году разработка LCI699 была остановлена.

В настоящий момент исследования сосредоточены на высокоселективных ингибиторах альдостеронсинтазы без влияния на нормальную стимуляцию синтеза кортизола адренокортикотропным гормоном.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов. Эндотелин-1 является мощным эндотелийпродуцируемым сосудосуживающим пептидом, действующим через эндотелин-А и эндотелин-В рецепторы, а также опосредующим провоспалительные эффекты. Бозентан — первый в классе высокоспецифичных, непептидергических пероральных антагонистов эндотелин-А и эндотелин-В рецепторов, пригодных для долгосрочного лечения. Хотя антагонисты эндотелина-1 были известны на фармацевтическом рынке как препараты для лечения легочной гипертензии, некоторые из них были исследованы у пациентов с резистентной АГ. В сравнении с плацебо, бозентан существенно

снижал клиническое АД, однако из-за побочных эффектов (главным образом увеличения печеночных трансаминаз, отеков и задержки жидкости) последующие рандомизированные испытания были ограничены только пациентами с резистентной АГ. У таких пациентов дарузентан, смешанный эндотелиновый антагонист, в настоящее время находящийся в 3-й фазе клинических испытаний, был более эффективным, чем плацебо по снижению клинического и амбулаторного АД в дополнение к лечению антигипертензивными препаратами трех и более классов. И хотя у 20 из 81 пациента (25 %), получавшего дарузентан, появились признаки задержки жидкости по сравнению с 19 из 132 (14 %) пациентов в группе плацебо, исследователи устранили эту проблему путем увеличения дозы диуретиков. Однако разработка препарата все же была остановлена в связи с результатами последующего исследования у пациентов с резистентной АГ, показавшего, что дарузентан существенно не уменьшает клиническое систолическое АД в сравнении с плацебо, хотя и обеспечивает большее снижение «офисного» систолического АД по данным суточного мониторингирования АД.

Доноры оксида азота. Оксид азота является мощным вазодилататором, однако клиническое использование нитратов для лечения пациентов с АГ ограничено их короткой продолжительностью действия, развитием толерантности вследствие тахифилаксии и частыми побочными эффектами, в частности головной болью.

Чтобы преодолеть возникновение толерантности, которая развивается вследствие биотрансформации органических нитратов в активную форму, исследования были сконцентрированы на препаратах, которые непосредственно напрямую высвобождают оксид азота, например, нитрозильные соединения:

- кобинамид (в настоящее время на доклиническом этапе исследований);
- фармакодинамические гибриды лозартана и телмисартана, высвобождающие оксид азота;
- нитропроизводные-непептидные ингибиторы ренина;
- напроксинод — циклооксигеназингибирующий донатор оксида азота (NcOx), который в настоящее время находится в 3-й фазе клинических испытаний по лечению пациентов с АГ и артритом [19].

Новые препараты на доклиническом этапе разработки. Из новых лекарственных средств на доклиническом этапе разработки находятся непептидные антагонисты рецепторов проренина (действующие за счет блокады рецепторов ренин-

проренин) и активаторы АПФ-2, расщепляющего ангиотензин II на этапе образования ангиотензина (1–7), обладающего предполагаемыми кардиопротективными свойствами [20].

Среди антигипертензивных препаратов центрального действия новым классом являются пероральные ингибиторы аминопептидазы-А, например QGC001, действующие на фермент аминопептидазу-А, участвующую в синтезе ангиотензина-3 в головном мозге (одного из ключевых ферментов мозговой ренин-ангиотензиновой системы в контроле выработки аргинина-вазопрессина и в регулировании АД) [21].

Вакцины

Вакцины для лечения АГ, испытанные на животных моделях более двух десятилетий назад, находятся лишь на ранней стадии испытаний для применения у человека. На этапе разработки две вакцины на основе ангиотензина. Проходит 2-ю фазу испытаний вакцина на основе ангиотензина II CYT006-AngQb, существенно снижающая АД в сравнении с плацебо у пациентов с АГ ($p = 0,015$ для систолического и $0,064$ для диастолического АД) [22]. Однако при повышении дозы препарата аналогичного влияния в отношении АД не наблюдалось. PMD3117 — вакцина на основе ангиотензина I, снижающая АД в доклинических исследованиях у крыс, показала отсутствие влияния на уровень АД в плацебо-контролируемых исследованиях у людей с АГ. Необходимы дальнейшие исследования вакцин с усовершенствованной иммуногенностью и модифицированным адъювантом для повышения титра вырабатываемых антител и достижения контроля АГ.

Новые молекулы для замедления сосудистого старения и лечения изолированной систолической АГ у пожилых лиц

Блокаторы конечных продуктов гликирования, действующие на молекулярные структуры стенки аорты, ответственные за сосудистую жесткость, могут представлять особый интерес не только для лечения изолированной систолической АГ, но и для больных АГ с сахарным диабетом или хронической болезнью почек [23]. Такие препараты могут как препятствовать формированию сшивок из конечных продуктов гликирования и белками сосудистой стенки (аминогуанидин и пиридоксамин), так и каталитически разрушать такие связи (алагебриум и аналоги пиридиния TRC4186 и TRC4149). В обоих случаях, действуя в качестве хелирующих агентов, препараты ингибируют металлкализируемые реакции окисления, ускоряющие процесс образования

конечных продуктов гликозилирования. Представлялось перспективным применение алагебриума для уменьшения жесткости аорты независимо от АД у пациентов с изолированной систолической АГ [24], однако несколько клинических испытаний не показали преимуществ его применения у пациентов с АГ или ХСН, в связи с чем разработка была прекращена.

Новые процедуры и устройства для снижения АД

Учитывая ограничения фармакологической терапии АГ, все большее внимание стало привлекать использование различных устройств и хирургических методов. Попытки хирургического лечения АГ не являются новыми. Оперативное лечение было предпочтительно для некоторых форм вторичной АГ на протяжении десятилетий [2]. Еще до начала эры медикаментозного лечения выполнялись хирургические вмешательства на симпатических ганглиях и нервах [25]. Имплантируемые устройства, стимулирующие барорецепторы для снижения АД, были разработаны и тестированы более 40 лет назад [26], но лишь совсем недавно активно стали исследоваться устройства для управляемого дыхания с целью снижения АД [27], поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях у больных АГ и синдромом обструктивного апноэ во сне [28], непосредственная электрическая стимуляция участков головного мозга для изменения АД [29], устройства для стимуляции артериальных барорецепторов [30], хирургическая нейрососудистая депрессия ствола мозга для устранения сосудистой компрессии бульбарных областей [31], радиочастотная катетерная абляция почечных нервов [32].

Симпатическая нервная система иногда представляется «забытым» путем в лечении АГ, несмотря на ее большое значение в патогенезе. Национальные и международные руководства по лечению АГ обычно относят антиадренергические препараты к третьему или четвертому шагу лечения. Ряд процедур и устройств, предлагаемых для лечения АГ, действуют именно на симпатическую нервную систему, и степень, до которой они эффективно и безопасно снижают АД у пациентов с АГ, колеблется в широких пределах.

Устройства, которые изучаются в отношении лечения АГ, можно разделить на две группы: 1) первично создававшиеся для лечения иных, нежели АГ, состояний с эффектом снижения АД и 2) целенаправленно создававшиеся с целью лечения резистентной АГ.

Недавно дискредитированные или с недоказанной клинической ценностью устройства и процедуры, снижающие АД, первично разработанные для лечения других состояний

Поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях. АГ при ожирении нередко ассоциирована с синдромом обструктивного апноэ во сне [28, 33]. Обеспечение постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях при помощи индивидуальных масок — основной метод лечения этого синдрома. Польза от такого лечения весьма обширна и включает снижение АД, что объясняется устранением хронической симпатической гиперактивности [27, 33–35]. Несмотря на взаимосвязь АГ с синдромом обструктивного апноэ во сне у тучных людей, степень снижения АД (примерно на 5 мм рт. ст.) оказалась меньшей, чем ожидалось, но безусловно, и этот эффект важен. При необходимости в медикаментозной антигипертензивной терапии такие пациенты хорошо отвечают на лечение антагонистами минералокортикоидов.

Глубокая стимуляция головного мозга. Стимулирующие электроды, постоянно находящиеся в головном мозге, все шире используются при неврологических расстройствах, таких как паркинсонизм и хронические болевые синдромы. У пациентов с сопутствующей АГ установка электродов может использоваться для стимуляции головного мозга с целью снижения АД [29, 36], например, для стимуляции депрессорных областей центральной нервной системы (ЦНС) или электрического подавления активности прессорных зон. Эти устройства не предназначены для общего терапевтического использования, но механизм их действия отражает роль ЦНС в регуляции АД.

Устройства для управляемого дыхания. Мозговые центры контроля дыхания и АД функционально связаны. Такое взаимодействие дает обоснование для разработки устройств для замедления дыхания с целью снижения АД. Потребность в таких устройствах спорна, а эффективность не изучалась в исследованиях со строгим дизайном [37].

Нейрососудистая декомпрессия ствола головного мозга. Исследования на животных выявили участки в продолговатом мозге, которые увеличивают активность симпатической нервной системы и повышают АД [38]. Клиническим аналогом этой находки является предположение, что АГ у человека возникает за счет компрессии извитых мозговых артерий, главным образом, задней нижней мозжечковой артерии [31]. Хирургические методы направлены на устранение этой сосудистой компрессии, что по имеющимся данным приводит к существенному снижению АД [31, 39]. Однако адекватных

контролируемых клинических исследований по этому вопросу не проводилось.

Стентирование почечных артерий. Ранее рекомендуемым и стандартным методом лечения стеноза почечных артерий при АГ было шунтирование на основании определения ренина в почечной вене. В настоящее время используется стентирование почечных артерий. Несмотря на некоторые разногласия, метаанализ и рандомизированные исследования показывают, что польза от установки стента в почечные артерии при их атеросклеротическом поражении для снижения АД и сохранения функции почек практически отсутствует.

Стимуляция барорецепторов сонных артерий. Устройства для стимуляции каротидного барорефлекса были разработаны для лечения АГ и проходят клинические испытания. В исследованиях на экспериментальных моделях АГ активация центральных проводящих путей барорефлекса путем длительной электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса снижает симпатическую активность ЦНС и АД [40]. Устойчивый эффект сохраняется длительное время. Rheos — имплантируемые стимуляторы каротидного синуса, эффективность которых была изучена у больных тяжелой АГ, резистентной к медикаментозной терапии [31, 41, 42]. В процессе имплантации выделяются оба каротидных синуса, электроды располагают билатерально на поверхности адвентиции сонных артерий. Генератор стимулов имплантируется подкожно на передней стенке грудной клетки. Кратковременное подавление симпатической активности и снижение АД при помощи этого вмешательства достаточно существенны [41].

В настоящее время продолжают клинические исследования оценки эффективности и безопасности процедуры у больных резистентной АГ. В крупномасштабном двойном слепом исследовании система Rheos была имплантирована 265 пациентам, которые были рандомизированы (2:1) к непосредственной стимуляции барорецепторов в первые 6 месяцев ($n = 181$) или отсроченной стимуляции спустя 6 месяцев ($n = 84$, контрольная группа). Через 6 месяцев в группе немедленного начала стимуляции АД снизилось, но первичная конечная точка по эффективности не была достигнута отчасти из-за снижения АД и у многих пациентов контрольной группы. Кроме того, исследование не удовлетворяло критериям безопасности процедуры [42].

Таким образом, будущее этой процедуры неопределенно. Недавние долгосрочные исследования по безопасности имплантации устройства у овец и у людей не указывают на возможность травми-

ческого повреждения или стеноз сонных артерий [43]. В настоящее время проводятся клинические исследования, чтобы установить, перевешивает ли польза снижения АД таким методом затраты и инвазивный характер процедуры с использованием менее громоздких электродов, чем применяются сейчас, и с односторонней стимуляцией каротидного синуса.

Радиочастотная катетерная симпатическая денервация почек. Метод, который при появлении первых результатов претендовал на звание революционного, активно сейчас изучается. Он основан на радиочастотной катетерной абляции почечных симпатических нервов. Катетер проводится чрескожно по бедренной артерии в просвет обеих почечных артерий. Впервые возможность катетерной денервации почек таким способом при АГ была показана в 2002 году [32, 44]. Симпатические нервы почек проходят внутри стенок почечных артерий и достижимы для абляционной энергии, передаваемой из просвета артерий. Обширная хирургическая симпатэктомия (не направленная специфически на симпатические нервы почечных артерий) устраняла вазоконстриктивное влияние симпатической нервной системы и использовалась при лечении тяжелой АГ до появления антигипертензивных препаратов. Выполнение процедуры улучшало выживаемость, но частота хирургических осложнений и неблагоприятные последствия были высоки [45].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Mancia G., de Backer G., Cifkova R. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
2. Kaplan N.M. Resistant hypertension // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, № 8. — P. 1441–1444.
3. Esler M., Lambert E., Schlaich M. Point: chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension // J. Appl. Physiol. — 2010. — Vol. 109, № 6. — P. 1996–1998.
4. Dive V., Chang C.F., Yiotakis A., Sturrock E.D. Inhibition of zinc metalloproteinases in cardiovascular disease—from unity to trinity, or duality? // Curr. Pharm. Des. — 2009. — Vol. 15, № 31. — P. 3606–3621.
5. Corti R., Burnett J.C. Jr, Rouleau J.L., Ruschitzka F., Luscher T.F. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 15. — P. 1856–1862.
6. Kosoglou T., Herron J.M., Chen R., Given B., Sybertz E.J., Affrime M.B. Antihypertensive effect of the atriopeptidase inhibitor

SCH 34826 in essential hypertension // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82. — P. 2201.

7. Laurent S., Boutouyrie P., Azizi M. et al. Antihypertensive effects of fasidotril, a dual inhibitor of neprilysin and ACE, in rats and humans // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 5. — P. 1148–1153.

8. Weber M.A. Vasoepitidase inhibitors // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9292. — P. 1525–1532.

9. Kostis J.B., Packer M., Black H.R., Schmieder R., Henry D., Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 2. — P. 103–111.

10. Adam A., Cugno M., Molinaro G., Perez M., Lepage Y., Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9323. — P. 2088–2089.

11. Fryer R.M., Segreti J., Banfor P.N. et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153, № 5. — P. 947–955.

12. Azizi M., Bissery A., Peyrard S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasoepitidase inhibitor AVE7688 in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 79, № 1. — P. 49–61.

13. Kalk P., Sharkovska Y., Kashina E. et al. Endothelin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor SLV338 prevents hypertensive cardiac remodeling in a blood pressure-independent manner // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 755–763.

14. Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) // *J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 50, № 4. — P. 401–414.

15. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M., Lacourciere Y., Gong J., Lefkowitz M.P. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9722. — P. 1255–1266.

16. Grossmann C., Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signaling // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2009. — Vol. 308, № 1–2. — P. 53–62.

17. Amar L., Azizi M., Menard J., Peyrard S., Watson C., Plouin P.F. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 56, № 5. — P. 831–838.

18. Calhoun D.A., White W.B., Krum H. et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124, № 18. — P. 1945–1955.

19. Weber M.A. Treatment of patients with hypertension and arthritis pain: new concepts // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122, № 5, Suppl. — P. S16–S22.

20. Murca T.M., Almeida T.C., Raizada M.K., Ferreira A.J. Chronic activation of endogenous angiotensin-converting enzyme 2 protects diabetic rats from cardiovascular autonomic dysfunction // *Exp. Physiol.* — 2012. — Vol. 97, № 6. — P. 699–709.

21. Bodineau L., Frugiere A., Marc Y. et al. Orally active aminopeptidase A inhibitors reduce blood pressure: a new strategy for treating hypertension // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, № 5. — P. 1318–1325.

22. Tissot A.C., Maurer P., Nussberger J. et al. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9615. — P. 821–827.

23. Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 3–10.

24. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 13. — P. 1464–1470.

25. Peet M.M. Results of supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1947. — Vol. 236, № 8. — P. 270–277.

26. Schwartz S.I., Griffith L.S.C., Neistadt A., Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in treatment of essential hypertension // *Am. J. Surg.* — 1967. — Vol. 114, № 1. — P. 5–15.

27. Elliott W.J., Izzo J.L. Jr, White W.B. et al. Graded blood pressure reduction in hypertensive outpatients associated with use of a device to assist with slow breathing // *J. Clin. Hypertens.* — 2004. — Vol. 6, № 10. — P. 553–559.

28. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9657. — P. 82–93.

29. Green A.L., Wang S., Bittar R.G. et al. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? // *J. Clin. Neurosci.* — 2007. — Vol. 14, № 6. — P. 592–595.

30. Illig K.A., Levy M., Sanchez L. et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 44, № 6. — P. 1213–1218.

31. Naraghi R., Geiger H., Crnac J. et al. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension // *Lancet*. — 1994. Vol. 344, № 8935. — P. 466–470.

32. Krum H., Schlaich M.P., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9671. — P. 1275–1281.

33. Sharma S.K., Agrawal S., Damodaran D. et al. CPAP for the metabolic syndrome inpatients with obstructive sleep apnea // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, № 24. — P. 2277–2286.

34. Pepperell J.C.T., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N. et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 359, № 9302. — P. 204–210.

35. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 10. — P. 2161–2168.

36. Carter H.H., Dawson E.A., Cable T. et al. Deep brain stimulation of the periaqueductal grey induces vasodilatation in humans // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. e24–e25.

37. Alena M.R., Kleefstra N., Logtenberg S.J., Groenier K.H., Houweling S.T., Bilo H.J. Effect of device-guided breathing exercises on blood pressure in patients with hypertension // *Blood Pressure*. — 2009. — Vol. 18, № 5. — P. 273–279.

38. Dampney R.A., Horiuchi J. Functional organization of central cardiovascular pathways: studies using c-fos gene expression // *Prog. Neurobiol.* — 2003. — Vol. 71, № 5. — P. 359–384.

39. Sasaki S., Tanda S., Hatta T. et al. Neurovascular decompression of the rostral ventrolateral medulla decreases blood pressure and sympathetic nerve activity in patients with refractory hypertension // *J. Clin. Hypertens.* — 2011. — Vol. 13, № 11. — P. 818–820.

40. Lohmeier T.E., Iliescu R., Boshen L., Henegar J.R., Maric-Bilkan C., Irwin E.D. Systemic and renal-specific

sympathoinhibition in obesity hypertension // Hypertension. — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 331–338.

41. Heusser K., Tank J., Engeli S. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function and blood pressure in hypertensive patients // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 619–626.

42. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K. et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 7. — P. 765–773.

43. Sanchez L.A., Illig K., Levy M. et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension // Ann. Vasc. Surg. — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 178–184.

44. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bohn M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9756. — P. 1903–1909.

45. Atherton D.S., Deep N.L., Mendelsohn F.O. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem biologic study // Clin. Anat. — 2012. — Vol. 25, № 5. — P. 628–633.