ПРОРЫВНЫЕ СТРАТЕГИИ В УПРАВЛЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Якубов Абдужалол Вахабович – д.м.н., профессор
Пулатова Наргиза Ихсановна – д.м.н., доцент
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье рассматривается инновационный терапевтический подход к лечению артериальной гипертонии с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA), направленных на подавление ангиотензиногена (AGT). Особое внимание уделяется препарату зилебезирану – первому в своем классе siRNA-препарату. Представлены результаты клинических исследований фазы I и II (KARDIA-1 и KARDIA-2), демонстрирующие значительное и устойчивое снижение артериального давления (АД) после подкожного введения зилебезирана с интервалами до шести месяцев. Отмечена его синергия с традиционными антигипертензивными препаратами (АРБ, диуретики, блокаторы кальциевых каналов), а также перспективы его использования в лечении трудноконтролируемой гипертензии (ТРГ).*

Ключевые слова: *зилебезиран, AGT, siRNA, артериальная гипертония, ТРГ, KARDIA-1, KARDIA-2, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, сердечно-сосудистые риски.*

BREAKTHROUGH STRATEGIES IN THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: OPPORTUNITIES OF MODERN MEDICINE

Yakubov Abdujalol Vakhabovich – D.M.Sc., professor
Pulatova Nargiza Ikhsanovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The article discusses breakthrough strategies in the management of arterial hypertension, based on advances in molecular medicine. Special attention is given to zilebesiran, the first-in-class small interfering RNA (siRNA) targeting angiotensinogen (AGT). The results of the KARDIA-1 and KARDIA-2 clinical trials demonstrate significant and long-lasting blood pressure (BP) reduction after subcutaneous administration of the drug, with dosing intervals of up to six months. The study examines its synergy with conventional antihypertensive agents (ARBs, diuretics, calcium channel blockers), its potential for treating treatment-resistant hypertension (TRH), and possible long-term risks, including acute kidney injury (AKI).*

Keywords: *arterial hypertension, zilebesiran, AGT, siRNA, TRH, antihypertensive therapy, KARDIA-1, KARDIA-2, treatment adherence, cardiovascular risks.*

ARTERIAL GIPERTENZIYANI BOSHQARISHDA ILG‘OR STRATEGIYALAR: ZAMONAVIY TIBBIYOT IMKONIYATLARI

Yakubov Abdujalol Vahabovich – t.f.d., professor
Pulatova Nargiza Ihsonovna – t.f.d., dotsent
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada molekulyar tibbiyotdagi yutuqlarga asoslangan arterial gipertenziyani boshqarish bo‘yicha innovatsion strategiyalar ko‘rib chiqiladi. Xususan, angiotenzinogen (AGT) ni nishonga oluvchi zilebesiran – birinchi darajadagi kichik interferensiyalovchi RNK (siRNA) preparatiga alohida e’tibor qaratilgan. KARDIA-1 va KARDIA-2 klinik tadqiqotlari natijalari shuni ko‘rsatadiki, preparatning teri ostiga yuborilishi natijasida qon bosimining (QB) sezilarli va uzoq muddatli pasayishi kuzatiladi, bunda dozalash oralig‘i olti oygacha yetishi mumkin. Ushbu tadqiqotda uning angidensinfayzi (ARB), diuretiklar, kalsiy kanali blokatorlari kabi an’anaviy antigipertenziv vositalar bilan sinergetik ta’siri, davolashga chidamli gipertenziya (DCH) ni davolashdagi potensiali va o‘tkir buyrak shikastlanishi (OBSh) kabi uzoq muddatli xavflar tahlil qilinadi.*

Kalit so‘zlar: *arterial gipertenziya, zilebesiran, AGT, siRNA, DCH, antigipertenziv terapiya, KARDIA-1, KARDIA-2, davolashga rioya qilish, yurak-qon tomir xavflari.*

Гипертония является основным фактором риска ишемической болезни сердца, инсульта и хронической болезни почек, а также ведущим предотвратимым фактором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [1]. Несмотря на наличие эффективных терапевтических вариантов, почти половина пациентов с гипертонией не достигают целевых уровней артериального давления [2], рекомендованных руководствами. Отчасти это связано с тем, что

врачи не назначают или не усиливают гипотензивную терапию, а также с низкой приверженностью пациентов к ежедневному приему назначенных лекарств [3]. Даже когда артериальное давление, по данным периодических измерений в кабинете, кажется хорошо контролируемым, контроль может оставаться недостаточным из-за выраженных колебаний давления в течение суток и в долгосрочной перспективе [4].

Метаанализ показывает, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. уменьшает относительный риск сердечно-сосудистых событий примерно на 20% [5]. Однако менее половины пациентов с гипертонией, получающих лечение, имеют контролируемый уровень артериального давления (АД) [6]. Одной из основных причин этого является низкая приверженность к приему лекарств, что связано с высокой нагрузкой таблетками и побочными эффектами, возникающими при ежедневном пожизненном приеме препаратов, необходимых для долгосрочного контроля АД. Это демонстрирует острую потребность в инновационных терапевтических средствах, способных преодолеть существующие препятствия в лечении гипертонии.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым регулятором артериального давления, и ее активация приводит к его повышению за счет изменения сосудистого тонуса, объема крови, баланса электролитов и синтеза альдостерона, что в свою очередь вызывает ремоделирование тканей и повреждение органов-мишеней. Основным эффектором РАС является ангиотензин II (Ang II), который образуется из ангиотензина I (Ang I) под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ang II, в свою очередь, происходит из ангиотензиногена (AGT), который синтезируется в печени и расщепляется под действием ренина [7]. В последние десятилетия нарушение этого механизма рассматривалось как ключевой фактор, определяющий повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с гипертонией, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим основное внимание врачей и заинтересованных сторон было сосредоточено на ограничении активности РААС для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов из групп высокого риска [8].

История исследований ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) начинается в 1898 году, когда Роберт Тигерштедт и Пер Бергман продемонстрировали, что экстракт из почек кролика повышает артериальное давление. Они назвали это вещество ренином, исходя из его почечного происхождения. Потребовалось еще 40 лет, чтобы Голдблатт вновь установил связь между почками и артериальным давлением, и еще 20 лет, чтобы идентифицировать ангиотензин II как ключевой эффектор РААС [9].

Крупномасштабные исследования, проведенные за последние 30 лет, показали, что блокада РААС приводит к значительному снижению смертности [10]. Однако было также установлено, что чрезмерное ингибирование РААС, например, при сочетанном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 (БРА), может нивелировать положительные эффекты, приводя к нежелательным последствиям [11]. Кроме того, эффект ингибирования РААС зависит от дозы: достижение максимальной дозировки имеет решающее значение для снижения уровня протеинурии, но при этом дальнейшего снижения артериального давления может не наблюдаться [12].

В настоящее время ведутся исследования новых препаратов, воздействующих на РААС, с целью оптимизации ингибирования системы и снижения смертности у пациентов с гипертонией, сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и диабетом. Учитывая, что ингибирование РААС приносит пользу, но полное ее подавление может оказаться вредным, остается дискуссионным вопрос о том, является ли эта система все еще важным эволюционным механизмом или уже утратила свое значение для человечества [13].

Ингибиторы рецепторов ангиотензина и нейропилизина

Исследователи детально изучают каждый шаг каскада РААС, чтобы выявить новые мишени для терапии, а также улучшить эффективность уже известных методов лечения. После успеха ингибиторов АПФ (ACEi) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARBs) в последние годы был введен новый класс ингибиторов РААС (RAASis) — ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (ARNI). Этот класс сочетает в себе блокатор рецепторов ангиотензина (ARB) и ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), а первой в своем классе комбинацией стал препарат валсартан/сакубитрил.

Натрийуретические пептиды (NP), такие как предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и С-тип натрийуретического пептида (CNP), в норме разрушаются неприлизином. Ингибиторы неприлизина (NEPi) повышают уровень этих натрийуретических пептидов, способствуя натрийурезу, улучшая расслабление миокарда, уменьшая гипертрофию и способствуя расширению кровеносных сосудов [14].

Два крупных клинических исследования, PARADIGM-HF и PARAGON-HF, показали, что ARNIs снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и частоту госпитализаций из-за сердечной недостаточности на 25–30% по

сравнению с монотерапией ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина [15].

Нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Этот подтип антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МРА) демонстрирует более селективное связывание с МР по сравнению со стероидными МРА. Несмотря на связывание с тем же доменом связывания лигандов МР, нестероидные МРА характеризуются объемным связыванием с МР. Это вызывает конформационное изменение рецептора, влияющее на набор транскрипционных коактиваторов, что приводит к уменьшению транскрипционной активации провоспалительных молекул. Кроме того, они демонстрируют более благоприятный профиль риска и пользы: имеют более короткий период полувыведения и меньше побочных эффектов (таких как гиперкалиемия, гинекомастия, импотенция). [16] В настоящее время два нестероидных МРА разрешены для клинического использования: финеренон и эсаксеренон.

С момента публикации результатов двух крупных исследований фазы 3 — FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD — финеренон изменил ландшафт нефрологии, кардиологии и эндокринологии и уже был включен в международные рекомендации KDIGO по лечению диабетической болезни почек [17].

Подавление ангиотензиногена

Рост уровня ренина после применения ингибиторов РААС (RAASis) хорошо задокументирован, так как ангиотензин II обычно подавляет ренин через механизм отрицательной обратной связи при связывании с ангиотензиновым рецептором 1-го типа [18].

Следовательно, при введении ингибиторов РААС эта супрессия ренина устраняется, что вызывает опасение, что активность ренина может преодолеть эффект самого ингибирования РААС (феномен «побега» РААС) [19].

Одним из возможных решений является новый терапевтический подход к ингибированию РААС — подавление ангиотензиногена (AGT) с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (ASOs) или малых интерферирующих РНК (siRNA) [18].

Эти РНК-основанные методы терапии приводят к деградации мРНК ангиотензиногена, подавляют его образование и тем самым вмешиваются в один из самых ранних этапов каскада РААС. В настоящее время проводятся несколько исследований фаз 1 и 2, и наиболее перспективным препаратом на данный момент является зилебесиран [18,20].

Ожидается, что все преимущества существующих ингибиторов РААС в лечении гипертонии, заболеваний почек, сердечной недостаточности, атеросклероза и метаболических расстройств будут также проявляться при подавлении ангиотензиногена [18].

Механизм действия препаратов ASO и siRNA

Несмотря на различия в механизмах действия, молекулы антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) и малых интерферирующих РНК (siRNA) основаны на общем принципе: связывании с мРНК по принципу комплементарного спаривания оснований Уотсона-Крика, что приводит к изменению экспрессии целевых генов.

В клетках млекопитающих большинство кодирующих белки генов транскрибируется в виде предшественников мРНК (pre-mRNA) в ядре, где они подвергаются сплайсингу, модификации нуклеотидов и обработке на 5'- и 3'-концах, в результате чего образуется зрелая мРНК. Затем эта мРНК транспортируется в цитоплазму, где она транслируется рибосомами.

Антисмысловые олигонуклеотиды (ASOs) представляют собой одноцепочечные РНК длиной от 8 до 50 нуклеотидов, которые комплементарны своей мишени мРНК. ASOs проникают в клетку через эндоцитоз и связываются с целевой мРНК в цитоплазме или ядре, что активирует эндонуклеазу RNAse H — внутриклеточный фермент, расщепляющий РНК. Это приводит к деградации мишени мРНК и предотвращению синтеза белка.

Синтетическая siRNA представляет собой короткую двуцепочечную РНК длиной 20–24 пары оснований с двумя выступающими нуклеотидами на 3'-конце каждой цепи. Подобно ASOs, siRNA проникают в клетку через эндоцитоз, выходят из эндосомы, а затем связываются с комплексом индуцированного РНК сайленсинга (RISC), который содержит эндонуклеазы. Антисмысловая цепь siRNA распознается как направляющая и удерживается в составе зрелого комплекса RISC, тогда как смысловая (ненаправляющая) цепь удаляется.

Комплекс RISC затем направляется на комплементарную последовательность целевой мРНК, что приводит к её расщеплению, подавлению экспрессии целевого гена и снижению синтеза белка [21].

Хотя антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) могут легче проникать в клетки благодаря меньшему размеру, двуцепочечные малые интерферирующие РНК (siRNA) обладают большей стабильностью. Кроме того, ASO могут вызывать фармакологическую толерантность, что, возможно, связано с повышенной экспрессией предшественников мРНК (pre-mRNA). Интересно, что ASO действуют менее продолжительно по сравнению с препаратами siRNA, что требует более частого введения. Это связано с тем, что, в отличие от ASO, после расщепления целевой мРНК siRNA-комплекс (RISC) подвергается рециркуляции и повторно использует загруженную направ-

ляющую цепь для многократного расщепления мРНК. Кроме того, недавние исследования показывают, что siRNA может накапливаться в эндосомах печени, создавая депо-эффект [22].

Zilebesiran — это первый в своем классе siRNA, подавляющий ангиотензиноген (AGT) и конъюгированный с триантенной GalNAc. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании первой фазы (first-in-human/phase I trial) изучались его безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика [23].

Исследование включало:

- Часть A: Оценка 7 возрастающих разовых доз (10, 25, 50, 100, 200, 400 или 800 мг), по 12 пациентов на группу (соотношение zilebesiran:плацебо — 2:1).

- Часть B: Оценка эффективности и безопасности фиксированной дозы (800 мг) у пациентов с высоким и низким потреблением соли.

- ЧастьE: Изучение воздействия zilebesiran (800 мг) в сочетании с антагонистом рецепторов ангиотензина (ARA) ирбесартаном.

Часть C, предполагавшая многократное введение доз, была исключена, так как фармакокинетические и данные безопасности других частей исследования оказались достаточными для его продолжения. Часть D, исследование воздействия zilebesiran у пациентов с ожирением, еще не опубликована.

Критерии включения:

- Взрослые пациенты с гипертонией (18–65 лет)

- Легкая или умеренная гипертония (среднее сидячее САД 130–165 мм рт. ст. в частях A и B, 135–165 мм рт. ст. в части E)

- Среднее 24-часовое САД ≥130 мм рт. ст. после отмены антигипертензивных препаратов на ≥2 недели

Пациенты с неконтролируемой гипертонией после 8-й недели исследования получали дополнительную антигипертензивную терапию. Те, кто получал zilebesiran (но не плацебо), продолжали наблюдение с 12-й по 24-ю неделю.

Всего были рандомизированы и получили лечение 107 пациентов (84 в части A, 12 в части B, 16 в части E; 5 из них участвовали в частях A и E). Средний возраст составил 53,5 года (диапазон 35–65 лет), 62% — мужчины, 25% — афроамериканцы. Среднее исходное 24-часовое САД: 140,3±9 мм рт. ст.

Пациентам рекомендовали умеренное употребление алкоголя, отказ от добавок и ограничение натрия до 2 г/день (за исключением части B).

В соответствии со стандартной практикой исследований первой фазы пациенты проходили госпитализацию в исследовательский центр для введения препарата.

- Первичная конечная точка: Частота побочных эффектов

- Вторичные конечные точки: Изменение уровня ангиотензиногена в сыворотке и фармакокинетика zilebesiran

- Исследовательские конечные точки: Изменение САД и ДАД по данным 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления (ABPM), что является оптимальным для первой фазы испытаний препаратов от гипертонии.

Во всех частях пациенты, получавшие zilebesiran, испытывали побочные эффекты, которые в большинстве случаев были легкими или умеренными по степени тяжести, без серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Важно отметить, что ни одному пациенту не потребовалась медицинская помощь из-за гипотонии, а также не наблюдалось длительных изменений функции почек или печени. У пяти из 56 пациентов были реакции в месте инъекции, которые были легкими и транзиторными. Фармакокинетический профиль zilebesiran был, как и ожидалось, дозозависимым. Впечатляюще, что уровень циркулирующего ангиотензиногена снизился более чем на 90% с 3-й по 12-ю неделю у пациентов, получавших дозу ≥100 мг, и этот эффект сохранялся до 24-й недели при максимальной дозе 800 мг. Zilebesiran привел к снижению 24-часового систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. на 8-й неделе, причем этот эффект сохранялся до 24-й недели при дозах ≥200 мг. При максимальной дозе снижение САД составило 16,8 мм рт. ст. на 8-й неделе и 22,5 мм рт. ст. на 24-й неделе, хотя у двух из восьми пациентов потребовалась дополнительная антигипертензивная терапия. Важно отметить, что в каждой из групп с дозами выше 100 мг у 1–2 пациентов также потребовались дополнительные препараты после 8-й недели из-за неконтролируемой гипертонии. Стойкие снижения дневного и ночного САД наблюдались у пациентов, получавших 800 мг zilebesiran, через 24 недели. Однако следует отметить, что на 24-й неделе в качестве контрольных данных использовались исходные показатели пациентов, получавших zilebesiran, а не данные плацебо-группы, что могло повлиять на точность оценки. Примечательно, что пиковый эффект снижения уровня циркулирующего ангиотензиногена был достигнут к 3-й неделе, а максимальное снижение артериального давления – к 8-й неделе, что объясняется необходимым временем для деградации мРНК AGT и истощения запасов ангиотензиногена. Таким образом, препарат не подходит для ситуаций, требующих быстрого снижения артериального давления, таких как гипертонический криз.

Дальнейшие исследования оценивали безопасность и переносимость zilebesiran у пациентов через 43 дня после введения (соотношение дозирования zilebesiran:плацебо – 2:1), когда ожидалось пиковое снижение уровня ангиотен-

зиногена в сыворотке, в условиях 14-дневной диеты с контролируемым содержанием соли (7 дней низкосолевой диеты и 7 дней высокосолевой диеты) в части B или 14-дневного режима дополнительного лечения ирбесартаном (300 мг ежедневно) в части E. В группе с низкосолевой диетой (n=12) изменения артериального давления были более выраженными при лечении zilebesiran, хотя случаев гипотонии не было зарегистрировано. В части E 16 пациентам вводили 800 мг zilebesiran в 1-й день и на 41-й день (6-я неделя). Интересно, что у 6 из них было достигнуто снижение систолического артериального давления (САД), не требующее дополнительной терапии (−21,8 мм рт. ст.), тогда как у 10 пациентов сохранялось 24-часовое САД ≥120 мм рт. ст., и они начали 14-дневный курс дополнительного лечения ирбесартаном (300 мг ежедневно) на 6-й неделе. Ирбесартан усилил эффект снижения 24-часового САД на 6,3 мм рт. ст. без повышения уровня креатинина или калия в сыворотке.

Важной областью для изучения в долгосрочных исследованиях является оценка возможных последствий хронически повышенного уровня ренина и низкого уровня циркулирующего ангиотензиногена у пациентов с гипертонией и сопутствующими заболеваниями. В тоже время, необходимо изучить долгосрочное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы. В настоящее время зарегистрированы два РКИ, посвященных исследованию zilebesiran: многоцентровое исследование фазы II KARDIA-1[24], изучающее эффективность и безопасность шестимесячных подкожных инъекций zilebesiran у пациентов (запланированное количество участников — 394) с легкой и умеренной гипертонией. Первичными конечными точками являются изменения систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем, измеренные с помощью амбулаторного мониторинга артериального давления (АВРМ) через 3 месяца лечения, в то время как ключевые вторичные конечные точки включают дополнительные показатели артериального давления через 6 и 12 месяцев, клинические исходы и безопасность.

Из 394 рандомизированных пациентов 377 (302 получали zilebesiran и 75 — плацебо) были включены в полный анализ 93 чернокожих пациента (24,7%); 167 (44,3%) женщин; средний возраст 57 лет. Через 3 месяца средние изменения 24-часового амбулаторного САД по сравнению с исходным уровнем составили −7,3 мм рт. ст. (95% ДИ, −10,3 до −4,4) при приеме zilebesiran 150 мг раз в 6 месяцев; −10,0 мм рт. ст. (95% ДИ, −12,0 до −7,9) при приеме zilebesiran 300 мг раз в 3 месяца или раз в 6 месяцев; −8,9 мм рт. ст. (95% ДИ, −11,9 до −6,0) при приеме zilebesiran 600 мг раз в 6 месяцев; и 6,8 мм рт. ст. (95% ДИ, 3,6-9,9) в группе плацебо. Различия LSM по сравнению с плацебо при изменении по сравнению с исходным уровнем через 3 месяца составили −14,1 мм рт. ст. (95% ДИ, −19,2 до −9,0; P < .001) при приеме zilebesiran 150 мг раз в 6 месяцев; −16,7 мм рт. ст. (95% ДИ, −21,2 до −12,3; P < .001) при приеме zilebesiran 300 мг раз в 3 месяца или раз в 6 месяцев; и −15,7 мм рт. ст. (95% ДИ, −20,8 до −10,6; P < .001) при приеме zilebesiran 600 мг раз в 6 месяцев. В течение 6 месяцев 60,9% пациентов, получавших zilebesiran, имели побочные эффекты по сравнению с 50,7% пациентов, получавших плацебо, и 3,6% имели серьезные нежелательные явления по сравнению с 6,7% в группе плацебо. Несерьезные лекарственно-индуцированные побочные эффекты возникли у 16,9% пациентов, получавших zilebesiran (в основном реакции в месте инъекции и легкая гиперкалиемия), и у 8,0% пациентов, получавших плацебо.

Это исследование показало, что у пациентов с легкой и умеренной гипертонией однократное подкожное введение Zilebesiran приводило к клинически значимому снижению систолического артериального давления (САД) по сравнению с плацебо, и этот эффект сохранялся до 6 месяцев. Эти данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения Zilebesiran как потенциальной терапевтической стратегии для пациентов с гипертонией.

В исследовании KARDIA-2 [25] принимали участие пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, несмотря на прием одного или нескольких препаратов на момент начала исследования. После периода выведения ранее принимаемых препаратов участники были рандомизированы на прием индапамида, амлодипина или олмесартана в сочетании либо с исследуемым препаратом, либо с инъекцией плацебо. Дополнительные гипотензивные препараты могли быть повторно добавлены через 3 месяца, если артериальное давление оставалось неконтролируемым. Однако исследование показало, что уровни систолического артериального давления оставались ниже у пациентов, получавших Zilebesiran, по сравнению с группой плацебо.

Лечение однократной подкожной инъекцией Zilebesiran в дозе 600 мг привело к клинически значимому снижению среднего 24-часового амбулаторного и офисного систолического артериального давления по сравнению с плацебо на третьем месяце, когда препарат добавлялся к диуретику, блокатору кальциевых каналов или максимальной дозе БРА. Эти различия сохранялись до шестого месяца в когортах, принимавших индапамид и амлодипин, несмотря на добавление дополнительных гипотензивных препаратов.

Хотя долгосрочная безопасность препарата еще требует подтверждения, эти результаты поддерживают потенциал комбинации двукратного в год введения Zilebesiran со стандартной антигипертензивной терапией для достиже-

ния дополнительного снижения артериального давления.

В заключение, подавление AGT с использованием siRNA представляет собой захватывающий и новый терапевтический подход к лечению гипертонии. Он обеспечивает долговременное и эффективное снижение уровней AGT и артериального давления, потенциально требуя всего двух введений в год. Важно отметить, что этот прорыв обладает преимуществами в виде длительного действия, которых нет у других новых низкомолекулярных препаратов. Это открывает возможность для новой эры фармакотерапии гипертонии, что может значительно повлиять на показатели приверженности лечению и контроля артериального давления среди пациентов, а также способствовать снижению глобального бремени сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература.

1. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesant ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension [published online June 21, 2023]. J Hypertens. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020; 38:982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000024534.

4. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardi ol 2013; 10:143-55.

5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; 387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

6. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020; 16:223–237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2

7. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic nhibition. J Manag Care Pharm. 2007; 13:9–20. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9

8. Muñoz-Durango, N.; Fuentes, C.A.; Castillo, A.E.; González-Gómez, L.M.; Vecchiola, A.; Fardella, C.E.; Kalergis, A.M. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 797.

9. Hansson, T.H. LENNARTTheRenin-Angiotensin System—A Century of Progress. Blood Press. 1998, 7, 68–70.

10. Ferrari, R. RAAS Inhibition and Mortality in Hypertension. Glob. Cardiol. Sci. Pr. 2013, 2013, 269–278.

11. teRiet, L.; van Esch, J.H.M.; Roks, A.J.M.; van den Meiracker, A.H.; Danser, A.H.J. Hypertension. Circ. Res. 2015, 116, 960–975.

12. Gant, C.M.;Oosterwijk,M.M.; Binnenmars,S.H.; Navis, G.J.; Haverkate, H.; Bakker, S.J.L.; Laverman, G.D.UseofMaximalDosage Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in a Real Life Population of Complicated Type 2 Diabetes—Contraindications and Opportunities. BMC Nephrol. 2023, 24, 240.

13. Weder, A.B. Response to Evolution and Hypertension: Is the Renin System Necessary? Hypertension 2007, 49, e37.

14. Tsukamoto, S.; Uehara, T.; Azushima, K.; Wakui, H.; Tamura, K. Updates for Cardio-Kidney Protective Effects by Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: Requirement for Additional Evidence of Kidney Protection. J. Am. Heart Assoc. 2023, 12, e029565.

15. Tarun, T.; Ghanta, S.N.; Ong, V.; Kore, R.; Menon, L.; Kovesdy, C.; Mehta, J.L.; Jain, N. Updates on New Therapies for Patients with Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Rep. 2023, 9, 16–28.

16. Agarwal, R.; Kolkhof, P.; Bakris, G.; Bauersachs, J.; Haller, H.; Wada, T.; Zannad, F. Steroidal and Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiorenal Medicine. Eur. Heart J. 2021, 42, 152–161.

17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022, 102, S1–S127.

18. Cruz-López, E.O.; Ye, D.; Wu, C.; Lu, H.S.; Uijl, E.; Mirabito Colafella, K.M.; Danser, A.H.J. Angiotensinogen Suppression: A New Tool to Treat Cardiovascular and Renal Disease. Hypertension 2022, 79, 2115–2126.

19. Lazartigues, E.; Llorens-Cortes, C.; Danser, A.H.J. New Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System: Inhibition of Brain Aminopeptidase A, ACE2 Ubiquitination, and Angiotensinogen. Can. J. Cardiol. 2023, 39, 1900–1912.

20. Single Dose of Zilebesiran Safely and Effectively Lowered Blood Pressure for Six Months. Available online: https: //newsroom.heart.org/news/single-dose-of-zilebesiran-safely-and-effectively-lowered-blood-pressure-for-six-months (accessed on 25 November 2023).

21. Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2019; 18:421–446. doi: 10.1038/s41573-019-0017-4

22. Liang XH, Nichols JG, De Hoyos CL, Crooke ST. Some ASOs that bind in the coding region of mRNAs and induce RNase H1 cleavage can cause increases in the pre-mRNAs that may blunt total activity. Nucleic Acids Res. 2020; 48:9840–9858. doi: 10.1093/nar/gkaa715

23. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, Foster D, Huang SA, Rhyee S, Sweetser MT, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. N Engl J Med. 2023; 389:228–238. doi: 10.1056/NEJMoa2208391

24. George L. Bakris, MD1; Manish Saxena, MBBS2,3; Anil Gupta, MD4; et al RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. February 16, 2024. doi:10.1001/jama.2024.0728 JAMA. 2024;331(9):740-749.

25. Desai AS. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension: primary results from the phase 2 KARDIA-2 study. Presented at: ACC 2024. April 7, 2024. Atlanta, GA.