

© А.В.Смирнов, К.А.Смирнов, 2009
УДК 616.61+616.12]-08:616.12-008.331.1

А.В. Смирнов¹, К.А. Смирнов¹

ПРОРЕНИН И РЕНИН – НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ РЕНО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

A.V. Smirnov, K.A. Smirnov

PRORENIN AND RENIN – NEW TARGETS FOR RENO- AND CARDIOPROTECTIVE THERAPY

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные дают основание предполагать, что в условиях блокады ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и AT_1 -рецепторов к ангиотензину II (A-II), проренин и ренин могут проявлять свою профибротическую активность, действуя через специфический проренин/рениновый (П/Р) рецептор. Профибротический эффект проренин/ренина, хотя и обнаружен в основном в почечной ткани, не может считаться изолированным патофизиологическим феноменом и П/Р могут связываться со специфическим рецептором на поверхности кардиомиоцита. В настоящее время проходит клинические испытания новый препарат, единственный представитель группы прямых ингибиторов ренина-алискирен (aliskiren), недавно одобренный комитетом FDA США в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии. Однако до настоящего времени остается неясным вопрос, насколько клинически значимой окажется блокада (про) рениновых рецепторов в отношении развития почечного и сердечного фиброза. Предварительные данные клинических исследований алискирена обнадеживают: уровень микроальбуминурии в ходе его применения снижается на 61% по сравнению с 50% на фоне применения рамиприла. В настоящее время продолжаются два клинических исследования III фазы по оценке эффективности лечения алискиреном больных с хронической болезнью почек (ХБП): AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) и AZTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy). Результаты этих исследований должны дать новую информацию о влиянии терапии алискиреном на частоту и тяжесть осложнений диабета. Таким образом, открытие новых механизмов функционирования и значения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, по-видимому, в скором будущем создаст новые предпосылки к совершенствованию рено- и кардиопротективной терапии.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, проренин, ренин, рецепторы ренина, алискирен.

ABSTRACT

The today experimental data give us a reason to propose that in the case of the block of angiotensin converting enzyme (ACE) and AT_1 -receptors to angiotensin II (A-II), prorenin and renin can show their profibrotic activity, acting through a specific prorenin/renin receptor. The profibrotic effect of prorenin/renin, even though mostly is noticed in the renal tissue, can not be considered an isolated pathophysiological phenomena and P/R can connect with specific receptors on the surface of cardiomyocyte. At the present time take place clinical investigations of a new agent, which is the only representative of the direct inhibitors group of renin-aliskiren, which recently was approved by the FDA committee in USA as a medicine for arterial hypertension treatment. However, until present time it is not clear how much is the clinical significant is the blockade of (pro) renin receptors in accordance with the renal and cardiac fibrosis. The data of previous clinical investigations of aliskiren are very inspiring: the microalbumine level during its use decreases on 61% as compared with 50% during the ramipril intake. At present time take place two clinical investigations of the III phase on the evaluating the efficiency of aliskiren treatment in patients with chronic kidney disease (CKD): AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) and AZTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy). The results of these investigations should give new information on the therapy influence of aliskiren on the frequency and severity of diabetes. In such way, the opening of new mechanisms of functioning and meaning of renin – angiotensin-aldosterone system, probably shortly will have new ways of innovating reno- and cardioprotective therapy.

Key words: renin – angiotensin-aldosterone system, prorenin, renin, renin receptors, aliskiren.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС), в соответствии с хорошо изученными механизмами, осуществляет важную роль в регуляции внеклеточного объема жидкости и артериального давления. Как

известно, главным эффектором всей системы является ангиотензин-II (А-II), который помимо прямых вазопрессорных свойств, ингибирует продукцию оксида азота, стимулирует выработку цитокинов, вызывает апоптоз клеток, способствует синтезу экстрацеллюлярного матрикса, проявляя тем самым профибротические свойства [1]. Об-

Смирнов А.В., 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-234-01-65, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

разуясь в основном в тканях, а не в циркуляции [2, 3], А-II способствует формированию почечного [4, 5] и сердечного [6, 7] фиброза. В многочисленных клинических исследованиях была доказана эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) и антагонистов AT_1 -рецепторов (а- AT_1) в замедлении темпов прогрессирования различных нефропатий [8] и в уменьшении процессов ремоделирования сердца и сосудов при артериальной гипертензии [26]. Указанные эффекты блокаторов РАС были положены в основу современной стратегии рено- и кардиопротекции [1, 8, 9]. Антифибротические свойства антагонистов РАС реализуются либо через уменьшение продукции и-АПФ, либо путем блокирования действия А-II (а- AT_1), который стимулирует синтез в тканях основного профибротического цитокина-трансформирующего фактора роста бета ($TGF-\beta_1$) [4, 5].

Вместе с тем, в клинических исследованиях было установлено, что применение и-АПФ и а- AT_1 , или их сочетания не приводит к полной блокаде синтеза $TGF-\beta_1$, а поэтому способно, примерно, лишь на 50% замедлить прогрессирование почечного фиброза [10, 11]. Известно, что А-II, воздействуя на AT_1 рецепторы юкстагломерулярного аппарата почки, ингибирует синтез и секрецию ренина [12]. И, напротив, блокада синтеза А-II (и-АПФ) или его действия (а- AT_1) приводит к возрастанию секреции ренина в почке и к увеличению его концентрации в плазме крови [13]. Одновременно с увеличением концентрации ренина в плазме крови, возрастает уровень его неактивного предшественника проренина [14]. Исследователи давно уже полагали, что увеличение концентраций ренина и проренина в крови должно иметь какой-то дополнительный физиологический смысл, помимо известного участия ренина в активации РАС. Тем более, что у больных с сахарным диабетом, осложненным ретино- и нефропатией, концентрация проренина в плазме крови была непропорционально высокой по отношению к уровню ренина [15]. Тот факт, что нарастание концентрации проренина плазмы крови у больных с сахарным диабетом было отмечено еще до появления микроальбуминурии, позволил некоторым исследователям говорить о его предикторной роли в отношении органных осложнений при диабете [16]. Обнаружение внутриклеточного ренин-связывающего белка [17] и рецептора II типа маннозы-6-фосфат/инсулин-подобного фактора роста (MGP/IGFIIIR) [18], которые связывали циркулирующие проренин/ренин не разрешило проблемы, поскольку в последствие было установлено, что данные белки осуществля-

ют простую клиренсовую функцию по отношению к (про) ренину [19]. В 1996 году G. Nguyen и соавт. [20] открыли специфический рецептор на цитоплазматической мембране мезангиальных клеток, который связывал циркулирующий проренин и ренин. Рецептор клонировали и была установлена его структура, представляющая собой протеин, состоящий из 350 аминокислот и имеющий один трансмембранный домен [21]. С момента открытия специфического рецептора к (про) ренину было отмечено, что связывание с ним ренина приводит к стимуляции пролиферации мезангиальных клеток и к увеличению местной продукции ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1), причем данный эффект не был связан с протеолитической активностью ренина и не сопровождался генерацией А-II [20]. Позднее Y. Huang и соавт. [22] установили, что связывание рекомбинантного человеческого ренина со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны мезангиальных клеток человека приводит также к увеличению продукции профибротического цитокина $TGF-\beta_1$. Эффект был дозозависимым, а уровень синтеза $TGF-\beta_1$ оставался неизменным при воздействии специфического ингибитора протеолитической активности ренина (RO 42-5892) или после добавления в среду и-АПФ (эналаприла) или а- AT_1 (лозартана). Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что увеличение синтеза $TGF-\beta_1$ мезангиальными клетками после связывания ренина со специфическим рецептором на клеточном уровне не зависело от уровня протеолитической активности ренина или от концентрации А-II в культуральной среде. Связывание ренина с рецептором сопровождалось также увеличением концентрации в среде PAI-1, фибронектина и коллагена I типа, причем нейтрализующие антитела к $TGF-\beta_1$ блокировали данный эффект. Авторы впервые в научной литературе сделали вывод о том, что специфическое связывание ренина с рецептором, расположенным на клеточной мембране мезангиоцитов, приводит к увеличению клеточного синтеза $TGF-\beta_1$, который в свою очередь инициирует продукцию PAI-1, фибронектина и коллагена I типа. В исследованиях J.J. Saris и соавт. [23] была установлена возможность связывания ренина со специфическим рецептором на цитоплазматической мембране кардиомиоцитов, в результате которого происходила активация митоген-активируемой протеинкиназы p38 с одновременным фосфорилированием теплового шокового протеина 27 (HSP27). Как известно, тепловой шоковый протеин 27 (HSP27), будучи задействованным в синтезе внутриклеточных актиновых

филаментов, опосредует такие функции, как выживаемость клеток, их подвижность и рост [24]. Увеличение синтеза TGF- β_1 мезангиальными клетками после связывания ренина с клеточным рецептором, по всей видимости, также связано с активацией митоген-активируемой протеинкиназы p 42/44 [22, 26]. С учетом современных данных, есть основания полагать, что связывание проренина со специфическим рецептором на клеточной мембране, может способствовать проявлению ферментативной активности у проренина, вследствие его конформационных изменений, обусловленных ацидификацией внутриклеточной среды. Объясняется это тем, что один из фрагментов ренинового рецептора с массой 8,9 Кда (M8-9) обладает способностью кооперации с вакуольной протон-аденозинтрифосфатазой (v-АТФаза), активация которой таким образом, способствует закислению внутриклеточной среды. Снижение pH и температуры неэнзиматическим, а конформационным путем может активировать проренин, придавая ему функции нативного ренина. [26]. При экспериментальном диабете у крыс, введение специфического белка, связывающегося с проренином и инактивирующего его, предупреждает развитие диабетической нефропатии, нормализует содержание А-II в почечной ткани [27]. Изложенные факты заставляют по-новому взглянуть на функционирование всей РАС в целом. Известно, что концентрация проренина в плазме крови у здоровых людей составляет от 70 до 90% всей активности ренина, а у больных СД достигает 95% [28]. Возможные эффекты, возникающие в результате связывания проренина/ренина со специфическим рецептором на поверхности клетки приведены на рисунке.

В настоящее время наиболее эффективной ренопротективной схемой терапии, по-видимому, следует считать комбинацию и-АПФ и а-АТ₁, которая приводит к уменьшению протеинурии, замедлению прогрессии ХБП в большей степени, чем применение каждого из медикаментов в отдельности [29]. Однако, данная комбинация препаратов не лишена побочных эффектов и осложнений, особенно у пожилых людей, у пациентов с гиповолемией, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, у лиц со стенозом почечной артерии [30]. Комбинированная терапия, особенно у лиц с сердечной недостаточностью и/или

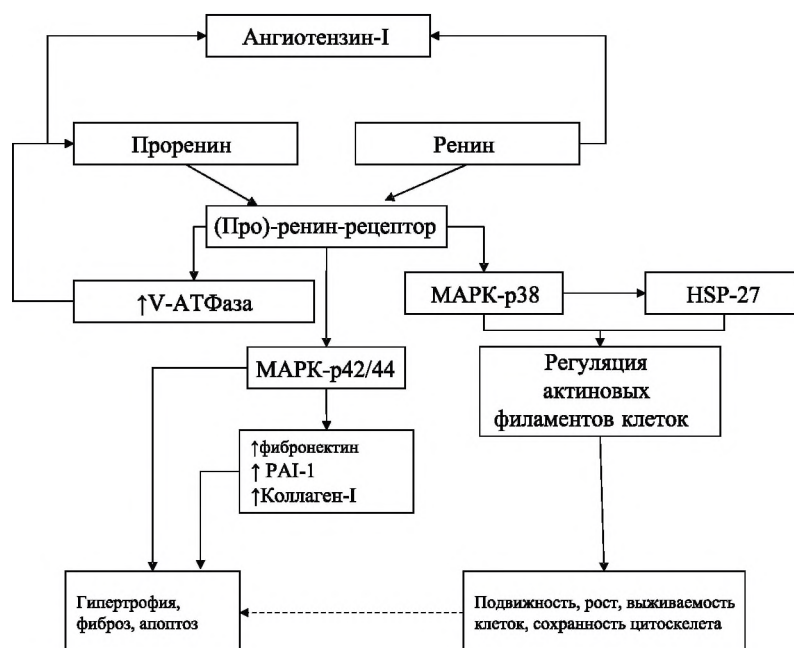


Рисунок. Возможные эффекты активации проренин/ренин-рецептора. МАРК – митоген-активируемая протеиназа; HSP27 – тепловой шоковый протеин 27; V-АТФаза – вакуольная протон-аденозинтрифосфатаза; AI-1 – ингибитор активатора плазминогена первого типа.

со сниженной СКФ (<35 мл/мин) сопровождается большей частотой побочных эффектов в виде эпизодов гипотензии, острой почечной недостаточности, гиперкалиемии [31, 32]. С другой стороны, применение и-АПФ и/или а-АТ₁, вследствие нарушения механизма обратной связи, сопровождается нарастанием концентраций ренина и проренина плазмы крови [29]. При экспериментальном стенозе почечной артерии, концентрация ренина в почечной ткани и экспрессия рецепторов к нему на стороне поражения возрастает, а тубуло-интерстициальный склероз прогрессирует, несмотря на эффективный контроль уровня АД, достигаемый с помощью и-АПФ и/или а-АТ₁ [33, 34]. Применение и-АПФ у экспериментальных животных с нефротическим синдромом, хотя и сопровождается уменьшением протеинурии и гломерулосклероза, однако не препятствует прогрессированию тубуло-интерстициального склероза [35]. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные дают основание предполагать, что в условиях блокады АПФ и АТ₁-рецепторов к А-II, проренин и ренин могут проявлять свою профибротическую активность, действуя через специфический проренин/рениновый рецептор. Профибротический эффект проренин/ренина, хотя и обнаружен в основном в почечной ткани (на примере мезангиальных клеток), не может считаться изолированным патофизиологическим феноменом. Так, например, в сердечной мышце даже при наличии изолированной (тканевой) ангиотензиновой системы, «...боль-

шая часть, а может быть даже весь ренин имеет почечное происхождение» [36], который, как уже говорилось выше, может связываться со специфическим рецептором на поверхности кардиомиоцита [23].

Несмотря на то, что в течение последних нескольких десятилетий были синтезированы различные блокаторы действия ренина, их низкая эффективность, отсутствие пероральных форм и высокая стоимость не позволили внедрить их в клиническую практику [37]. Единственной группой препаратов, способной уменьшить концентрацию ренина плазмы крови примерно на одну треть, остаются на сегодняшний день бета-блокаторы [38]. В настоящее время проходит клинические испытания новый препарат, единственный представитель группы прямых ингибиторов ренина-алискирен (aliskiren), недавно одобренный комитетом FDA США в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии [37]. Очевидно, в недалеком будущем появятся и другие пероральные препараты-антагонисты и блокаторы действия ренина, которые в настоящее время проходят предклинические исследования [39]. Алискирен снижает концентрацию ренина, А-I и А-II в плазме крови [40], предупреждает подъем уровня ренина в крови в случае использования диуретиков, и-АПФ или а-АТ₁ [41], не приводит к накоплению субстанции Р или брадикинина, а поэтому применению алискирена не сопутствуют такие побочные эффекты, как кашель [37]. Длительность периода полужизни препарата позволяет назначать его один раз в сутки [42]. После отмены алискирена, его концентрация в почечной ткани еще длительный период остается высокой, что подразумевает действие препарата на уровне тканей, что весьма важно в реализации его антифибротических свойств [43]. Алискирен может назначаться в качестве монотерапии, при этом его гипотензивный эффект в дозе 150 мг/сут эквивалентен приему ибесартана в той же дозе [44], а в дозе 300 мг/сут алискирен более эффективен, чем рамиприл (10 мг/сут) [45]. В литературе появились первые короткие сообщения о комбинациях, обладающих большим гипотензивным эффектом: алискирена с гидрохлортиазидом [46] и-АПФ [45], блокаторами кальциевых каналов [37] и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [47]. Другим, важным обстоятельством применения ингибиторов ренина является предупреждение возникновения гиперальдостеронизма, наблюдаемого в случае использования и-АПФ или а-АТ₁. Установлено, что при начале терапии и-АПФ концентрация альдостерона в крови падает, вследствие снижения уровня А-II, однако при длительной те-

рапии содержание альдостерона в крови возвращается к прежним значениям и даже может превышать их [48]. Данное явление получило название феномена «ускользания альдостерона». Точный механизм его не установлен, но предполагается возможное влияние гиперкалиемии, сопутствующей терапии и-АПФ, а в случае применения а-АТ₁ гиперальдостеронизм может быть обусловлен стимуляцией АТ₂ рецепторов [48]. Альдостерон играет ключевую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции, воспаления, протеинурии, почечного и сердечного фиброза [49, 50], что косвенно может указывать на рациональность использования блокаторов рецепторов альдостерона с кардио- и ренопротентивной целью. В настоящее время накапливаются клинические данные в отношении эффективности комбинации и-АПФ и/или а-АТ₁ с блокаторами альдостероновых рецепторов (спиронолактоном или эплереноном). Первые наблюдения говорят об эффективности подобного сочетания в отношении снижения протеинурии [51], однако неясными остаются вопросы в отношении замедления процессов развития почечного и сердечного фиброза. Кроме того, данная комбинация потенциально опасна в отношении возникновения клинически значимой гиперкалиемии, особенно у больных ХБП со сниженной СКФ [51]. Возможным выходом из ситуации могло бы стать применение алискирена как монотерапии или в комбинации с и-АПФ и/или а-АТ₁, так как его назначение сопровождается существенным падением концентрации альдостерона в плазме крови [40].

До настоящего времени остается неясным вопрос насколько клинически значимой окажется блокада (про) рениновых рецепторов в отношении развития почечного и сердечного фиброза. У трансгенных животных, обладающих человеческими генами ангиотензиногена и ренина, у которых отмечается развитие тяжелой гипертензии и необратимое поражение внутренних органов, применение алискирена приводит не только к нормализации артериального давления, но и к уменьшению альбуминурии и креатининемии [52]. Предварительные данные клинических исследований алискирена также обнадеживают: уровень микроальбуминурии в ходе его применения снижается на 61% по сравнению с 50% на фоне применения рамиприла [37]. В настоящее время продолжаются два клинических исследования III фазы по оценке эффективности лечения алискиреном больных с ХБП. Исследование AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) включает 496 больных сахарным диабетом II типа с контролируемой гипертензией, которые получают терапию лозартаном в

комбинации с алискиреном. Конечной точкой исследования является оценка динамики протеинурии и отношения альбумин/креатинин. Второе исследование AZTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy) включает 6000 больных с диабетической нефропатией, основной целью данного исследования является изучение влияния терапии алискиреном на частоту и тяжесть осложнений диабета [37].

Таким образом, открытие новых механизмов функционирования и значения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, по-видимому, в скором будущем создаст новые предпосылки к совершенствованию рено- и кардиопротективной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985-2991
- Danser AHJ. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 759-768
- van Kats JP, Schalekamp MADH, Verdouw PD et al. Intrarenal angiotensin II: interstitial and cellular levels and site of production. *Kidney Int* 2001; 60: 2311-2317
- Border WA, Noble NA. Interaction of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998; 31: 181-188
- Gaedeke J, Peters H, Noble NA, Border WA. Angiotensin II, TGF- β and renal fibrosis. *Contib Nephrol* 2001; 135: 153-160
- Tokuda K, Kai H, Kuwahara F et al. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 2004; 43: 499-503
- Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 264-272
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252
- Devereux RB, Dahlof B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-1462
- Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF- β overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998; 54: 1570-1580
- Border WA, Noble NA. Maximizing hemodynamic-independent effects of angiotensin II antagonists in fibrotic diseases. *Semin Nephrol* 2001; 21: 563-572
- Kurtz A, Wagner C. Regulation of renin secretion by angiotensin II-AT $_1$ receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (Suppl. 11): S162-S168
- Azizi M, Bissery A, Lamarie-Cliche M, Menard J. Integrating drug pharmacokinetics for phenotyping individual renin response to angiotensin II blockade in humans. *Hypertension* 2004; 43: 785-790
- Danser AHJ, Derckx FHM, Schalekamp MADH et al. Determination of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens* 1998; 16: 853-862
- Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM et al. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985; 312: 1412-1417
- Deinum J, Ronn B, Mathiesen E et al. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1006-1010
- Maru I, Ohta J, Murata K et al. Molecular cloning and identification of N-acyl-D-glucosamine 2-epimerase from porcine kidney as a renin-binding protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 16294-16299
- van Kesteren CAM, Danser AHJ, Derckx FHM et al. Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells. *Hypertension* 1997; 30: 1389-1396
- Saris JJ, van den Eijnden MMED, Lamers JMJ et al. Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39: 573-577
- Nguyen G, Delarue F, Berron J 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
- Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-1427
- Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β_1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-113
- Saris JJ, Hoen PAC, Garrelds IM et al. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006; 48: 564-571
- Burridge K, Wennerberg K. Rho and Rac take center stage. *Cell* 2004; 116: 167-179
- Huang Y, Noble NA, Zhang J et al. Renin-stimulated TGF- β_1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72: 45-52
- Danser AHJ, Batenburg WW, van Esch JHM. Prorenin and the (pro)renin receptor-an update. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1288-1292
- Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro J et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004; 114: 1128-1135
- Price DA, Porter ZE, Gordon M et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2382-239
- Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812
- Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492-2499
- Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771
- Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease: European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000; 18: 89-95
- Krebs C, Hamming I, Sadaghiani S et al. Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Kidney Int* 2007; 72: 725-730
- Steinmetz OM, Sadaghiani S, Panzer U et al. Antihypertensive therapy induces compartment-specific chemokine expression and a Th 1 immune response in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F876-F887
- Hamming I, Navis G, Kocks MJ, van Goor H. ACE inhibition has adverse renal effects during dietary sodium restriction in proteinuric and healthy rats. *J Pathol* 2006; 209: 129-139
- Danser JAH, van Kats JP, Admiraal PJJ et al. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994; 24: 37-48
- Segall L, Covic A, Goldsmith DJH. Direct renin inhibitors:

the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2435- 2439

38. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta- analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553

39. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449- 1456

40. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: e1- e8

41. 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: 276- 284

42. Mitchell J, Oh B, Herron J et al. Once-daily aliskiren provides effective, smooth 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8 [5 Suppl. A]: A93 (P-209)

43. Feldman DL, Persohn E, Schutz H et al. Renal localization of the renin inhibitor aliskiren. *J Clin Hypertens* 2006; 8 [Suppl. A]: A80

44. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose- dependent antihypertensive efficacy and placebo- like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012- 1018

45. Uresin Y, Taylor A, Kilo C et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with

diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 [Suppl. 4]: S82

46. Villamil A, Chrysant S, Calhoun D et al. The novel oral 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]: A101

47. Pool JL, Schmieder RE, 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

48. Bomback AS, Klemmer PhJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; 3: 486-491

49. Vecchio LD, Procacio M, Vigano S, Cusi D. Mechanism of Disease: the role of aldosterone in Kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; 3 : 42- 49

50. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 9- 16

51. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long- term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116- 2123

52. Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med* 2008; 121:265-271

Поступила в редакцию 02.12.2008 г.

Принята в печать 10.02.2009 г.