

УДК 616.12-008.331.1+[616-03]-93/94+577.123+004.9
DOI: 10.56871/UTJ.2025.86.90.007

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Андрей Сергеевич Галенко, Султан Рустамович Ахмедов,
Сабрина Хомиджоновна Мамаджонова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542

Для цитирования: Галенко А.С., Ахмедов С.Р., Мамаджонова С.Х. Исторические аспекты лечения артериальной гипертензии. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.90.007>

Поступила: 19.08.2024

Одобрена: 29.10.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. О клинической значимости артериальной гипертензии (АГ) было известно несколько тысячелетий назад, тогда же и появились первые способы ее лечения. Терапия АГ прошла долгий эволюционный путь, от механических методов снижения артериального давления (АД) в виде кровопускания, применения различных химических соединений как натурального, так и синтетического происхождения, до новейших достижений генной инженерии. В нашей работе мы постарались кратко проследить развитие средств лечения АГ от древности до обозримого будущего, уделив особое внимание новейшим перспективным методам терапии, основанным на методах генной инженерии с использованием малых интерферирующих РНК (миРНК).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, история методов лечения, малые интерферирующие РНК, генная инженерия

HISTORICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

© Andrey S. Galenko, Sultan R. Akhmedov, Sabrina H. Mamadjonova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542

For citation: Galenko AS, Akhmedov SR, Mamadjonova SH. Historical aspects of the treatment of arterial hypertension. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):76–85. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.90.007>

Received: 19.08.2024

Revised: 29.10.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The clinical significance of arterial hypertension (AH) has been known ages ago as well as methods of the treatment. Arterial hypertension therapy has conducted a long evolution, from mechanical methods of lowering blood pressure (BP) such as a bloodletting, the use of various natural and synthetic chemical compounds, to the latest achievements of genetic engineering. The article briefly describes the development of arterial hypertension treatments from antiquity to the nearest future, paying special attention to the latest promising therapies based on genetic engineering methods using small interfering RNAs (siRNAs).

KEYWORDS: arterial hypertension, history of arterial hypertension treatment, small interfering RNA, genetic engineering

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), вне зависимости от исторической эпохи, остается крайне актуальной медико-социальной проблемой, являясь одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ежегодно приводит к преждевременной инвалидизации и смерти миллионов людей. При этом контроль АД и эффективность терапии АГ все еще недостаточны. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, АГ имеется у 1,28 млрд взрослых людей в возрасте 30–79 лет во всем мире и примерно только лишь каждый пятый (21%) из этого числа контролирует свое заболевание [1–4]. Возможно, применение новаторских подходов к терапии АГ, основанных на использовании продуктов геной инженерии позволит добиться прогресса в решении проблемы.

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДРЕВНЕГО МИРА О «БОЛЕЗНИ ЖЕСТКОГО ПУЛЬСА»

АГ с древних времен являлась предметом внимания врачей и была известна как «болезнь жесткого пульса». Исторические записи, датированные несколькими тысячелетиями назад, описывают, что применение иглоукалывания, венесекции и кровопускания были основными методами лечения этой болезни.

В «Книге внутренней медицины» Желтого императора Китая 2600 года до н.э. подчеркивалось: «Если в пищу употребляется слишком много соли, пульс учащается». Вместе с тем автор отметил взаимосвязь между АГ и сердечной недостаточностью, заявив, что «Когда пульс обильный, но напряженный и твердый, как шнур, возникают водянистые припухлости» [5].

Древнеегипетскими врачами в папирусе Эберса (1550 г. до н.э.) была описана связь между пальпируемым пульсом и развитием заболеваний сердца [6].

В медицинском трактате, хранящемся в библиотеке Ашшурбанипала в Ниневии (669–626 гг. до н.э.), было предложено применять венесекцию и массаж с использованием банок для лечения геморрагического инсульта, вызванного АГ [5].

Соровас Эфесский (120 г. н.э.), Гален (131–201 гг. н.э.), Гиппократ и его школа, да и многие другие древние врачи были сторонниками венесекции. Однако Клавдий Гален считал,

что «болезнь жесткого пульса» и «апоплексический удар» (геморрагический инсульт) не связаны друг с другом, чем существенно замедлил изучение клинического значения АГ, так как его мнение было практически непререкаемым вплоть до XVIII в. [5].

Большой прогресс науки, происходивший в XIX в., способствовал и росту учений об АГ. Повсеместное клиническое признание АГ наступило в период изобретения ртутного сфигмоманометра с манжетой (Рива-Роччи) и использования стетоскопа для выслушивания звуковых тонов в пережатой артерии (метод Короткова).

Научное обоснование первичной АГ можно отнести к деятельности Фредерика А. Магомеда (Frederick Akbar Mahomed), который в начале 1870-х гг. был ординатором больницы Гая в Лондоне и измерял АД у населения в целом. Магомед выявил, что у определенных людей АД повышалось задолго до появления клинических проявлений заболевания почек, оцененного путем измерения содержания белка в моче. Он также обнаружил связь между повышенным АД и различными изменениями после смерти, такими как увеличение сердца, утолщение и фиброз стенок артерий, образование аневризмы и повреждение микроциркуляции (артериокапиллярный фиброз). Фактически, Ф.А. Магомед впервые описал большинство основных патологических эффектов эссенциальной гипертензии [7].

ИСТОРИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вероятно, первым химическим веществом, использовавшимся непосредственно для лечения АГ, был тиоцианат натрия. Его способность вызывать миорелаксацию, в том числе гладких мышц сосудистой стенки, еще в середине XIX в. установил знаменитый Клод Бернар, но гипотензивное действие препарата стало изучаться различными учеными (А. Эдингер, Г. Треупель, В. Паули и др.) только с началом XX века [8]. Точный механизм снижения АД тиоцианатом натрия неизвестен, однако расширение сосудов за счет расслабления гладкой мускулатуры артериол и уменьшение окисления тканей, вероятно, играют ключевую роль. По причине частых токсических реакций, препарат не находил клинического применения до 1930-х гг., и только в 1936 г. Клод Баркер разрешил эту проблему, что послужило началом нового этапа в его использовании. Хотя препарат и был

высокоэффективен, его прямое токсическое действие и необходимость постоянного контроля его концентрации в крови стали причинами того, что он не получил широкого распространения [8].

В начале XX в. для лечения АГ также пытались использовать различные хирургические методы лечения в виде симпатэктомии нескольких модификаций. Первоначальная цель заключалась в устранении симпатической вазоконстрикции. Однако этот хирургический подход просуществовал недолго по разным причинам, включая инвазивный характер процедуры и высокий уровень смертности [9].

Широкое внимание общественности привлекла история болезни 32-го президента США Франклина Рузвельта. Достаточно давно было известно о наличии у Ф. Рузвельта АГ, и ему еще в 1941 г. назначили лечение в виде фенobarбитала и массажа. 12 апреля 1945 г. у него было зарегистрировано АД 300/190 мм рт.ст., и в этот же день 32-й президент США скончался в возрасте 63 лет [6, 10]. Смерть Рузвельта подчеркнула отсутствие эффективных антигипертензивных препаратов и послужила мощным стимулом научного поиска в этом направлении.

Эдвард Фрейс (Edward D. Freis) в своей работе сообщает, что первое эффективное медикаментозное лечение АГ было проведено в 1947 г. с применением пентахина, изначально использовавшегося как противомалярийное средство. Джеймс Шэннон (James A. Shannon), директор Института Squibb, первым заметил, что большие пероральные дозы пентахина приводили к снижению АГ с выраженной ортостатической гипотензией. Клинические исследования, проведенные Э. Фрейсом, показали, что через несколько дней после приема пентахина АД у пациентов снизилось в среднем на 10–40% от исходного уровня. У пациентов со злокачественной АГ наблюдался некоторый регресс нейроретинита, головной боли и выраженной гематурии [5, 11]. Частые и серьезные токсические реакции данного препарата ограничили его применение при лечении АГ, но несмотря на это, пентахин явил собой важный шаг к созданию новых эффективных гипотензивных препаратов с меньшими побочными эффектами.

В 1947 г. Р. Лайонз (R. Lyons) с соавторами сообщили об исследованиях у пациентов, которым вводился препарат тетраэтиламмоний. Препарат не был практичен, так как действие у него было кратковременным, а также требо-

вал парентерального введения. Лайонз рекомендовал тетраэтиламмоний для оценки симпатической активности при отборе пациентов на симпатэктомию [5, 12].

В дальнейшем были разработаны более эффективные и длительно действующие ганглиоблокаторы, такие как гексаметоний, который обладал способностью полностью блокировать симпатические нервы [13]. Уже упоминавшийся нами в работе Э. Фрейс и соавторы обнаружили, что у пациентов с АГ и без заболеваний сердца гексаметоний снижал АД, главным образом, за счет снижения сердечного выброса. Также отмечалось заметное улучшение состояния здоровья пациентов при сердечной недостаточности. Фрейс это связывал со снижением нагрузки на левый желудочек за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов. Однако в клинической практике препарат не нашел широкого применения из-за необходимости продолжительного парентерального введения несколько раз в день, а также выявленных многочисленных побочных эффектов [14].

Гипотензивный эффект гидралазина был впервые описан Франсуа Рёби (Francois C. Reubi) практически сразу после внедрения в практику ганглиоблокаторов. Он выяснил, что гидралазин действует как вазодилатор, увеличивая почечный кровоток [15]. Результаты гемодинамических исследований показали, что при снижении АД увеличивался сердечный выброс, а давление в центральных венах и правых отделах сердца повышалось. Эти данные указывали на то, что гидралазин расширяет только артериальную часть сосудистого русла, практически не воздействуя на вены [5, 16].

Резерпин, алкалоид раувольфии змеиной, использовался в Индии в течении многих лет для лечения таких заболеваний, как истерия, эпилепсия, инсомния. В 1953 г. Роберт Уилкинс (Robert W. Wilkins) показал, что резерпин обладает не только нейролептическими свойствами, но и гипотензивными и опубликовал работу о применении резерпина у пациентов с АГ [17]. Хотя препарат мог вызывать такие побочные эффекты, как заложенность носа, депрессию и даже импотенцию, при применении в низких дозах они проявлялись редко. С конца 1950-х гг. резерпин в комбинации с диуретиками использовался в качестве препарата первой линии [18]. В дальнейшем разработка новых гипотензивных препаратов с более лучшими профилями безопасности переместили резерпин на второй план.

Исследователь лаборатории Merck Sharp & Dohme Джеймс Спрэг (James Sprague) сыграл ключевую роль в разработке тиазидных диуретиков в 1950-х гг. Эти препараты стали первым классом средств для безопасного и эффективного лечения гипертензии. Вместе с коллегой по химии Фредериком Новелло и фармакологами Карлом Бейером и Джоном Баером, Спрэг разработал хлортиазид [19]. Действие тиазидных диуретиков заключается в уменьшении реабсорбции ионов натрия и хлора, в основном, в проксимальной части почечных канальцев. Они также подавляют реабсорбцию калия и бикарбонатов. Хлортиазид способствовал усилению антигипертензивного эффекта других лекарственных средств за счет снижения токсичности их доз, что привело к более эффективному контролю АД [20]. В 1957 г. был разработан более мощный диуретик — гидрохлортиазид, который вытеснил хлортиазид из клинической практики [21]. Несмотря на то, что тиазидные диуретики являются достаточно эффективными гипотензивными препаратами, они не лишены серьезных побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, аритмии, диспепсия и ортостатическая гипотензия [20].

В 1959 г. Джон А. Селл и Роберт Твейт разработали первый антагонист альдостерона — спиронолактон, который был создан на основе структуры прогестерона с антиминералокортикоидной активностью и структуры дигитоксина с кардиотоническим эффектом [22, 23]. Изначально этот препарат был известен как «молекула SC-8109» [24]. В последующие годы, в 1960-х гг., были выявлены минералокортикоидные рецепторы (МКР), через которые спиронолактон осуществляет свое воздействие. Спиронолактон вызывает выведение повышенного количества ионов натрия и воды, в то время как ионы калия задерживаются. Благодаря этому механизму, спиронолактон действует как мочегонное и гипотензивное средство. Однако препарат оказывал воздействие на другие схожие стероидные рецепторы (прогестероновые, андрогенные рецепторы), вызывая ряд нежелательных эффектов в половой сфере — гинекомастию, импотенцию, либидо, маточные кровотечения [22].

Альфа-метилдопа впервые был введен в терапевтическую практику Дж. Оатсом (J. Oates) и Л. Гиллеспи (L. Gillespie) в 1960 г., в качестве ингибитора фермента декарбоксилазы [25]. Метилдопа преобразуется в альфа-метилнорадреналин, который активирует

альфа-2-адренорецепторы на пресинаптической мембране нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам. Этот процесс приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и вызывает гипотензивный эффект. Таким образом, метилдопа стала первым лекарством центрального действия, который подавлял функцию симпатической нервной системы [26]. Этот препарат также обладает рядом побочных эффектов, из которых следует особо отметить сонливость и тяжелую депрессию, а также сухость во рту, которая была утомительной для пациентов [27].

В 1950-х гг. компания Upjohn разработала миноксидил с целью лечения язвенной болезни желудка, но испытания на животных показали, что препарат не обладает целебным эффектом в отношении язв. Вместе с тем было установлено, что миноксидил способен расширять кровеносные сосуды, улучшая кровообращение, что приводило к снижению АД [28]. В 1979 г. Федеральное управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) утвердило препарат для лечения пациентов, которые не переносят или не реагируют на обычную антигипертензивную схему из трех препаратов [29]. Вскоре у пациентов, принимавших миноксидил, начал развиваться побочный эффект — гипертрихоз. Также по причине задержки соли и воды появлялись отеки, поэтому препарат применялся только в комбинации с диуретиками [30].

Гуанетидин, подробно изученный Дж. Коном (J.N. Cohn) в 1963 г. [31], является симпатолитиком, который, в отличие от резерпина, действует периферически. Чувствительность к этому препарату у разных пациентов сильно отличалась, одни и те же дозы у разных пациентов вызывали неодинаковые эффекты. Ортостатическая гипотензия и обмороки были частыми побочными эффектами, так как возникали трудности с корректировкой безопасной дозы [31, 32].

В 1962 г. Джеймс Блэк (Sir James W. Black), в будущем лауреат Нобелевской премии по медицине (1988), сообщил о препарате пронеталоле и его эффективности у животных [33]. Пронеталол считается первым бета-адреноблокатором, но в 1964 г. Дж. Блэк и соавторы описали новый препарат — пропранолол. В дальнейшем применялся только он, так как эффект от пронеталола был намного ниже.

Затем пронеталол был отменен из-за появления у пациентов кожно-глазного синдрома, склерозирующего серозита и канцерогенности. Пропранолол показал себя как эффективный препарат у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, преимущество препарата заключалось в улучшении контроля над уровнем АД и отсутствии тяжелых побочных эффектов [34].

В 1964 г. Альбрехт Флекенштейн (Albrecht Fleckenstein) сообщил о механизме действия верапамила, изначально известного как «ипровератрил». Изначально препарат разрабатывался как бета-адреноблокатор, но А. Флекенштейн первым обнаружил свойство верапамила блокировать поток кальция через медленные трансмембранные каналы, и в 1966 г. ввел понятие об «антагонистах кальция», как новой группы гипотензивных препаратов. В 1969 г. доктор Х. Г. Кронеберг передал образец нифедипина Флекенштейну с предположением, что этот препарат также может действовать как антагонист кальция. Флекенштейн подтвердил, что нифедипин действительно обладает свойствами антагониста кальция, причем он охарактеризовал его как один из самых сильнодействующих препаратов, которые ему когда-либо доводилось использовать. Следующие двадцать лет активной работы способствовали проведению обширных теоретических и клинических исследований, а также разработке новых препаратов, имеющих важное терапевтическое значение в области антагонистов кальция [35].

В 1971 г. Сергио Ферейро (Sergio H. Ferreira) впервые применил в практике ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) под названием тепротид, который был получен из яда бразильской змеи жарараки. Тепротид проявил высокую эффективность, но имел такой недостаток как необходимость в парентеральном введении, он оказывал кратковременное действие и вызывал значительное количество побочных эффектов. В 1975 г. в лаборатории компании Squibb был разработан и изучен первый синтетический пероральный иАПФ — каптоприл [36]. Каптоприл стал первым препаратом, который подтвердил ключевую роль ангиотензина в развитии гипертензии. Исследования показали, что каптоприл значительно снижает смертность среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью и замедляет прогрессирование почечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Наиболее частыми побочными эффектами были кожные проявления, нарушение вкуса, головокруже-

ние и непродуктивный сухой кашель. Развитие кашля связывают с тем, что ингибирование АПФ в легких приводит к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях [37, 38].

Лозартан, открытый учеными американской химической компании Дю Понт в 1995 г. [39], является первым блокатором рецепторов ангиотензина II (АТ-II). Лозартан был не только первым представителем нового класса гипотензивных средств, но и являлся ключевым объектом для изучения различных ролей АТ-II в физиологических и патологических аспектах [40]. Блокаторы рецепторов ангиотензина в большей мере были разработаны для устранения возникающих побочных эффектов при приеме иАПФ, таких как кашель и ангионевротический отек [41].

В 1998 г. в компании Bristol-Myers Squibb были созданы первые двойные ингибиторы вазопептидаз — тиазепиноны и оксазепиноны, предназначенные для блокирования не только АПФ, но и других цинковых металлопротеиназ, таких как неприлизин (или НЭП, нейтральная эндопептидаза) и эндотелинконвертирующий фермент [42]. Эти ферменты играют важную роль в патогенезе АГ, поскольку НЭП разрушает натрийуретический пептид. Омапатрилат стал первым препаратом в данном классе. Результаты клинических исследований показали, что он обладает большей эффективностью в снижении АД, чем иАПФ, однако частота возникновения ангионевротического отека была выше в 3–4 раза по сравнению с ними [43].

ЗИЛЕБЕСИРАН: ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОЙ ЭПОХИ

В настоящее время развивается технология миРНК, которая способна регулировать экспрессию генов с помощью явления, известного как РНК-интерференция [44]. Фармацевтическая компания Alnylam, внедряющая этот инновационный подход, проводит клинические исследования препарата зилебесиран, предварительные результаты которого показали, что данный препарат эффективно снижает артериальное давление и обладает хорошим профилем безопасности. Механизм его действия заключается в посттранскрипционном подавлении гена *AGT*, ответственного за синтез ангиотензиногена, за счет этого блокируется выработка ангиотензина II, играющего ведущую роль в повышении АД [45].

Клинические исследования препарата зилебесиран включают две фазы: первая фаза, которая была экспериментальной, уже завершена [46]. Результаты второй фазы KARDIA-1 были успешными [47], в то время как исследования KARDIA-2 и KARDIA-3 находятся в процессе накопления материала [48, 49].

Результаты KARDIA-1 показали, что однократное подкожное введение зилебесирана в дозе 300–600 мг снижает АД на срок до 6 месяцев. Так, при приеме 300 мг зилебесирана уровень АД по данным суточного мониторинга снизился в среднем на 10 мм рт.ст., а при приеме плацебо увеличился в среднем на 6,8 мм рт.ст. Впоследствии различие с исходным уровнем в среднем составило 16,7 мм рт.ст. [50]. Также были проведены клинические исследования эффективности зилебесирана в качестве дополнительной терапии в сочетании с другими антигипертензивными препаратами (KARDIA-2), такими как индапамид, амлодипин и олмесартан у пациентов с неконтролируемой АГ. В частности, комбинация зилебесирана с индапамидом продемонстрировала самую высокую эффективность, приводя к снижению систолического АД от исходного уровня при офисном измерении на 18,5 мм рт.ст. в группе индапамида, на 10,2 мм рт.ст. — в группе с применением амлодипина и на 7,0 мм рт.ст. — в группе с применением олмесартана, а также снижению среднего систолического АД по результатам суточного мониторинга АД в тех же группах на 12,1 мм рт.ст., 9,7 мм рт.ст. и 4,0 мм рт.ст. соответственно [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе эволюции знаний и представлений о патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования АГ происходило развитие и средств ее коррекции, от первоначальных механических воздействий до современных фармакологических и перспективных средств генной инженерии. Развитие средств лечения АГ проходило параллельно развитию других наук — химии и биохимии, физики и биофизики, фармации и фармакологии, генетики и многих других. На этом пути ученые пытались и пытаются получить идеальное антигипертензивное средство, которое наряду с эффективностью и безопасностью также обладало бы качествами, максимально повышающими приверженность к лечению — удобством самостоятельного применения и длительным действием. Препараты на осно-

ве миРНК, представителем которых является зилебесиран, обладают большинством из этих характеристик и их вероятное внедрение в клиническую практику сделает нас на ступеньку ближе к созданию этого «идеального средства».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Hypertension. 16 March 2023. Hypertension (high blood pressure) is, get your blood pressure checked. Доступен по: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text= (дата обращения: 01.06.2024)) (дата обращения: 01.06.2024).
2. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2020;5(3):59–62.
3. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Писаренко А.А., Иванов С.В., Добренко В.А., Иманвердиева Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением: патогенетические особенности и подходы к коррекции. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):87–96. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.74.009.
4. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проб-

- лем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
5. Freis E.D. Historical development of antihypertensive treatment. Chapt. 164 in Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (2nd Ed.). Ed. by J.H. Laragh and B. M. Brenner. Raven Press. 1995:2741–2751.
 6. Harold J.G. Historical perspectives on hypertension. Cardiology magazine. 2017. Доступен по: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/14/14/42/harold-on-history-historical-perspectives-on-hypertension> (дата обращения: 13.06.2024).
 7. Cameron J.S., Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney International*. 1996;49(5):1488–1506. DOI: 10.1038/ki.1996.209.
 8. Beamish R.E., Adamson J.D. Treatment of essential hypertension with sodium thiocyanate. *Can Med Assoc J*. 1945;53(3):236–42.
 9. Chao-Yin C., Tjen-a-looi S.C. Treating Hypertension: Multiple Approaches to a Common Multifactorial Disease? *Austin J Vasc Med*. 2014;1(2):1008.
 10. Bishop T., Figueredo V.M. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. *West J Med*. 2001;175(2):119–24. DOI: 10.1136/ewjm.175.2.119.
 11. Freis E.D., Wilkins R.W. Effect of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947;64(4):455–8. DOI: 10.3181/00379727-64-15829.
 12. Lyons R.H., Hoobler S.W., Neligh R.B., Moe G.K., Peet M. Experiences with Tetraethylammonium chloride in hypertension. *JAMA*. 1948;136(9):608–613. DOI: 10.1001/jama.1948.02890260016005.
 13. Paton W.D.M., Zaimis E.J. Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit J Pharmacol*. 1951;6:155.
 14. Freis E.D., Rose J.C., Partenope E.A., Higgins T.F., Kelley R.T., Schnaper H.W., Johnson R.L. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. Hexamethonium. *J Clin Invest*. 1953;32(12):1285–1298. DOI: 10.1172/JCI102857.
 15. Reubi F.C. Renal hyperemia induced in man by a new phthalazine derivative. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1950;73(1):102–103. DOI: 10.3181/00379727-73-17591.
 16. Khan M.A. Effect of hydralazine in hypertension. *Br Med J*. 1953;1:27. DOI: 10.1136/bmj.1.4800.27.
 17. Wilkins R.W., Judson W.E. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1953;248(2):48–53. DOI: 10.1056/NEJM195301082480202.
 18. Griebenow R., Pittrow D.B., Weidinger G., Mueller E., Mutschler E., Welzel D. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Press*. 1997;6(5):299–306. DOI: 10.3109/08037059709062086.
 19. Sprague J. Thiazide Diuretics (Chlorothiazide). Доступен по: <https://www.invent.org/inductees/james-sprague> (дата обращения: 13.06.2024).
 20. Kirkendall W.M. Clinical evaluation of chlorothiazide. *Circulation*. 1959;19(6):933–41. DOI: 10.1161/01.cir.19.6.933.
 21. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маре-нич А.В., Шатунова, И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):94–97.
 22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Амиргеишвили И.М., Соловьева А.Е. Перспективы лечения артериальной гипертонии. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):280–289. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-280-289.
 23. Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Эволюция антагонистов минералокортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65.
 24. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):263–269.
 25. Oates J.A., Gillespie L., Udenfriend S., Sjoerdsma A. Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science*. 1960;131(3417):1890–1. DOI: 10.1126/science.131.3417.1890.
 26. Gupta M., Al Khalili Y. Methyl dopa. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Доступен по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551671/> (дата обращения: 13.06.2024).
 27. Hamilton M., Kopelman H. Treatment of severe hypertension with methyl dopa. *Br Med J*. 1963;1(5324):151–5. DOI: 10.1136/bmj.1.5324.151.
 28. Stewart K. Minoxidil. *Britannica*. Доступен по: <https://www.britannica.com/topic/minoxidil> (дата обращения: 13.06.2024).
 29. Pettinger W.A. Minoxidil and the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med*. 1980;303(16):922–6. DOI: 10.1056/NEJM198010163031607.
 30. Bryan J. How minoxidil was transformed from an anti-hypertensive to hair-loss drug. *Pharmaceutical Journal*. 2011;287(7663):137–138.
 31. Cohn J.N., Liptak T.E., Freis E.D. Hemodynamic Effects of Guanethidine in Man. *Circulation Research*. 1963;12:298–307. DOI: 10.1161/01.RES.12.3.298.
 32. Cumming G.R., Swain B. Guanethidine as the Sole Agent in the Treatment of Hypertension. *Can Med Assoc J*. 1961;84(4):187–190.
 33. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (in-deral) in treatment of hypertension. *Br Med J*. 1964;2(5411):725–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5411.725.
 34. Baker J.G., Hill S.J., Summers R.J. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011;32(4-2):227–234. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.010.

35. Acierno L.J., Fye B., Hurst J.W., Worrell L.T. Albrecht Fleckenstein: Father of calcium antagonism. *Clinical Cardiology*. 2006;27(12):710–711. DOI: 10.1002/clc.4960271213.
36. Бова А.А., Трисветова Е.Л. История создания и классификация ингибиторов АПФ. Медицинская панорама. 2003;8.
37. Havelka J., Vetter H., Studer A., Greminger P., Lüscher T., Wollnik S., Siegenthaler W., Vetter W. Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol*. 1982;49(6):1467–74. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90362-9.
38. Stoller J.K., Elghazawi A., Mehta A.C., Vidt D.G. Captopril-induced cough. *Chest*. 1988;93(3):659–61. DOI: 10.1378/chest.93.3.659.
39. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov*. 2006;1(6):609–18. DOI: 10.1517/17460441.1.6.609.
40. Timmermans P.B., Duncia J.V., Carini D.J., Chiu A.T., Wong P.C., Wexler R.R., Smith R.D. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *J Hum Hypertens*. 1995;9(Suppl.5):S3–18.
41. Barreras A., Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):123–6. DOI: 10.1080/08998280.2003.11927893.
42. Scriabine A. 6.32 - Hypertension. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. 2007;705–728. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00194-2.
43. Coats A.J. Omapatrilat — the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):1–4. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00389-3.
44. Dana H., Chalbatani G.M., Mahmoodzadeh H., Karimloo R., Rezaiean O., Moradzadeh A., Mehmandoost N., Moazzen F., Mazraeh A., Marmari V., Ebrahimi M., Rashno M.M., Abadi S.J., Gharagouzlo E. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA. *Int J Biomed Sci*. 2017;2:48–57.
45. Khan R.S., Frishman W.H. Zilebesiran: A promising antihypertensive therapy inhibiting angiotensinogen synthesis. *Cardiol Rev*. 2024. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000645.
46. Desai A.S., Webb D.J., Taubel J., Casey S., Cheng Y., Robbie G.J., Foster D., Huang S.A., Rhyee S., Sweetser M.T., Bakris G.L. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med*. 2023;389(3):228–238. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2208391.
47. Bakris G.L., Saxena M., Gupta A., Chalhoub F., Lee J., Stiglit D., Makarova N., Goyal N., Guo W., Zappe D., Desai A.S. KARDIA-1 Study Group. RNA Interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(9):740–749. DOI: 10.1001/jama.2024.0728.
48. Zilebesiran as add-on therapy in patients with high cardiovascular risk and hypertension not adequately controlled by standard of care antihypertensive medications (KARDIA-3) (KARDIA-3). Доступен по: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06272487> (дата обращения: 13.06.2024).
49. Zilebesiran as add-on therapy in patients with hypertension not adequately controlled by a standard of care antihypertensive medication (KARDIA-2). Доступен по: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05103332?view=record> (дата обращения: 13.06.2024).
50. Bavry A.A. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension — KARDIA-2. American college of cardiology. 2024. Доступен по: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2024/04/05/04/26/kardia-2> (дата обращения 11.06.2024).

REFERENCES

1. World Health Organization. Hypertension. 16 March 2023. Hypertension (high blood pressure) is, get your blood pressure checked. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=> (accessed: 06/01/2024).
2. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62. (In Russian).
3. Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N., Pisarenko A.A., Ivanov S.V., Dobrenko V.A., Imanverdieva N.A.K. Arterial hypertension in obese patients: pathogenetic features and approaches to correction. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):87–96. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.74.009. (In Russian).
4. Glushchenko V.A., Irkliencko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. *Medicina i organizaciya zdravoohraneniya*. 2019;4(1):56–63. (In Russian).
5. Freis E.D. Historical development of antihypertensive treatment. Chapt. 164 in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (2nd Ed.). Ed. by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press. 1995:2741–2751.
6. Harold J.G. Historical perspectives on hypertension. *Cardiology magazine*. 2017. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/14/14/42/harold-on-history-historical-perspectives-on-hypertension> (accessed: 06/13/2024).
7. Cameron J.S., Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney International*. 1996;49(5):1488–1506. DOI: 10.1038/ki.1996.209.
8. Beamish R.E., Adamson J.D. Treatment of essential hypertension with sodium thiocyanate. *Can Med Assoc J*. 1945;53(3):236–42.

9. Chao-Yin C., Tjen-a-looi S.C. Treating Hypertension: Multiple Approaches to a Common Multifactorial Disease? *Austin J Vasc Med.* 2014;1(2):1008.
10. Bishop T., Figueredo V.M. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. *West J Med.* 2001;175(2):119–24. DOI: 10.1136/ewjm.175.2.119.
11. Freis E.D., Wilkins R.W. Effect of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1947;64(4):455–8. DOI: 10.3181/00379727-64-15829.
12. Lyons R.H., Hoobler S.W., Neligh R.B., Moe G.K., Peet M. Experiences with Tetraethylammonium chloride in hypertension. *JAMA.* 1948;136(9):608–613. DOI: 10.1001/jama.1948.02890260016005.
13. Paton W.D.M., Zaimis E.J. Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit J Pharmacol.* 1951;6:155.
14. Freis E.D., Rose J.C., Partenope E.A., Higgins T.F., Kelley R.T., Schnaper H.W., Johnson R.L. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. Hexamethonium. *J Clin Invest.* 1953;32(12):1285–1298. DOI: 10.1172/JCI102857.
15. Reubi F.C. Renal hyperemia induced in man by a new phthalazine derivative. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1950;73(1):102–103. DOI: 10.3181/00379727-73-17591.
16. Khan M.A. Effect of hydralazine in hypertension. *Br Med J.* 1953;1:27. DOI: 10.1136/bmj.1.4800.27.
17. Wilkins R.W., Judson W.E. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med.* 1953;248(2):48–53. DOI: 10.1056/NEJM195301082480202.
18. Griebenow R., Pittrow D.B., Weidinger G., Mueller E., Mutschler E., Welzel D. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Press.* 1997;6(5):299–306. DOI: 10.3109/08037059709062086.
19. Sprague J. Thiazide Diuretics (Chlorothiazide). Available at: <https://www.invent.org/inductees/james-sprague> (accessed: 06/13/2024).
20. Kirkendall W.M. Clinical evaluation of chlorothiazide. *Circulation.* 1959;19(6):933–41. DOI: 10.1161/01.cir.19.6.933.
21. Preobrazhskij D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V., Shatunova I.M. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: place of hydrochlorothiazide. *Arterial'naja gipertenzija.* 2005;11(2):94–97. (In Russian).
22. Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Villeval'de S.V., Amirbegishvili I.M., Solov'eva A.E. Management of Hypertension: New Perspectives. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2013;19(4):280–289. (In Russian). DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-280-289.
23. Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Ju.N. Evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: eplerenone and spironolactone. *Consilium Medicum.* 2017;19(10):60–65. (In Russian). DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65.
24. Podzolkov V.I., Dragomireckaja N.A. Aldosterone antagonists. Modern ideas about the mechanisms of action and effects of spironolactone. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2017;13(2):263–269. (In Russian).
25. Oates J.A., Gillespie L., Udenfriend S., Sjoerdsma A. Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science.* 1960;131(3417):1890–1. DOI: 10.1126/science.131.3417.1890.
26. Gupta M., Al Khalili Y. Methyl dopa. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551671/> (accessed: 06/13/2024).
27. Hamilton M., Kopelman H. Treatment of severe hypertension with methyl dopa. *Br Med J.* 1963;1(5324):151–5. DOI: 10.1136/bmj.1.5324.151.
28. Stewart K. Minoxidil. *Britannica.* Available at: <https://www.britannica.com/topic/minoxidil> (accessed: 06/13/2024).
29. Pettinger W.A. Minoxidil and the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med.* 1980;303(16):922–6. DOI: 10.1056/NEJM198010163031607.
30. Bryan J. How minoxidil was transformed from an anti-hypertensive to hair-loss drug. *Pharmaceutical Journal.* 2011;287(7663):137–138.
31. Cohn J.N., Liptak T.E., Freis E.D. Hemodynamic Effects of Guanethidine in Man. *Circulation Research.* 1963;12:298–307. DOI: 10.1161/01.RES.12.3.298.
32. Cumming G.R., Swain B. Guanethidine as the Sole Agent in the Treatment of Hypertension. *Can Med Assoc J.* 1961;84(4):187–190.
33. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;2(5411):725–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5411.725.
34. Baker J.G., Hill S.J., Summers R.J. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2011;32(4-2):227–234. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.010.
35. Acierno L.J., Fye B., Hurst J.W., Worrell L.T. Albrecht Fleckenstein: Father of calcium antagonism. *Clinical Cardiology.* 2006;27(12):710–711. DOI: 10.1002/clc.4960271213.
36. Bova A.A., Trisvetova E.L. History of the creation and classification of ACE inhibitors. *Medical panorama.* 2003;8. (In Russian).
37. Havelka J., Vetter H., Studer A., Greminger P., Lüscher T., Wollnik S., Siegenthaler W., Vetter W. Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol.* 1982;49(6):1467–74. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90362-9.
38. Stoller J.K., Elghazawi A., Mehta A.C., Vidt D.G. Captopril-induced cough. *Chest.* 1988;93(3):659–61. DOI: 10.1378/chest.93.3.659.
39. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov.* 2006;1(6):609–18. DOI: 10.1517/17460441.1.6.609.

40. Timmermans P.B., Duncia J.V., Carini D.J., Chiu A.T., Wong P.C., Wexler R.R., Smith R.D. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *J Hum Hypertens*. 1995;9(Suppl.5):S3–18.
41. Barreras A., Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):123–6. DOI: 10.1080/08998280.2003.11927893.
42. Scriabine A. 6.32 - Hypertension. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. 2007;705–728. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00194-2.
43. Coats A.J. Omapatrilat — the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):1–4. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00389-3.
44. Dana H., Chalbatani G.M., Mahmoodzadeh H., Karimloo R., Rezaiean O., Moradzadeh A., Mehmandoost N., Moazzen F., Mazraeh A., Marmari V., Ebrahimi M., Rashno M.M., Abadi S.J., Gharagouzlo E. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA. *Int J Biomed Sci*. 2017;2:48–57.
45. Khan R.S., Frishman W.H. Zilebesiran: A promising antihypertensive therapy inhibiting angiotensinogen synthesis. *Cardiol Rev*. 2024. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000645.
46. Desai A.S., Webb D.J., Taubel J., Casey S., Cheng Y., Robbie G.J., Foster D., Huang S.A., Rhyee S., Sweetser M.T., Bakris G.L. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med*. 2023;389(3):228–238. DOI: 10.1056/NEJMoa2208391.
47. Bakris G.L., Saxena M., Gupta A., Chalhoub F., Lee J., Stiglitz D., Makarova N., Goyal N., Guo W., Zappe D., Desai A.S. KARDIA-1 Study Group. RNA Interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(9):740–749. DOI: 10.1001/jama.2024.0728.
48. Zilebesiran as add-on therapy in patients with high cardiovascular risk and hypertension not adequately controlled by standard of care antihypertensive medications (KARDIA-3) (KARDIA-3). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06272487> (accessed: 06/13/2024).
49. Zilebesiran as add-on therapy in patients with hypertension not adequately controlled by a standard of care antihypertensive medication (KARDIA-2). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05103332?view=record> (accessed: 06/13/2024).
50. Bavry A.A. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension — KARDIA-2. *American college of cardiology*. 2024. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2024/04/05/04/26/kardia-2> (accessed: 06/11/2024).