ISSN 1561-6274. Нефрология. 1999. Том 3. № 2.

© А.М.Есаян, 1999
УДК 615.357:616.12-008.331.1:616.61-008.64

А.М.Есаян

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ — НОВЫЙ КЛАСС ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

A.M.Essaian

ANTAGONISTS OF AT_1 RECEPTORS — A NEW CLASS OF VASOACTIVE DRUGS

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

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, гипертензия, антагонисты AT_1-рецепторов.

Key words: renin-angiotensin system, hypertension, antagonists of AT_1 receptors.

На V форуме по оценке помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, состоявшейся в Монте-Карло 4—6 февраля 1998 г. д-р Стево Джулиус (США) высказал серьезную озабоченность в отношении все возрастающих показателей смертности, связанных с артериальной гипертензией (АГ): «Мы начали проигрывать в борьбе с артериальной гипертензией... Несмотря на предпринимаемые усилия, похоже, что смертность, связанная с гипертензией, в следующее десятилетие будет возрастать. Что необходимо нам теперь — это новые антигипертензивные препараты и новый клинический подход».

Наиболее широко на форуме дискутировался вопрос о патофизиологии и оптимальной терапии артериальной гипертензии. В частности, дебаты были сфокусированы на роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при АГ и патологических эффектах РАС.

РАС играет важнейшую роль в регуляции артериального давления (АД) и водно-электролитного гомеостаза у людей как с нормальным, так и с повышенным АД. Поэтому фармакологическая блокада на любом уровне в пределах этой регуляторной системы имеет важное значение в терапии системной артериальной гипертензии.

РАС — это комплексная энзимно-гормональная система, контролирующая электролитный баланс, объем жидкостей организма и системное АД [19, 57, 74]. Ренин синтезируется как презимоген (препроренин) юкстагломерулярными клетками — модифицированными гладкомышечными клетками афферентных артериол. Презимоген затем подвергается серии протеолитических расщеплений и гликолизированию, превращаясь в преренин и, в конечном итоге, в ренин. Последний расщепляет образуемый в печени субстрат ангиотензиноген в неактивный декапептид ангиотензин I, который при участии ангиотензин I конвертирующего фермента (АКФ) трансформируется в химически активный декапептид ангиотензин II (АнгII) — один из наиболее мощных известных вазоконстрикторов. В свою очередь АнгII метаболизируется в ангиотензин III и различные неактивные пептиды.

АнгII дает свои эффекты (гормональный, паракринный или аутокринный) на многие клетки организма (сердце, сосуды, почки, мозг) через специфические рецепторные участки. Гетерогенность АнгII-рецепторов была установлена с помощью непептидного, субтип-селективного антагониста — лозартана, ингибирующего AT_1-рецепторы и PD123177 (антагонист AT_2-рецепторов) [68]. AT_1-рецептор клонирован у людей [22]. Участки AT_2-рецепторов также установлены в тканях человеческого организма, однако функция их не совсем понятна [70]. Считается, что AT_2-рецепторы восприимчивы к передающим сигналам к клеткам и, следовательно, не являются просто участками для связывания ангиотензина II. Наиболее значительно AT_2-рецепторы представлены у плода, тогда как у взрослых распределение AT_2-рецепторов ограничивается участками мозга, эндотелиальными клетками, надпочечниками, мочевым пузырем и яичниками. Но их количество существенно возрастает при повреждении тканей или когда возникает необходимость в регенерации. Стимуляция AT_2-рецепторов приводит к усилению репарации, регенерации и антипролиферативному эффекту.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНІ КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ

Различные типы препаратов ингибируют специфические участки РАС. Однако первыми из них, нашедшими широкое применение в клинической практике и имевшими коммерческий успех, были ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) [12, 13, 62, 63]. Они были апробированы в многочисленных больших клинических испытаниях и подтвердили свою эффективность при лечении эссенциальной и вторичной артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности [39]. Их использование позволяет снизить АД без побочных эффектов на метаболизм липидов и углеводов [24]. При этом по мере снижения АД уменьшается объем левого желудочка [18, 46]. У пациентов с диабетической нефропатией уменьшается протеинурия и замедляется скорость снижения клубочковой фильтрации [3, 33, 72]. Вазодилатация и снижение постнагрузки на сердце приводят к уменьшению симптомов и гемодинамических нарушений при застойной сердечной недостаточности [25]. Кроме того, сообщалось, что при применении ингибиторов АКФ побочные эффекты наблюдаются реже, чем при использовании других гипотензивных препаратов [78]. Справедливости ради нужно признать, что при более тщательном анализе частота возникновения побочных эффектов при применении β-блокаторов, диуретиков и других гипотензивных препаратов в конечном итоге оказалась не выше, чем при использовании ингибиторов АКФ [64].

Описаны и специфические побочные эффекты, присущие представителям только данной лекарственной группы: кашель [36, 42], ангионевротический отек [36] и анемия [2].

Один из нежелательных эффектов ингибиторов АКФ—кашель уникален в своем роде и может стать препятствием к их назначению у 7—25% пациентов [58]. О связи между применением ингибиторов АКФ и возникновением кашля сообщается уже с 1982 г. [28]. По разным источникам, частота возникновения кашля при применении ингибиторов АКФ от 0 до более 30% [42], но, по-видимому, реальные показатели находятся в пределах 6—14 %. В Physicians' Desk Reference [51] приводятся сведения о частоте появления кашля при применении каптоприла в 0,5—2,0 % случаев, эналаприла — в 1,3—2,2 % и лизиноприла — в 2,9—4,5 %. В среднем сухой ирритирующий кашель наблюдается у одного из 10 пациентов, получающих ингибиторы АКФ, являясь поводом для отмены препарата у половины из тех, у кого он возник. В крупных контролируемых клинических испытаниях ингибиторов АКФ, где оценивались их побочные эффекты, появление кашля не зависело от дозы препарата [43, 60, 79].

Механизм(ы) возникновения хронического кашля при применении ингибиторов АКФ окончательно не уточнены. Обсуждаются такие причины как бронхиальная гиперактивность [6], повышенный кашлевой рефлекс [21], изменения в продукции простагландинов [71], брадикинина, или субстанции Р [47]. Но вероятнее всего причиной возникновения кашля является ингибирование активности кининазы II, но не АнгII [38, 80].

Кроме того, был идентифицирован новый АнгII формирующий энзим (человеческая химаза) в сердце человека [73]. В отличие от сердца крысы, у человека только малая доля (10%) АнгIIформирующей активности в левом желудочке происходит посредством АКФ, в то время как наибольшая часть (80 %) активируется с помощью человеческой химазы [73].

Усилия были направлены на то, чтобы создать препарат, блокирующий РАС через механизмы иные, чем ингибирование АКФ. Это позволило бы избежать нежелательных эффектов, присущих ингибиторам АКФ.

Саралазин — первый специфический пептидный антагонист АнгII снижал системное АД у ж. вотных и у человека, при ренинзависимой артериальной гипертензии [48, 49]. Однако применимость его в клинике, как препарата для длительного применения, была ограничена из-за его короткого действия, выраженных агонистических свойств и недостаточной биодоступности при пероральном применении [59, 66, 67, 69].

Позже бензил-замещенные имидазолы S-8307 и S-8308 обнаружили слабую, но селективную АнгII антагонистическую активность без агонистического действия [15, 76]. Эти вещества были подвергнуты синтетической модификации. Были синтезированы их дериваты — EXP6155 и EXP6803, которые имели примерно 10- и 100-кратный прирост активности (соответственно), но без агонистической активности или воздействия на кининазу [76]. Внутривенное вливание последних крысам с перевязанными почечными артериями приводило к дозазависимому снижению среднего АД без увеличения частоты сердечных сокращений [77]. Далее был синтезирован ряд других непептидных пероральных антагонистов рецепторов АнгII (EXP7711, EXP6803, EXP9654, EXP9270), среди которых наиболее эффективным оказался лозартан (калиевая соль 2-Butil-4chloro-5hydroxymethyl-1-(2'-(1H-tetrazole-5yl) imidazole) [54, 66, 69]. Последний не оказывает ингибирующего действия на кининазу II [70]. Лозартан в эффективной АнгII ингибирующей

дозе не вызывает нарастания вазодепрессорного ответа брадикинина, в то время как каптоприл потенцирует его [77].

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

К настоящему времени несколько препаратов из этой группы, в первую очередь — Lozartan (MSD), Irbesartan (BMS, Sanofi) и Valsartan (Novartis), уже достаточно успешно продвинуты на фармацевтическом рынке и более 10 находятся на стадии активных клинических испытаний.

AT_1-антагонисты АнгII ингибируют специфическую связь меченого АнгII к его рецепторным участкам [14,15]. В различных концентрациях они не влияют на активность норадреналина, АКФ или ренина [14].

Введенные внутривенно или перорально AT_1-антагонисты АнгII снижают АД у животных, леченных фуросемидом, с высоким уровнем активности ренина плазмы, но не у нормотензивных или у гипертензивных крыс с низкой активностью ренина плазмы, вызванной дезоксикортикостерон-ацетатом [76, 77]. При этом гипотензивный эффект лозартана у крыс с высоким уровнем активности ренина плазмы был сопоставим с эффективностью ингибиторов АКФ [76, 77].

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное, параллельно контролируемое исследование, предпринятое в 1993 г., несомненно, подтвердило эффективность и безопасность лозартана в дозе 50 мг однократно или 25 мг 2 раза в день при лечении мягкой или умеренно выраженной АГ [20].

Также хорошие результаты были получены при испытании другого представителя данного класса препаратов — ирбесартана, который в однократной дозе 100 мг в день эффективно снижал АД при мягкой или умеренной АГ в условиях нормального потребления натрия [44].

Дополнительной находкой в последнем исследовании стало отсутствие у иребесартана гипоурикемического и урикозурического действия, в отличие от лозартана, который достоверно снижает уровень мочевой кислоты в крови и увеличивает экскрецию ее с мочой [9]. Это позволяет относить данный феномен к специфическому свойству молекулы лозартана, но не всей группы антагонистов AT_1-рецепторов АнгII. Общеизвестно, что мочевая кислота при pH менее 5,5—5,4 частично переходит в неионизированную форму, которая плохо растворима в кислой среде. В этих условиях может легко возникнуть перенасыщение мочи в отношении мочевой кислоты, тем самым, способствуя преципитации ее в просвете канальцев с обструкцией последних, т.е. теоретически, при определенных условиях, возможно развитие уратной нефропатии, даже при отсутствии истинной гиперурикемии. В связи с этим, по-видимому, не лишним было бы мониторирование pH мочи (при необходимости подщелачивание мочи), а также рекомендации обильного питья при назначении лозартана для профилактики уратной нефропатии. С другой стороны, это же свойство лозартана может оказаться благом у лиц с гиперурикемией, практически неизменным спутником которых является артериальная гипертензия [1]. Вероятно данный вопрос требует специального изучения.

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ И МИОКАРД

Согласно данным Фремингемской группы, АГ — основной фактор развития застойной сердечной недостаточности

Тканевому АнгII придается важная роль в патогенезе гипертрофии сердечной мышцы [45]. АнгII стимулирует выброс факторов роста (эндотелина-1 и TGF-β_1). АнгII оказывает положительное инотропное действие на миокард непосредственно (учитывая положительную инотропную активность его на денервированную мышцу сердца [17] и в условиях блокады β-адренорецепоторов [40]) и опосредованно, воздействуя на миокардиальную иннервацию [23]. При этом происходит не только увеличение размеров миоцитов, но и рост немиоцитовых клеток, включая кардиальные фибробласты. Активация последних ответственна за накопление коллагена типов I и III, основных фибрилловых коллагенов миокардиального экстрацеллюлярного матрикса, в то время как рост гладкомышечных клеток сосудов миокарда обуславливает медиальное утолщение интрамиокардиальных коронарных артерий левого (с высоким давлением) и правого (с нормальным давлением) желудочков. Такая перестройка интерстиция сердечной мышцы, которая постоянно прогрессирует, в основном определяет патологическую гипертрофию миокарда, приводящую в конечном итоге к развитию застойной сердечной недостаточности. При использовании различных антагонистов АнгII-рецепторов экспериментально показано подавление усиленного синтеза коллагена, вызванного ангиотензином II. Это показано на примере лозартана, который уменьшает явления гипертрофии левого желудочка, что указывает на ответственность именно AT_1-, но не AT_2-рецепторов за гипертрофию миокарда [45].

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Терапия сердечной недостаточности преследует две основные цели — повышение выживаемости пациентов и уменьшение симптомов. Современным «золотым стандартом» для лечения сердечной недостаточности считаются ингибиторы АКФ, которые в тщательных клинических испытаниях признаны препаратами выбора для улучшения как качества жизни, так и ее продолжительности при всех степенях сердечной недостаточности [35]. Справедливо было бы предположить, что антагонисты AT_1-рецепторов должны быть сопоставимы или даже иметь преимущество по сравнению с ингибиторами АКФ в отношении одного или обоих показателей (качество жизни, продолжительность жизни) или быть значительно лучше переносимыми пациентами. Однако пока нам не известны большие контролируемые испытания по оценке эффективности антагонистов AT_1-рецепторов в увеличении выживаемости при сердечной недостаточности из-за малых сроков внедрения данного класса препаратов. Существенное значение имеют и этические факторы — поскольку практически всем пациентам с сердечной недостаточностью показано назначение ингибиторов АКФ. Следовательно, антагонисты AT_1-рецепторов должны подтвердить свое явное преимущество по сравнению с ингибиторами АКФ для успешного внедрения их в клиническую практику. Это требует включения в контролируемые клинические испытания очень большого числа пациентов и внушительных финансовых затрат.

Тем не менее первые исследования обнадеживают. В двух плацебо-контролируемых исследованиях у 66 и 134 пациентов был показан быстрый гемодинамический эффект лозартана. Лозартан снижал легочное капиллярное давление, улучшал сердечный выброс и приводил к ожидаемому повышению активности ренина плазмы и уровня АнгII [35]. После 12-недельного курса лечения отмечался переход в более низкий функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA и уменьшение размеров сердечной мышцы. Существенно, что у лиц с более выраженной сердечной недостаточностью положительный гемодинамический эффект был более значимым. При этом лозартан вызывал намного меньше побочных эффектов, чем ингибиторы АКФ (особенно это касается такого симптома как кашель) [16].

По данным R.Wolf [75], ирбесартан в однократной дозе также значительно снижает капиллярное давление в легких (максимально до −7,6 мм рт.ст. через 4 ч после приема) и среднее АД. При этом он снижал частоту сердечных сокращений, среднее давление в легочной артерии и в правых отделах сердца. Авторы не отметили ни одного более или менее значимого побочного действия препарата.

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ И СОСУДЫ

Пролиферация гладкомышечных клеток в интиме играет ключевую роль в возникновении окклюзии сосудов (атеросклероз и рестеноз после баллонной ангиопластики). Среди факторов, приводящих к развитию сосудистых повреждений, ряд авторов считают локальную тканевую ангиотензиновую систему, которая усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток после повреждений артерий [55, 56]. Таким образом, АнгII возможно может быть причислен к вазоактивным пептидам, действующим как фактор роста сосудистой системы [11, 26], хотя другие авторы [4, 50], установив развитие гипертрофии гладкомышечных клеток в культивируемых гладкомышечных клетках сосудов крысы, тем не менее, не обнаружили митогенного действия АнгII. Ирбесартан предотвращает вызванную АнгII пролиферацию гладкомышечных клеток аорты человека, 10-кратно превышая способность лозартана конкурентно ингибировать соединение АнгII с соответствующим рецептором [29].

Ранее было показано, что АнгII вызывает увеличение содержания Ca^{++} в гладкомышечных клетках сосудов человека [27, 37]. Лозартан подавляет этот процесс, тогда как специфический ингибитор AT_2-рецепторов — PD123177 лишен этого свойства. Ирбесартан же по способности подавлять вход Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов человека оказался почти в 10 раз более активным, чем лозартан.

АНТАГОНИСТЫ AT_1-РЕЦЕПТОРОВ И ПОЧКИ

Учитывая положительный опыт применения ингибиторов АКФ для замедления темпов прогрессирования диабетической нефропатии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [32], к AT_1-антагонистам АнгII проявляется повышенный интерес в плане воздействия на почечную гемодинамику, хотя раздаются и скептические высказывания в отношении препаратов данной группы. В частности, I.Ichikawa [34] считает, что ингибиторы АКФ могли бы воздействовать на почечные процессы альтернативными путями, например, влияя на деградацию белка экстрацеллюлярным матриксом и скорость развития гломерулосклероза. Ингибиторы АКФ оказывают также влияние на инфильтрацию макрофагов. Далее блокирование

AT_1-рецепторов открывает короткие возвратные петли, приводя к выбросу ренина и увеличивая образование АнгII. Блокирование AT_1-рецепторов может привести к активации AT_2-рецепторов с неизвестными, но потенциально отрицательными последствиями. Но главный аргумент I.Ichikawa сводится к тому, что основной механизм коррекции почечной гемодинамики ингибиторами АКФ обусловлен брадикинин-зависимым расширением эфферентной артериолы, следовательно, кининазное действие ингибиторов АКФ имеет решающее значение в снижении внутриклубочкового давления, в то время как подавление образования АнгII менее значимо или даже несущественно. Однако выводы I.Ichikawa основаны на экспериментальном материале in vitro с использованием микропункционной техники [41]. Хорошо известно, что далеко не всегда реакция почек экспериментальных животных (в том числе и крыс) на различные фармакологические воздействия аналогична ответу человеческого организма [31]. Поэтому только серьезные клинические исследования могут подтвердить или опровергнуть данное предположение.

С другой стороны, удивительный факт влияния количества потребляемого натрия на сосудорасширяющий эффект ингибиторов АКФ подтверждает доминирующую роль АнгII в гемодинамических нарушениях в почках при ХПН. В изящных, тщательно продуманных исследованиях, предпринятых N.K.Hollenberg и его группой [31, 52, 53], было показано, что блокирование ренина его ингибитором (Enalkiren) приводит к большему сосудорасширяющему эффекту на почечные сосуды, чем ингибирование АКФ. В то же время антагонисты AT_1-рецепторов — эпросартан и ирбесартан — вызывали вазодилатирующий эффект, сопоставимый или даже несколько превышающий ответ на ингибирование ренина у здоровых добровольцев, соблюдавших диету с низким содержанием натрия. Таким образом, данный феномен, вероятно, обусловлен первичным перерывом ренин-зависимого, но не АКФ-зависимого пути.

Почки являются основным органом, регулирующим баланс натрия и воды в организме. По этой причине они играют чрезвычайно важную роль в регулировании артериального давления и многие годы являются органом-мишенью для антигипертензивной терапии. Так, в настоящее время все гипотензивные препараты выбора для лечения эссенциальной гипертонии в какой-то степени воздействуют на почки.

Ингибиторы АКФ увеличивают почечный кровоток, не изменяя при этом скорость клубочковой фильтрации, что приводит к снижению фильтрационной фракции [8]. Они также повышают абсолютную и фракционную экскрецию натрия [9, 10]. Уже не вызывает сомнений подтвержденный в больших клинических испытаниях ренопротективный эффект препаратов данной группы у больных с хронической почечной недостаточностью и диабетической нефропатией за счет снижения внутриклубочковой гипертензии и гиперперфузии [2]. В большинстве клинических исследований и экспериментов на животных антагонисты AT_1-рецепторов сопоставимы по эффекту с ингибиторами АКФ [7]. Но в некоторых отношениях антагонисты AT_1-рецепторов имеют определенные отличия в эффектах, в части, касающейся влияния на брадикинин-кининовую систему [41, 61]. Те же авторы показали, что однократный прием лозартана вызывает возрастание экскреции натрия и значительное увеличение экскреции мочевой кислоты, без какого-либо изменения почечной гемодинамики [10]. Причем натрийуретический эффект был более значимым при ограничении потребления натрия.

В отличие от лозартана, ирбесартан в дозе 50 мг незначимо увеличивал почечный кровоток и не изменял скорость клубочковой фильтрации на 1-й и 8-й день исследования. Но при этом отмечено существенное снижение фильтрационной фракции у здоровых добровольцев [8]. Дополнительно к этому ирбесартан вызывал дозазависимое увеличение экскреции ионов натрия и хлора и, в отличие от лозартана, не оказывал существенного влияния на калиурез и экскрецию мочевой ксилоты.

В настоящее время предприняты исследования различных фирм производителей антагонистов AT_1-рецепторов АнгII (BMS — ирбесартан, MSD — лозартан, Novartis — вальсартан) в отношении способности их, подобно ингибиторам АКФ, замедлять темпы прогрессирования ХПН и диабетической нефропатии [35, 65]. Результаты их позволят подтвердить или отвергнуть ренопротективный эффект препаратов данной группы и найти их место в арсенале практического врача.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин Н.А., Балкаров М.В., Лебедева В.В. и др. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология.—1997. —Т. 1, № 3. — С. 7—10.

2. Ренц Д.Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных заболеваний // Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. —М., 1997.— С. 162—172.

3. Bjork S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // BMJ.—1986.—Vol. 293.—P. 471—474.

4. Bobik A.S., Grinpukel S., Little P.G. et al. Angiotensin II and noradrenalin increase PDGF-BB receptors and potentiate PDGF-BB stimulated DNA synthesis in vascular smooth muscle // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1990.—Vol. 166.—P. 580—587.

5. Brunner H.R. ACE inhibitors in renal disease // Kidney Int.—1992.—Vol. 42.—P. 463—479.

6. Bucknall C.E., Neilly J.B., Carter R. et al. Bronchial hyperactivity in patients who cough after receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // BMJ.—1988.—Vol.296.—P. 86—88.

7. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists and kidney // Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.—1994.—Vol. 3.—P. 537—545.

8. Burnier H.R., Hagman M., Nussberger J. et al. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects // Hypertension.—1995.—Vol. 25 (part 1).—P. 602—609.

9. Burnier M., Nagmann M., Declacretaz E. et al. The angiotensin II antagonist SR47436 (BMS 186295) increases dose-dependently urinary sodium excretion but not uric acid in healthy normotensive volunters // J. Hypertens.—1994.—Vol. 12 (Suppl. 3).—P. 98 (Abstr.).

10. Burnier M., Rutschman B., Nussberger J. et al. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects // Hypertension.—1993.—Vol. 22.—P. 339—347.

11. Campbell-Boswell M., Robertson Jr. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro // Exp. Mol. Pathol.—1981.—Vol. 35.—P. 265—269.

12. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol.—1983.—Vol. 2.—P. 755—763.

13. Case D.B., Atlas S.A., Marion R.M., Laragh J.H. Long-term efficacy of captopril in renovasculare and essential hypertension // Amer. J. Cardiol.—1982.—Vol. 49.—P. 1440—1446.

14. Chiu A.T., McCall D.E., Price W.A. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP753, an orally active antihypertensive agent // J.Pharmacol. Exp. Ther.—1990.—Vol. 252.—P. 711—718.

15. Chiu A.T., McCall D.E., Price W.A. et al. In vitro pharmacology of DuP753 // Amer. J. Hypertens.—1991.—Vol. 4.—P. 282—287S.

16. Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability // Circulation.—1995.—Vol. 91, № 3.—P. 691—697.

17. Dempsey P.J., McCallum Z.T., Kent K.M., Cooper T. Direct myocardial effects of angiotensin II // Amer. J. Physiol.—1985.—Vol. 220.—P. 477—481.

18. Dunn F.G., Oigman W., Ventura H.O. et al. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension // Amer. J. Cardiol.—1984.—Vol. 53.—P. 105—108.

19. Dzau V.J., Pratt R.E. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacolgy // Handbook of experimental cardiology / E.Haber, H.Morgan, A.Katz. — New-York: Raven Press, 1986.—P. 1631—1661.

20. Eberhard R.T., Kevak R.M., Kang P.M., Frishman W.H. Angiotensin II receptor blockade. An approach to cardiovascular pharmacotherapy // J. Clin. Pharmacol.—1993.—Vol. 33.—P. 1023—1038.

21. Fuller R.W., Choudry N.B. Increased cough reflex assocaited with angiotensin-converting enzyme inhibitor // BMJ.—1987.—Vol. 295.—P. 1025—1026.

22. Furuta H., Guo D.F., Inagami T. Molecular cloning and sequensing of the gene encoding human angiotensin II type 1 receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1992.—Vol. 183, № 1.—P. 8—13.

23. Garcia-Sevilla J.A., Dubocovich M.L., Langer S.Z. Interaction between presynaptic facilitatory angiotensin II receptors and inhibitory muscarinic cholinoreceptors on 3H-noradrenaline release in the rabbit heart // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.—1985.—Vol. 330, № 1.—P. 9—15.

24. Gavras H. The place of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of cardiovascular disease // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 319.—P. 1541—1543.

25. Gavras H., Faxon D.P., Berkoben J., Brunner H.R., Rvan T.J. Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure // Circulation.—1978.—Vol. 58.—P. 770—776.

26. Geisterfer A.A.T., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia on cultured rat aortic smooth muscle cells // Circ. Res.—1988.—Vol. 62.—P. 749—756.

27. Hassid A., Atriopeptin II decreases cytosolic free Calcium in cultured vascular smooth muscle cells. // Amer. J. Physiol.—1986.—Vol. 251.—P. C681—688.

28. Havelka J., Vetter H., Studer A. et al. Acute and chronic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension // Amer. J. Cardiol.—1982.—Vol. 49.—P. 1467—1474.

29. Herbert J.-M., Delisee Ch., Dol F. et al. Effect of SR 47436, a novel angiotensin II AT1 receptor antagonist, on human vascular smooth muscle cells in vitro // Eur.J.Pharmacol.—1994.—Vol. 251.—P. 143—150.

30. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, and the kidney // Nephrol.Dial.Translant.—1997.—Vol. 12, № 3.—P. 381—383.

31. Hollenberg N.K., Fisher N.K. Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting enzyme inhibition the last word? // Hypertension.—1995.—Vol. 26.—P. 602—609.

32. Hollenberg N.K., Raij L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implication for therapy // Arch.Int.Med.—1993.—Vol. 153.—P. 2426—2435.

33. Hommel E., Parving H.H., Mathiesen E. et al. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy // BMJ.—1986.—Vol. 293.—P. 467—470.

34. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans // Kidney Int.—1996.—Vol. 50.—P. 684—692.

35. Ikram H. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure // Irbesartan update meeting (Abstract book), Washington.—1996.—P. 16.

36. Israil Z.H., Hall D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // Ann.Int.Med.—1992.—Vol. 117—P.234—242.

37. Johnson E.M., Theler J.M., Capponi A.M., Vallotton M.B. Characterisation of oscillation in cytosolic free Ca2+ concentration and measurement of cytosolic Na+ concentration changes evoked by angiotensin II and vasopressin in individual rat aortic smooth muscle cells // J.Biol. Chem.—Vol. 266.—P. 12618—12627.

38. Just P.M. The positive association of cough with angiotensin-converting enzime inhibitors // Pharmacotherapy.—1989.—Vol. 9.—P. 82—87.

39. Kaufman J., Casanova J.E., Riendl P., Schlueter D. Bronchial hyperactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors // Chest.—1989.—Vol. 95.—P. 544—548.

40. Kobayashi M., Furukawa Y., Chiba S. Positive chronotropic effects of angiotensin II in the dog heart // Eur.J.Pharmacol.—1978.—Vol. 50, № 1.—P. 17—25.

41. Kon V., Fogo A., Ichukawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin II converting enzyme inhibition // Kidney Int.—1993.—Vol. 44.—P. 545—550.

42. Lacourciere Y., Brunner H., Irvin R. et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosteron system on cough // J.Hypertens.—1994.—Vol. 12.—P. 1387—1393.

43. Lefebvre J., Poirier L., Lacourciere V., Prospective trial on captopril-related cough // Ann. Pharmacother.—1992.—Vol. 26.—P. 161—164.

44. Meiracker van den A.H., Admiraal P.J.J., Janssen J.A. et al. Hemodynamic and biochemical effects of the AT1 receptor antagonist irbesartan in hypertension // Hypertension.—1995.—Vol. 25, № 1.—P. 22—29.

45. Mizuno K., Tani M., Hashimoto S. et al. Effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on cardiac hypertrophy and the tissue angiotensin II content in spontaneously hypertensive rats // Life Sci.—1992.—Vol. 51.—P. 367—374.

46. Nakashima Y., Fouad F.M., Tarazi R.C. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril // Amer. J. Cardiol.—1984.—Vol. 53.—P. 1044—1049.

47. Ogihara T., Mikami H., Katahira K., Otsuka A. Comparative study of the effects of three angiotensin-converting enzyme inhibitors on the cough reflex // Amer. J. Hypertens.—1991.—Vol. 4.—P. 465—515.

48. Pals D.T., Masucci F.E., Sipos F., Denning G.S.Jr. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II // Circ. Res.—1971.—Vol. 29 —P. 662—672.

49. Panek R.L., Ryan M.J., Weishar R.E., Taylor D.G.Jr. Development of a high renin model of hypertension in the Cynomolgus monkey // Clin.Exp.Hypertens. (A).—1991.—Vol. A13.—P. 1395—1414

50. Parrot D.P., Lockey P.M., Bright C.P. Comparison of the mitogenic activity of angiotensin II and serotonin on porcine arterial smooth muscle cells // Atherosclerosis.—1991.—Vol. 88.—P. 213—216.

51. Physicians' Desk Reference // Oradell, New York: Medical Economics.—1991.—P. 1489, 2143, 1515.

52. Price D., DeOlivera J., Fisher N., Hollenberg N.K. Contribution of angiotensin II to renal hemodynamics in healthy men: the renal vascular response to eprosartan, an angiotensin II antagonist. ASN Program Abstract A1688 from 29th Annual Meeting in New Orleans, Nov. 3—6. // J. Amer. Soc. Nephrol.—1996.—Vol. 7.—P. 1587.

53. Price D., Porter L., DeOlivera J. et al. The paradox of low-renin state: hormonal and renal responses to an angiotensin II antagonist, Irbesartan, in diabetic nephropathy. ASN Program. Abstract A0591 from 29th Annual Meeting in New Orleans // J. Amer. Soc. Nephrology.—1996.—Vol. 7.—P. 163.

54. Rhaleb N.E., Rouissi N., Nantel F. et al. DuP 753 is a specific antagonist for the angiotensin receptor // Hypertension.—1991.—Vol. 17.—P. 480—484.

55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update // New Engl.J.Med.—Vol. 314.—P. 488—494.

56. Schvartz S.M., Campbell G.R., Campbell J.H. Replication of smooth muscle cells in vascular disease // Circ. Res.—1986.—Vol. 58.—P. 427.

57. Sealey J.E. Laragh J.H. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis // Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management / J.H.Laragh, B.M.Brenner.—New-York: Raven Press,1990.—P.1287—1317.

58. Simon S.R., Black H.R., Moser M. et al. Cough and ACE inhibitors // Arch. Int. Med.—1992.—Vol. 152.—P. 1698—1700.

59. Streeten D.H., Anderson G.H., Freiberg J.M., Dalakos T.G. Use of angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of «angiotensinogenic» hypertension // New Engl. J. Med.—1975.—Vol. 292.—P. 657—662.

60. Strocchi E., Malini P.L., Valtanculi G. et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors // Drug Invest.—1992.—Vol. 4.—P. 69—73.

61. Tanaka R., Kon V., Yoshioka T., Ichikava I. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms // Kidney Int.—1994.—Vol. 44.—P. 537—543.

62. The Consensus Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality and severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study // New Engl. J. Med.—1987.—Vol. 316.—P. 1429—1435.

63. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // New Engl. J. Med.—1991.—Vol. 325.—P. 293—302.

64. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study // Arch. Int. Med.—1991.—Vol. 151.—P. 1413—1423.

65. Thurmann P. Presented at the Novartis Satellite Symposium held in conjunction with the European Society of Hypertension Meeting // Milan, Italy,—1997.— June 13.

66. Timmermans P.B.M.W.M, Carini D.J., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptor antagonists: from discovery to antihypertensive drugs // Hypertension.—1991.—Vol. 18 (suppl.).—P. 136—142.

67. Timmermans P.B.M.W.M, Carini D.J., Chiu A.T. et al. The discovery of new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // Amer. J. Hypertens.—1991.—Vol. 4.—P. 275—281S.

68. Timmermans P.B.M.W.M., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates // European Heart Journal.—1994.—Vol. 15 Suppl. D.—P. 79—87.

69. Timmermans P.B.M.W.M, Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // Trends Pharmacol. Sci.—1991.—Vol. 12.—P. 55—62.

70. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and Angiotensin II receptor antagonists // Pharmacol. Rev.—1993.—Vol. 45.—P. 205—251.

71. Town G.L., Hallwright G.P., Maling T.J.B., O'Donnell T.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough // N.Z. Med.—1987.—Vol. 100.—P. 161—163.

72. Tuguma Y., Kitamoto Y., Futaki G. et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics // New Engl. J. Med.—1985.—Vol. 313.—P. 1617—1620.

73. Urata H., Hoffmann S., Ganten D. Tissue angiotensin II system in the human heart // European Heart Journal.—1994.—Vol. 15 (Suppl. D).—P. 68—78.

74. Valotton M.B. The renin-angiotensin system // Trends Pharmacol. Sci. — 1987.—Vol. 8, № 1.—P. 69—84.

75. Wolf R. Acute hemodynamic effects of irbesartan in mild-moderate heart failure // Irbesartan update meeting (Abstract book), Washington, 1996.—P. 17.

76. Wong P.C., Price W.A.Jr., Chiu A.T., Toolen M.J.M.C. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. IV. EXP 6155 and EXP 6803 // Hypertens. —1989.—Vol. 13. —P. 489—497.

77. Wong P.C., Price W.A.Jr., Chiu A.T. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VIII. Characterisation of functional antagonism display by DuP 753, an orally active antihypertensive agent // J.Pharmacol.Exp. Ther.—1990.—Vol. 252.—P. 288—302S.

78. Woo J., Woo K.S., Kin T., Valance-Owen J. A single-blind, randomized, cross-over study of angiotensin-converting enzyme inhibitor and triamteren and hydrochlorthiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly // Arch. Intern. Med.—1987.—Vol. 151.—P. 1413—1423.

79. Yeo Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology // Ann. Intern. Med.—1992.—Vol. 117.—P. 234—242.

70. Yeo W.W., Ramsey L.E., Persistent dry cough with enalapril // J.Hum. Hypertens. — 1990.—Vol. 4.—P. 517—520.

Поступила в редакцию 19.04.99 г.