

# Прямые ингибиторы ренина — новый класс кардиоваскулярных препаратов

**В.А. Визир, А.Е. Березин**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**В** физиологических условиях ренин-ангиотензиновая система (РАС) имеет ключевое значение в регуляции сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса. Исследованиями последних десятилетий показана роль активности РАС в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек (ХБП), системного атеросклероза [24, 52, 66]. Кроме того, РАС непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также в потенцировании синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций [39]. Основным кондуктором, обеспечивающим практически все известные эффекты РАС, является ангиотензин II. Последний реализует свое тоническое влияние посредством стимуляции специфических рецепторов. Установлено, что активация AT1- и AT2-рецепторов приводит к противоположным результатам. AT1-рецепторы обуславливают вазоконстрикторный эффект, стимулируют высвобождение вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина, кортикотропин-рилизинг-фактора. Физиологическая роль AT3-, AT4- и ATx-рецепторов продолжает активно изучаться.

## **Активация РАС и поражение органов-мишеней при кардиоваскулярных заболеваниях**

Многочисленными исследованиями подтверждено участие активации РАС в процессах ремоделирования сердца [57, 64]. Так, большое значение придается участию ангиотензина II в процессах формирования ремоделирования миокарда [1, 2, 5, 41], в частности за счет повышения экспрессии генов фетального фенотипа [22]. Увеличение экспрессии фетальных изоформ контрактильных протеинов приводит к повышению массы левого желудочка (ЛЖ) [27] с последующим снижением релаксационной и контрактильной способности сердца [21, 82, 83].

Таким образом, ангиотензин II способен принимать участие в формировании и прогрессировании СН [76] и атеросклеротического повреждения сосудов [7, 20], а также в манифестации диабетической и недиабетической нефропатии [8], ангиопатиях при сахарном диабете (СД) [8, 9], эклампсии беременных, болезни Альцгеймера и многих других заболеваний [66, 69]. Необходимо отметить, что неблагоприятное влияние ангиотензина II в отношении прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний осуществляется независимо от его вазопресорного эффекта [6, 52, 53].

## **Роль ренина в активации РАС**

Если ангиотензин II представляется центральным звеном в сложном каскаде активации РАС, оказывающей негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, то секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина II и других продуктов каскада РАС в целом [58]. Причем реализация всех последующих эффектов РАС модулируется влиянием ренина на специфические рецепторы [36, 44]. Последние представлены не только в мезангиальной ткани почек, как это предполагалось ранее, но и в субэндотелии артерий, в том числе ренальных и коронарных [4]. Ренин обладает высокой аффинностью к формированию специфической связи с собственными рецепторами. Связанный с рецептором ренин индуцирует серию внутриклеточных процессов, результатом которых является повышение образования ангиотензина II [43]. Необходимо отметить, что описанный тип рецепторов обладает способностью связывать и проренин с последующей реализацией процессов активации синтеза ангиотензина II. В настоящее время установлено, что проренин является мощным предиктором возникновения микрососудистых осложнений при СД,

хотя механизм, который лежит в основе этого процесса, до конца не ясен [23]. В этой связи ограничение активности компонентов РАС рассматривается как эффективный способ медикаментозного вмешательства в прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний.

#### **Пути достижения фармакологического контроля избыточной активности РАС**

Необходимо отметить, что в последние годы фармакологический контроль активности РАС осуществлялся в направлении ограничения продукции ангиотензина II за счет ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокады рецепторов ангиотензина II и альдостерона, а также благодаря ограничению секреции ренина преимущественно путем использования бета-адреноблокаторов [11, 62, 75]. В то же время многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РАС скорее постулируется, чем реально достигается. Установлено, что использование ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) часто ассоциируется с активацией альтернативных путей активации РАС. Так, для ИАПФ это сопряжено с повышением активности тканевых химаз и протеаз, а также секреции ренина и альдостерона, а для БРА — с увеличением синтеза ангиотензина II и альдостерона без соответствующего увеличения пула эндогенного брадикинина [3, 45]. В клиническом смысле этот феномен проявляется в так называемом ускользании (escape phenomenon) антигипертензивного и органопротективного эффектов блокаторов РАС при их длительном применении. К попыткам преодоления указанного феномена относится использование комбинаций ИАПФ + БРА, ИАПФ + бета-адреноблокатор, ИАПФ + спиронолактон, ИАПФ + эплеренон. Появление прямых ингибиторов ренина (ПИР), способствующих снижению секреции последнего и ограничивающих интенсивность продукции ангиотензина II, стала рассматриваться как возможный способ достижения более полного контроля активности РАС и, возможно, преодоление феномена ускользания [10].

#### **Кирины — новый класс антигипертензивных лекарственных средств**

Первые ПИР (эналкирен, ремикирен, занкирен) были синтезированы в середине 70-х годов прошлого столетия [30], а клинические результаты, касающиеся их использования у здоровых волонтеров и пациентов с АГ, стали доступны с конца 80-х годов [54]. Вместе с тем исследователи столкнулись с рядом трудностей, преимущественно связанных с

чрезвычайно низкой биодоступностью ПИР в желудочно-кишечном тракте (менее 2%), коротким периодом полужизни и низкой стабильностью компонентов в таблетированной форме, что существенным образом ограничивало потенциальный терапевтический потенциал киринов [50, 59]. В этой связи в течение достаточно длительного времени кирины не рассматривались как перспективный класс антигипертензивных лекарственных средств, тем более что 90-е годы прошлого столетия являлись периодом расцвета ИАПФ, а конец тысячелетия — БРА. Первый успех кирины имели только после синтеза CGP 60536 — непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина, пригодного для приема внутрь, получившего название алискирена [79]. К настоящему времени препарат прошел все этапы клинических испытаний и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в США и странах Евросоюза [79], а с 2009 г. — в Украине.

#### **Фармакокинетические и фармакодинамические эффекты алискирена**

Алискирен обладает благоприятными физико-химическими свойствами, включающими высокую растворимость (>350 мг/мл при pH=7,4) и гидрофильность, что существенно улучшает биодоступность препарата [80]. В экспериментальных условиях было установлено, что после приема первой дозы пик плазменной концентрации достигается через 1-2 ч, биодоступность находится в пределах 16,3%, а период полужизни составляет 2,3 ч [80]. У здоровых волонтеров фармакокинетические качества препарата оценивались в диапазоне доз от 40 до 1800 мг/сут [4]. Оказалось, что плазменная концентрация алискирена прогрессивно возрастает после приема ранжированных доз 40-640 мг/сут, достигая максимума через 3-6 ч. Средний период полужизни составляет 23,7 ч. Причем стабильность плазменного содержания алискирена наблюдается через 5-8 дней постоянного приема [45]. Кроме того, исследователи отметили способность препарата к умеренной кумуляции при использовании высоких доз, а также наличие прямой зависимости уровня биодоступности от приема пищи [4]. Необходимо отметить, что фармакокинетические характеристики алискирена не зависят от гликемии натощак и плазменной концентрации гликолизированного гемоглобина [82]. Кроме того, препарат проявляет сопоставимый кинетический профиль у представителей различных рас и этнических групп [70]. Алискирен умеренно связывается с протеинами плазмы крови, причем интенсивность этого взаимодействия не зависит от его плазменной концентрации [4]. Элиминация препарата осуществляется в

неизмененном виде преимущественно с желчью, экскреция с мочой составляет менее 1% [16]. Особенностью препарата является низкая конкурентоспособность с другими лекарственными средствами относительно связи с белками плазмы крови и отсутствие необходимости в деградации на цитохромах системы Р450. Алискирен в широком диапазоне доз не оказывает клинически значимого влияния на метаболизм варфарина, ловастатина, атенолола, цефексима, циметидина и дигоксина [17–19]. Кроме того, препарат в суточной дозе 300 мг внутрь не изменяет фармакокинетический профиль других антигипертензивных лекарственных средств, таких как рамиприл (10 мг/сут), амлодипин (10 мг/сут), валсартан (320 мг/сут), гидрохлортиазид (25 мг/сут) [71].

Алискирен представляет собой высокоселективный непептидный ингибитор синтеза ренина, превосходящий в этом отношении других представителей этого класса [37, 40, 51]. Препарат не оказывает дополнительного ингибирующего влияния на другие аспартатные пептидазы, такие как катепсин D и пепсин, ни в экспериментальных, ни в клинических условиях [79]. При этом алискирен приводит к

достаточно значительной блокаде секреции ренина даже в относительно низких дозах и ограниченной биодоступности [25, 26]. Сравнительная характеристика терапевтического потенциала различных блокаторов РАС представлена в таблице 1.

#### Антигипертензивный потенциал алискирена в испытаниях I и II фазы

Ранние исследования первой и второй фазы показали, что препарат способствует эффективной блокаде РАС и дозозависимому снижению уровня системного артериального давления (АД) [45]. Так, у здоровых волонтеров препарат при однократном приеме по сравнению с плацебо приводит почти к 80% редукции исходной концентрации ангиотензина II, хотя содержание ренина в плазме при этом снижается более чем в десять раз. Увеличение времени наблюдения с одного до восьми дней при продолжении постоянного приема алискирена способствовало сохранению глубокой блокады РАС за счет редукции плазменного пула ангиотензина II на 75% от исходного уровня. В дозе 160 мг/сут алискирен оказывает такое же депрессирующее влияние на плазменную концентрацию ангиотензина II, как и

Таблица 1. Сравнительная характеристика терапевтического потенциала различных блокаторов РАС

Характеристики	Блокаторы РАС			
	ИАПФ	БРА	Антагонисты альдостероновых рецепторов	ПИР
Зарегистрированные показания к назначению				
АГ	+	+	+	+
Дисфункция ЛЖ	+	+	+	-
СН	+	+	+	-
ИМ	+	+	+	-
Высокий КВР	+	+	-	-
ХБП	+	+	-	-
Наличие эффекта «ускользания»	++	+	+	?
Кашель	+++	+	-	-
Гипотензия в ортостазе	++	+	?	-
Возможность комбинирования с другими антигипертензивными лекарственными средствами	широкая	широкая	широкая	широкая
Зависимость фармакокинетических характеристик от приема пищи	+	+	-	-
Зависимость фармакокинетических характеристик от пола пациента	-	-	-	-
Зависимость фармакокинетических характеристик от гликемии натощак	+	-	-	-
Необходимость снижения дозы у пациентов пожилого возраста	+	+	+	-
Возможность назначения при мягкой и умеренной печеночной/почечной недостаточности	?	-	?	+
Доказанный органопротективный эффект	+++	++	+	?
Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КВР – кардиоваскулярный риск.				

ИАПФ эналаприл в дозе 20 мг/сут. Кроме того, в дозе более 80 мг/сут препарат способствует существенному регрессу плазменного содержания альдостерона [45].

В когорте пациентов с АГ на протяжении четырех недель терапии алискирен в дозе 75 мг/сут приводил к снижению плазменной активности ренина (ПАР) на  $34 \pm 7\%$  от исходного уровня, после повышения дозы до 150 мг/сут препарат способствовал снижению ПАР на  $27 \pm 6\%$  к исходу восьмой недели постоянного приема [79]. Необходимо отметить, что первоначальное значительное снижение активности ренина плазмы крови сопровождается постепенным его повышением, не достигающим исходного уровня. Важно, что этот феномен не сопровождается потерей антигипертензивного эффекта препарата [28, 56], как это частично происходит при использовании БРА и ИАПФ в монотерапии [45, 79]. Так, в небольшом пилотном перекрестном исследовании было установлено, что алискирен в дозе 300 мг/сут превосходит валсартан в дозе 160 мг/сут в отношении редукции активности ренина плазмы крови. Вместе с тем комбинирование алискирена и БРА позволяет в значительной мере предотвратить появление синдрома «ускользания» антигипертензивного эффекта. Так, комбинация алискирена и валсартана в половинных суточных дозах оказалась предпочтительней изолированного использования каждого из препаратов по способности блокировать активность РАС. Это выразилось в более глубоком снижении не только ПАР, но и уровня ангиотензина I и II. Исследователи пришли к заключению о синергичности влияния обоих препаратов на активность РАС [3]. Аналогичные данные были получены при применении алискирена (150 мг/сут) в комбинации с гидрохлоротиазидом, рамиприлом или ирбесартаном у пациентов с мягкой и умеренной АГ [46]. Оказалось, что алискирен способствовал достоверной редукции ПАР на 65% ( $p < 0,0001$ ) от исходного уровня, тогда как рамиприл и ирбесартан в монотерапии приводили к 90% и 175% снижению ПАР соответственно. Добавление алискирена к антигипертензивным лекарственным средствам не отражалось на дополнительном снижении ПАР, но приводило к достижению более эффективного контроля величины офисного АД и суточного профиля АД [46]. Таким образом, алискирен способен осуществлять достаточно глубокую блокаду РАС, что сопровождается ожидаемым клиническим эффектом в виде снижения сосудистого тонуса и величины системного АД в целом без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений [31].

### Результаты основных рандомизированных клинических исследований, посвященных применению алискирена у больных с АГ

Исследования клинической эффективности алискирена были направлены на получение доказательств существования его преимуществ, касающихся антигипертензивного потенциала и способности реализовывать благоприятный эффект в отношении органов-мишеней, по сравнению с плацебо и другими представителями антигипертензивных лекарственных средств, в том числе ИАПФ и БРА.

При сопоставлении терапевтического потенциала алискирена с другими представителями антигипертензивных лекарственных средств оказалось, что препарат в ранжированных дозах 75, 150, 300 мг/сут также эффективен, как гидрохлоротиазид в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/сут [73]. При этом у пациентов с мягкой и умеренной АГ частота достижения целевого уровня АД при применении алискирена в дозе 75 мг/сут составляла 51,9%, а при повышении суточной дозы до 300 мг – 63,9% [71]. По данным Sica et al. (2006), для достижения адекватного контроля величины АД почти у 45% пациентов с мягкой и умеренной АГ, получавших алискирен в суточной дозе 150–300 мг, возникла необходимость в дополнительном назначении диуретика [56]. Установлено, что алискирен в ранжированных дозах (37,5 мг, 75 мг, 150 мг, 300 мг внутрь однократно) проявляет способность к дозозависимому снижению системного АД. При этом выраженность антигипертензивного эффекта алискирена в диапазоне доз 75–300 мг/сут была эквивалентна 100 мг/сут лосартана [61]. По данным исследования Gradman et al. (2005), алискирен в дозе 150 мг/сут обладал сходной эффективностью и сопоставимой безопасностью с ирбесартаном в той же дозе [29]. В условиях рандомизированного контролируемого перекрестного 8-недельного исследования с вовлечением 1123 пациентов с мягкой и умеренной АГ было показано, что монотерапия алискиреном в ранжированных дозах 75, 150 и 300 мг/сут так же эффективна, как и монотерапия валсартаном в дозах 80, 160 и 320 мг/сут [50]. При этом комбинированное использование алискирена и валсартана обладает синергичным влиянием на степень редукции АД и превосходит эффективность каждого компонента этой комбинации в виде монотерапии [50]. Weir et al. (2006) при проведении метаанализа восьми рандомизированных клинических испытаний (РКИ) ( $n=8570$ ) установили, что среди пациентов с мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном (75–600 мг/сут) приводит к дозозависимому регрессу АД независимо от возраста и гендерной принадлежности

пациентов [77]. В целом необходимо заключить, что алискирен эффективно снижает офисное и суточное АД так же, как и эквивалентные дозы других антигипертензивных лекарственных средств, и, возможно, несколько более эффективен по сравнению с рутинно используемыми дозами ИАПФ и БРА. Последнее обстоятельство, возможно, связано с длительным периодом полужизни алискирена, благодаря чему достигается адекватный контроль АД в ранние утренние часы. Этот факт, вероятно, может иметь серьезное клиническое значение в превенции кардио- и цереброваскулярных событий [35].

#### Клиническое значение органопротективных свойств алискирена

Полагают, что хроническая блокада РАС у пациентов с АГ может способствовать улучшению клинических исходов, в частности за счет эффективной органопротекции [12, 13, 34]. Вместе с тем вклад индивидуальных свойств антигипертензивных лекарственных средств в редукцию глобальной величины кардиоваскулярного риска широко дискутируется [12, 60, 74, 78]. Тем не менее ПИР потенциально могут оказывать благоприятное влияние на поражение органов-мишеней и клинический исход [28]. Предполагается, что алискирен может оказывать органопротективное влияние посредством ингибирования специфических рецепторов ренина [44], представленных в мезангиальной ткани почек, в субэндотелии ренальных и коронарных артерий [4]. Кроме того, существуют доказательства благоприятного влияния алискирена на активность локальной почечной РАС [38]. В эксперименте доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и способствовать повышению минутного диуреза [32], приводить к реверсии альбуминурии, а также способствовать редукции гипертрофии ЛЖ [49]. При этом рено- и кардиопротективные свойства алискирена были сопоставимы с таковыми у валсартана [49].

При проведении клинических исследований алискирен продемонстрировал позитивное влияние в отношении редукции альбуминурии, предотвращения снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения креатинина плазмы крови [67]. Причем нефропротективная активность препарата не уступала БРА лосартану. Кроме того, алискирен способен снижать выраженность провоспалительной и нейрогуморальной активации не только в эксперименте [42], но и в клинических условиях [60]. Показана возможность реверсии гипертрофии ЛЖ при длительном назначении алискирена и потенциации этого эффекта при добавлении лосартана [59].

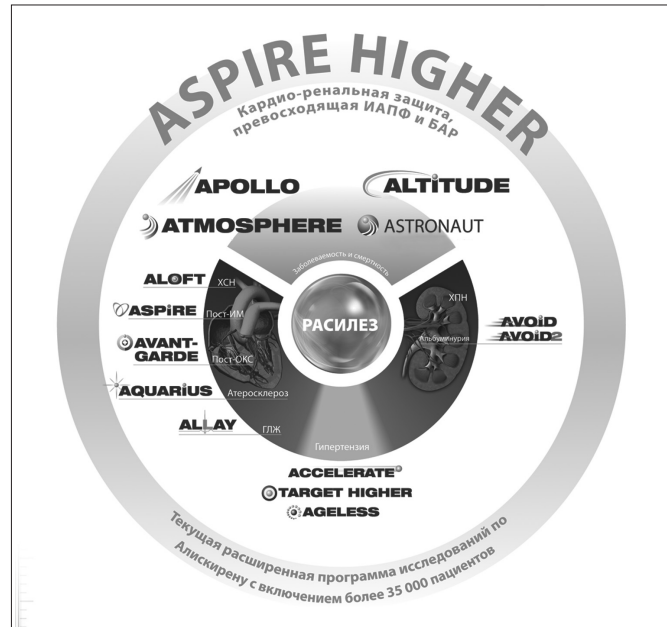


Рис. Программа клинических исследований алискирена ASPIRE HIGHER

Клиническое значение органопротективных свойств алискирена было продемонстрировано при проведении крупных специально спланированных РКИ, входящих в программу исследований ASPIRE HIGHER (рис., табл. 2).

Так, в двойном плацебо-контролируемом испытании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) приняли участие 805 пациентов с СД 2 типа и АГ. После предварительного 3-месячного вводного периода, в течение которого все больные получали лосартан в дозе 100 мг/сут, а также сопутствующую терапию по необходимости (кроме бета-адреноблокаторов), было отобрано 599 пациентов, достигших целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.), которых рандомизировали в группы алискирена (150 мг/сут 3 мес, а затем 300 мг/сут 3 мес) или плацебо (6 мес), добавленные к предшествующему лечению. В РКИ не вошли больные с плазменной концентрацией калия более 5,1 ммоль/л и СКФ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup>. Первичной конечной точкой РКИ явилась редукция альбуминурии. Анализ полученных результатов показал, что добавление алискирена к сопутствующей терапии способствует дозозависимому уменьшению альбуминурии независимо от выраженности антигипертензивного эффекта [48].

#### Перспективы применения алискирена у пациентов с СН

Впервые роль подавления РАС у больных с СН была продемонстрирована в 1987 г. при использовании ИАПФ эналаприла. С этого времени изучение терапевтической эффективности средств, подавляющих активность РАС, стало развиваться по двум

Таблица 2. Программа оценки клинической эффективности алискирена в условиях рандомизированных испытаний и программы ASPIRE HIGHER

РКИ		Кол-во включенных пациентов	Цель исследования	Продолжительность наблюдения	Первичная конечная точка
Акроним	Название				
AGELESS	Aliskiren versus ramipril for BP control in the elderly	912	Сопоставление клинической эффективности алискирена и ИАПФ рамиприла в отношении редукции среднего систолического АД у пациентов с систолической АГ в возрасте старше 65 лет	36 нед	Снижение среднего систолического АД
AVOID	Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes	754	Сравнить эффективность дополнительного назначения алискирена или плацебо к БРА лосартану для регресса альбуминурии у пациентов с СД	24 нед	Уменьшение отношения альбумин/креатинин в моче
ALLAY	Aliskiren left ventricular assessment of hypertrophy	480	Сравнить эффективность дополнительного назначения алискирена или плацебо к БРА лосартану для регресса гипертрофии ЛЖ у больных с АГ	34 нед	Изменение массы миокарда ЛЖ
AVANT GARDE (TIMI 43)	Aliskiren and valsartan versus placebo in lowering NT-proBNP in patients stabilized following an ACS	1152	Определить влияние алискирена, валсартана и их комбинации в отношении вентрикулярного ремоделирования у пациентов высокого кардиоваскулярного риска после перенесенного ОКС	9 нед	Редукция плазменного содержания N-концевого фрагмента МНУП
ASPIRE	Aliskiren in post-MI patients to reduce remodeling	860	Определить влияние алискирена, добавленного к традиционной терапии, на патологическое ремоделирование ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ	36 нед	Динамика КСО ЛЖ при проведении ЭхоКГ
ALOFT	Aliskiren observation of heart failure Treatment	320	Оценить эффективность и безопасность алискирена или плацебо, добавленных к традиционной терапии, у пациентов с манифестной СН	12 нед	Переносимость и безопасность алискирена, динамика МНУП
ALTITUDE	Aliskiren in type 2 diabetes using cardiorenal disease endpoints	8400	Определить возможное влияние алискирена на величину кардиоваскулярной и ренальной смертности и летальности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим СД	4 года	Период времени от начала исследования до появления первых осложнений СД
ATMOSPHERE	(Aliskiren Trial to Minimise OutcomeS in Patients with HEart Failure)	Не уточнено	Оценить потенциальное влияние алискирена в дополнение к БРА у пациентов с СН	–	Не уточнены
ASTRONAUT	(Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes)	Не уточнено	Оценить влияние алискирена, добавленного к традиционной терапии, на величину смертности и риск повторных госпитализаций у пациентов с СН	–	Не уточнены

Примечание: КСО – конечно-систолический объем, ЭхоКГ – эхокардиография.

основным направлениям. Задача первого из них включала проверку гипотезы о том, что применение препаратов, относящихся к другим классам, за счет иного фармакологического действия будет иметь преимущество перед ИАПФ как по эффективности, так и по переносимости или по обеим характеристикам. В ходе выполнения единственного исследования, в котором проводилось прямое сравнение БРА лосартана и ИАПФ каптоприла, не было установлено преимущество применения БРА по сравнению с приемом ИАПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Основанием для развития второго направления стали данные о наличии феномена «ускользания» альдостерона (или «ускользания» эффекта) при использовании ИАПФ и об образовании ангиотензина II за счет механизмов, не связанных с действием АПФ. Цель реализации данного направления заключается в проверке гипотезы о том, что по сравнению с использованием монотерапии ИАПФ сочетанное применение средств, блокирующих активность РАС, приведет к более выраженному снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов. Такая возможность была подтверждена как для блокаторов рецепторов альдостерона, так и для БРА.

ALOFT (ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment) — международное многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; продолжительность наблюдения 12 нед, посвященное изучению эффективности и безопасности добавления алискирена к ИАПФ у пациентов с СН. Пациенты с СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, АГ и концентрацией мозгового натрийуретического пептида (МНУП)  $>100$  пг/мл, которые получали лечение ИАПФ (или БРА) и бета-адреноблокаторами, были рандомизированы в группы 3-месячного приема плацебо ( $n=146$ ) либо алискирена 150 мг/сут ( $n=156$ ). Первичной конечной точкой явилось изменение уровня N-концевого предшественника МНУП в плазме крови. Средний возраст пациентов составил 68 лет. Среди включенных в исследование больных преобладали мужчины. В соответствии с критериями включения у всех больных в анамнезе была АГ, но исходный уровень систолического и диастолического АД в положении сидя достигал  $129,0 \pm 17,4$  и  $77,0 \pm 9,5$  мм рт. ст. соответственно. У 79% больных фракция выброса (ФВ) ЛЖ была 40% и менее и достигала в среднем  $31,0 \pm 5,5\%$ . У 35% больных в анамнезе был СД. Концентрация МНУП в крови у 90% больных была более 150 пкг/мл (более 43 пкмоль/л), а средний уровень МНУП достигал  $291 \pm 265$  пкг/мл. ХСН соответствовала II и III ФК по классификации NYHA у 61% и 38% больных соответственно. ИАПФ (или БРА) и  $\beta$ -блокаторы принимали 94% больных, а антагонисты альдостерона — 32%. Из 302 больных продолжили участие до конца исследования с использованием двойного слепого метода 277 (92%).

В группе плацебо через 12 нед наблюдения концентрация N-концевого предшественника МНУП повышалась на  $762 \pm 6123$  пкг/мл, а в группе алискирена снижалась на  $244 \pm 2025$  пкг/мл ( $p=0,0106$ ). Концентрация МНУП в крови в группе плацебо снижалась на  $12,2 \pm 243,0$  пкг/мл, а в группе алискирена — на  $61,0 \pm 257,0$  пкг/мл ( $p=0,0160$ ). Концентрация альдостерона в крови статистически значимо не различалась между группами, но экскреция альдостерона с мочой оказалась более выраженной в группе алискирена ( $9,24 \pm 42,9$  и  $6,96 \pm 38,5$  нмоль/сут соответственно;  $p=0,0150$ ). В группе алискирена по сравнению с группой плацебо отмечалось достоверно более выраженное снижение активности ренина плазмы (достигало  $5,71 \pm 11,27$  и  $0,97 \pm 9,96$  нг/мл/ч соответственно;  $p<0,0001$ ).

В группе приема алискирена отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности митральной регургитации, максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ

(Е), а также соотношения кровотока через митральный клапан и скорости движения кольца митрального клапана в раннюю фазу диастолы, хотя анализ динамики этих показателей выполняли без учета результатов ряда последовательных сравнений.

Таким образом, выполнение данного исследования представляется важным, поскольку одной из его задач была оценка эффективности применения ПИР у больных с компенсаторным повышением концентрации ренина в крови (или других компонентов РАС, находящихся в начальной части ее каскада), которое обусловлено прекращением подавления синтеза ренина за счет механизма отрицательной обратной связи в результате применения ИАПФ (или БРА). Такое компенсаторное повышение может отчасти уменьшать выраженность подавляющего эффекта применения ИАПФ на РАС. Ранее ПИР не применялись с такой целью. В связи с этим следует отметить хорошую переносимость алискирена, а также то, что он снижал активность нервных и гуморальных систем, в частности уменьшал концентрацию в крови обоих натрийуретических пептидов. Эти изменения приводили к снижению частоты развития неблагоприятных клинических исходов в ходе выполнения РКИ и обсервационных исследований по оценке эффективности лечения, хотя отсутствуют данные о влиянии приема алискирена на частоту развития таких исходов.

В группе алискирена концентрация МНУП снижалась на 61 пкг/мл (от исходного уровня 301 пкг/мл), в то время как в группе плацебо отмечалось ее снижение на 12 пкг/мл (от исходного уровня 273 пкг/мл). Снижение концентрации МНУП при добавлении к стандартной терапии алискирена было несколько более выраженным, чем при добавлении БРА к такой терапии у больных с ХСН в ходе ранее выполненных РКИ. Например, результаты исследования Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) свидетельствовали о снижении концентрации МНУП на  $34 \pm 4$  пкг/мл (от исходного уровня  $181 \pm 230$  пкг/мл) в группе валсартана через 4 мес терапии, в то время как в группе плацебо отмечалось увеличение концентрации МНУП на 2 пкг/мл. В ходе исследования A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) сочетанный прием гидралазина и изосорбида динитрата приводил к снижению концентрации МНУП на 39 пкг/мл (от исходного уровня 283 пкг/мл), в то время как в группе плацебо такое снижение достигало лишь 8 пкг/мл.

Ранее было установлено, что снижение концентрации МНУП однозначно сопровождается улучшением клинических исходов у больных с ХСН. В то же время в ходе исследования Val-HeFT увеличение

концентрации МНУП на каждые 10 пкг/мл сопровождалось увеличением риска смерти на 1,2%, а также соответствующим увеличением риска госпитализаций по поводу утяжеления ХСН.

Кроме того, прием алискирена приводил к уменьшению экскреции альдостерона с мочой, несмотря на отсутствие снижения концентрации альдостерона в крови. Ранее полученные данные о влиянии дополнительной терапии на концентрацию альдостерона в крови были еще менее определенными. Результаты исследования Val-HeFT свидетельствовали о снижении концентрации альдостерона в крови на 35 пкг/мл (от исходного уровня  $144 \pm 143$  пкг/мл) через 4 мес терапии валсартаном, в то время как в группе плацебо отмечалось повышение концентрации альдостерона на 10 пкг/мл. Однако в ходе выполнения предварительного исследования RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) сочетанное применение кандесартана и эналаприла в течение 17 нед сопровождалось снижением концентрации МНУП на 20–25 пкг/мл (от исходного уровня 114 пкг/мл), при этом выраженность снижения оказалась сходной с таковой при изолированном приеме кандесартана по 16 мг/сут (применение эналаприла не приводило к изменению концентрации МНУП). Следует отметить, что по сравнению с однократным определением его концентрации в крови измерение экскреции альдостерона с мочой в течение 24 ч позволяет более точно количественно оценить уровень секреции альдостерона. Уменьшение секреции альдостерона за счет приема алискирена следует рассматривать как благоприятное влияние его применения на нервные и гуморальные системы, учитывая распространенное мнение об отрицательном действии альдостерона на патофизиологические звенья ХСН и о благоприятных клинических эффектах приема антагонистов альдостерона у больных с ХСН.

Как и предполагалось, применение алискирена также приводило к уменьшению активности ренина плазмы (и к увеличению концентрации ренина в крови). Причем необходимо учитывать, что в ходе выполнения исследования ALOFT больные применяли  $\beta$ -адреноблокаторы, которые, как известно, подавляют секрецию ренина. Таким образом, следует особо отметить, что выраженность влияния приема алискирена на активность ренина плазмы в ходе исследования была такой же большой, как и в ранее выполненных исследованиях, в которых не применяли  $\beta$ -адреноблокаторы. Известно, что при ХСН активность ренина плазмы рассматривается как независимый фактор риска смерти и развития осложнений.

Прием алискирена не влиял на толщину стенок ЛЖ, а также на объемы и ФВ ЛЖ, что, вероятно,

было обусловлено небольшой продолжительностью исследования и относительно небольшим размером выборки. Очевидно, что для подтверждения или опровержения гипотезы о влиянии применения алискирена на такие показатели необходимо выполнение более крупного и продолжительного исследования. Однако прием алискирена приводил к уменьшению выраженности митральной регургитации, соотношения кровотока через митральный клапан и скорости движения кольца митрального клапана в раннюю фазу диастолы, которое считается доплер-эхокардиографическим показателем наполнения ЛЖ (такой анализ был выполнен ретроспективно). Полученные в ходе выполнения исследования ALOFT данные согласуются с результатами изучения острого гемодинамического эффекта внутривенного введения ингибиторов ренина эналакирена и ремикирена, так как эти данные свидетельствовали о том, что введение указанных препаратов приводит к снижению давления заклинивания легочных капилляров. Полученная в ходе выполнения исследования ALOFT информация о снижении концентрации МНУП и N-концевого предшественника МНУП также совпадает с описанными выше результатами эхокардиографического исследования, хотя считается, что концентрация этих пептидов предоставляет возможность более интегрирующей оценки степени напряжения стенки желудочка, а в ходе выполнения исследования ALOFT как раз оценивали эффект относительно длительной терапии; при этом стойкое снижение концентрации пептидов сохранялось в течение 3 мес.

Однако остается до конца не установленным механизм действия ингибиторов ренина. В ходе выполнения экспериментальных исследований были найдены рецепторы, которые связывают ренин и проренин. Связывание ренина с такими рецепторами приводит к усилению его ферментативной активности, а неактивный проренин при связывании с этими рецепторами превращается в активный ренин. Считается также, что связывание любого из двух пептидов с этими рецепторами приводит к активации внутриклеточной митогенактивируемой протеинкиназы и увеличению синтеза трансформирующего  $\beta$ -фактора роста, которое не зависит от образования ангиотензина (возможно, за счет этого механизма происходит стимуляция развития фиброза). Остается неясным, приводит ли увеличение концентрации ренина, обусловленное применением ПИР, к активации таких рецепторов или, напротив, увеличение концентрации ренина вызывает пониженную регуляцию таких рецепторов, или же алискирен связывает или блокирует эти рецепторы.

Добавление алискирена по 150 мг/сут к стандартной терапии при ХСН, которая включает ИАПФ (или БРА),  $\beta$ -блокатор и при необходимости антагонист альдостерона, хорошо переносится.

Таким образом, результаты исследования ALOFT, в которое вошли больные со стабильным течением ХСН, соответствующей II и III ФК по классификации NYHA, свидетельствуют о целесообразности дальнейшей оценки в ходе выполнения РКИ безопасности и эффективности применения алискирена при ХСН как в качестве альтернативной ИАПФ терапии, так и в сочетании с другими блокаторами РАС [39].

Решение вопроса о влиянии препарата на твердые конечные точки у пациентов с СН адресовано двум запланированным исследованиям: ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimise OutcomeS in Patients with HEart FailurE), ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes). Клинические исходы у больных высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим СД оцениваются в РКИ ALTITUDE (Aliskiren in type 2 diabetes using cardiovascular disease endpoints). Предполагается также оценить эффективность алискирена у пациентов с ранее перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМ. Вероятно, в будущем мы будем иметь возможность более детально оценить результаты этих испытаний.

### **Переносимость и безопасность алискирена в монотерапии и при комбинированном назначении**

Алискирен показал высокую безопасность как у здоровых волонтеров при проведении испытаний первой фазы, так и у пациентов с АГ. Частота нежелательных побочных эффектов или побочных реакций, повлекших за собой отказ пациентов от продолжения исследования, были сопоставимы с таковыми в группах плацебо. Наиболее часто среди побочных эффектов регистрировались усталость, головная боль, головокружение и диарея [29, 63, 77]. Необходимо отметить, что частота возникновения побочных эффектов зависит от его дозы [62, 77]. Важно, что алискирен не оказывает влияния на метаболизм эндогенного брадикина и субстанции Р, поэтому препарат не приводит к манифестации кашля и ангионевротического отека так часто, как ИАПФ. В целом переносимость алискирена сопоставима с таковой у БРА и плацебо [15].

Алискирен не только хорошо переносится пациентами с нарушениями функции печени, но и имеет фармакокинетический профиль, не зависящий от тяжести печеночной недостаточности [72]. Последнее обстоятельство позволяет рассматривать алискирен как препарат выбора у пациентов с АГ с сопутствующей легкой и умеренной печеночно-клеточной

недостаточностью. Более того, существуют данные о безопасности применения алискирена у пациентов с почечной недостаточностью (при СКФ более 35 мл/мин/м<sup>2</sup>), СД, ожирением, метаболическим синдромом и СН [4, 33], а также у лиц старших возрастных групп [69]. Вместе с тем существует потенциальная опасность ухудшения почечной функции на фоне использования алискирена в монотерапии или при комбинировании его с БРА у больных с клинически значимым стенозом почечных артерий, при проведении парентеральной анестезии, а также в когорте лиц, длительно получающих высокие дозы ингибиторов ЦОГ-2 [4].

В заключение необходимо отметить, что алискирен проявляет высокую безопасность, хорошую переносимость, имеет благоприятный терапевтический профиль и отличный антигипертензивный потенциал, а также широкую возможность для комбинирования с различными лекарственными средствами. В то же время органопротекторная эффективность препарата требует проведения дополнительных исследований.

### **Литература**

- Anderson P.W., Do Y.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension*, 1993; 21: 29-35.
- Aoki H., Izumo S., Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: A critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res.*, 1998; 82: 666-676.
- Azizi M., Menard J., Bissery A. et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1-receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3126-33.
- Azizi M., Webb R., Nussberger J. et al. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens*. 2006; 24: 243-256.
- Baker K.M., Aceto J.F. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol*. 1990; 259: H610-H618.
- Bauer J.H., Reams G.P. The angiotensin II type 1 receptor antagonists: A new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 1361-1368.
- Berk B.C., Corson M.A. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: Role of tyrosine kinases. *Circ Res.*, 1997; 80: 607-616.
- Border W.A., Noble N.A. Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*. 1998; 31: 181-188.
- Border W.A., Ruoslahti E. Transforming growth factor- $\beta$  in disease: The dark side of tissue repair. *J. Clin Invest.*, 1992; 90: 1-7.
- Brown M.J. Aliskiren. *Circulation*, 2008; 118(7): 773-784.
- Brunner H.R., Gavras H., Laragh J.H. et al. Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res*. 1974; 24 (Suppl 1): 135-143.
- Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366: 2026-2033.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
- Daugherty K.K. Aliskiren. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2008; 65(14): 1323-1332.
- de Gasparo M., Cumin F., Nussberger J. et al. Pharmacological investigations of a new renin inhibitor in normal sodium-unrestricted volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989; 27: 587-596.
- Dieterich H., Kemp C., Vaidyanathan S. et al. Aliskiren, the first in a new class of orally effective renin inhibitors, has no clinically significant drug interactions with digoxin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79: 111-124.
- Dieterle W., Corynen S., Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 433-436.
- Dieterle W., Corynen S., Vaidyanathan S. et al. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43: 527-535.

20. Dostal D.E., Booz G.W., Baker K.M. Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: Conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. *Mol Cell Biochem.* 1996; 157: 15-21.
21. Duff J.L., Berk B.C., Corson M.A. Angiotensin II stimulates the pp44 and pp42 mitogen-activated protein kinases in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 188: 257-264.
22. Everett A.D., Tufro-McReddie A., Fisher A., Gomez R.A. (1994) Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression. *Hypertension*, 23: 587-592.
23. Fisher N.D.L., Hollenberg N.K. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 592-529.
24. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000; 355: 1575-1581.
25. Fukamizu A., Sugimura K., Takimoto E. et al. Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *J Biol Chem.* 1993; 268: 11617-11621.
26. Ganten D., Wagner J., Zeh K. et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 7806-7810.
27. Geisterfer A.A., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res.* 1988; 62: 749-756.
28. Gradman A.H., Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(5): 519-528.
29. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L. et al. Aliskiren, a novel, orally-effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability similar to an AT1-receptor blocker in hypertensive patients. *Circulation.* 2005; 111: 1012-1018.
30. Gross F., Lazar J., Orth H. Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. *Science.* 1971; 175: 656.
31. Herron J., Mitchell J., Oh B. et al. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. *J Clin Hypertens.* 2006; 8 (Suppl A): A93.
32. Hollenberg N.K., Fisher N.D., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension.* 1998; 32: 387-392.
33. Jordan J., Engeli S., Boye S.W., Le Breton S., Keefe D.L. Direct Renin Inhibition With Aliskiren in Obese Patients With Arterial Hypertension. *Hypertension*, 2007; 49(5): 1047-1055.
34. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 2022-31.
35. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation.* 2003; 107: 1401-1406.
36. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000; 52: 11-34.
37. Kleinbloesem C.H., Weber C., Fahrner E. et al. Hemodynamics, biochemical effects, and pharmacokinetics of the renin inhibitor remikiren in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 53: 585-592.
38. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59(3): 251-287.
39. McMurray J., Pitt B., Latini R. et al. Effects of the oral direct inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1 1: 17-24.
40. Menard J., Boger R.S., Moyse D.M. et al. Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation.* 1995; 91: 330-338.
41. Morsing P., Adler G., Brandt-Eliasson U. et al. Mechanistic Differences of Various AT1-Receptor Blockers in Isolated Vessels of Different Origin. *Hypertension*; 1999; 33: 1406-1413.
42. Moller D.N., Luft F.C. Direct Renin Inhibition with Aliskiren in Hypertension and Target Organ Damage. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 221-228.
43. Nguyen G., Delarue F., Burckl C. et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1417-27.
44. Nguyen G., Delarue F., Burckl C. et al. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int.* 1996; 50: 1897-1903.
45. Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C. et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. *Hypertension.* 2002; 39: E1-8.
46. O'Brien E. Aliskiren: a renin inhibitor offering a new approach for the treatment of hypertension. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15: 1269-1277.
47. O'Brien E., Barton J., Nussberger J. et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension.* 2007; 49(9): 276-284.
48. Parving H-H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433-2446.
49. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension.* 2005; 46: 569-76.
50. Pool J.L., Schmieder R.E., Azizi M. et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 11-20.
51. Rongen G.A., Lenders J.W., Smits P., Thien T. Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29: 6-14.
52. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999; 354: 359-364.
53. Schunkert H., Sadoshima J., Cornelius T., Kagaya Y., Weinberg E.O., Izumo S., Riegger G., Lorell B.H. Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat hearts: Evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circ Res.* 1995; 76: 489-497.
54. Schwartz K., Chassagne C., Boheler K.R. The molecular biology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 30A-33A.
55. Segall L., Covic A., Goldsmith D.J.A. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22(9): 2435-2439.
56. Sica D., Gradman A., Lederballe O. et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52-weeks) treatment of hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27(Abstrat Suppl): 121.
57. Simon G., Altman S. Subpressor angiotensin II is a bifunctional growth factor of vascular muscle in rats. *J. Hypertension*; 1992; 10: 1165-1171.
58. Skeggs L.T., Kahn J.R., Lentz K.E. et al. Preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med.* 1957; 106: 439-53.
59. Solomon S., Appelbaum E., Manning W.J. et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Late Breaker presentation at American College of Cardiology 57th Scientific Sessions, 2008.
60. Staessen J.A., Li Y., Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet.* 2006; 368: 1449-56.
61. Staessen J.A., Li Y., Thijs L., Wang J.G. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res.* 2005; 28: 385-407.
62. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibition in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003; 3: 389-94.
63. Stanton A., Jensen C., Nussberger J. et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension.* 2003; 42: 1137-1143.
64. Tan L.B., Jalil J.E., Pick R., Janicki J.S., Weber K.T. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991; 69: 1185-1195.
65. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F., Benfield P., Carini D.J., Lee R.J., Wexler R., Saye J., Smith R. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993; 45: 205-251.
66. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003; 362: 1527-35.
67. Tuttle K.R. Could renin inhibition be the next step forward in the treatment of diabetic kidney disease? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, Published online: 7 October 2008 [doi:10.1038/npendmet0983].
68. Unger T. Inhibiting rennin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood press*; 2001; 10: 12-16.
69. Vaidyanathan S., Reynolds C., Yeh C.-M., Bizot M.-N., Dieterich H.A., Howard D., Dole W.P. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of the Novel Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Elderly Healthy Subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(4): 453-460.
70. Vaidyanathan S., Jermamy J., Yeh C. et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 62(6): 690-698.
71. Vaidyanathan S., Valencia J., Kemp C. et al. Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the anti-hypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 1343-1356.
72. Vaidyanathan S., Warren V., Yeh C. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment. *Clin. Pharmacol.* 2007; 47(2): 192-200.
73. Villamil A., Chrysant S., Calhoun D. et al. The novel renin inhibitor aliskiren provides effective blood pressure control in patients with hypertension when used alone or in combination with hydrochlorothiazide. *J Clin. Hypertens.* 2006; 8 (Suppl A): A100.
74. Wang J.G., Staessen J.A., Franklin S.S. et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension.* 2005; 45: 907-913.
75. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension.* 2005; 45: 163-9.
76. Weber K.T. Extracellular matrix remodeling in heart failure: A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*; 1997; 96: 4065-4082.
77. Weir M., Bush C., Zhang J. et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *Eur Heart J.* 2006; 27 (Abstract Suppl): 299.
78. Williams B. The year in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51(18): 1803-1817.
79. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 308: 698-705.
80. Wood J.M., Schnell C.R., Cumin F. et al. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2005; 23: 417-426.
81. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. (1996) Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1996; 93: 156-160.
82. Zhao C., Vaidyanathan S., Yeh C.M. et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 1125-34.
83. Zou Y., Komuro I., Yamazaki T., Kudoh S., Aikawa R., Zhu W., Shiojima I., Hiroi Y., Tobe K., Kadowaki T., Yazaki Y. Cell type-specific angiotensin II-evoked signal transduction pathways: Critical roles of G-beta-gamma subunit, Src family, and Ras in cardiac fibroblasts. *Circ Res*; 1998; 82: 337-345. ■