

Czy powstaną nowe leki hipotensyjne?

Część II

Will new antihypertensive drugs emerge? Part 2

Leki hipotensyjne wpływające na więcej niż jeden mechanizm rozwoju nadciśnienia tętniczego

U większości chorych z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym lub ciężkim konieczne jest jednoczesne stosowanie dwóch leków hipotensyjnych o różnych mechanizmach działania. Chorzy są zmuszeni stosować wówczas codziennie kilka tabletek, co często prowadzi do ich nieregularnego przyjmowania i pogarsza współpracę z lekarzem [162]. Ostatnio coraz częściej stosuje się preparaty zawierające w jednej tabletkce dwa leki hipotensyjne. Jeszcze lepszym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie do terapii związków chemicznych działających na dwa (lub trzy) mechanizmy rozwoju nadciśnienia. Leki takie byłyby bardziej skuteczne i chętniej przyjmowane przez chorych. Można przypuszczać, że niektóre syntezy nowych preparatów o takich właściwościach poszerzą arsenal stosowanych leków hipotensyjnych. Autorzy w niniejszej pracy chcą przybliżyć te nowe poszukiwania i przedstawić charakterystykę niektórych obiecujących preparatów o mnogim działaniu hipotensyjnym.

Podwójne inhibitory ACE/NEP:

Rzecz badana nad związkami pełniącymi rolę podwójnych inhibitorów, które działają jednocześnie na dwa enzymy: konwertazę angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) i enzym rozkładający czynniki natriuretyczne (NEP, *neutral endopeptidase*), prowadząc do inhibicji ACE i neu-

tralnej endopeptydazy, wprowadził obiecującą koncepcję do terapii chorób układu krążenia. Jednoczesne hamowanie ACE i NEP prowadziło do bardziej znaczących efektów hemodynamicznych i nerkowych, ze względu na synergizm tych dwóch mechanizmów, niż selektywne hamowanie tych enzymów. W różnych modelach eksperymentalnych nadciśnienia, chorób serca i nerek połączenie inhibicji ACE/NEP doprowadziło do silniejszych, synergicznych efektów hemodynamicznych i nerkowych niż selektywne inhibitory enzymów. Przeciwnadciśnienowe [163] i przeciwzakrzepowe efekty [164–166] były związane z korzystnym wpływem na mięsień sercowy oraz ścianę naczyń krwionośnych i natriurezą [167]. Część korzystnych wpływów inhibitorów ACE w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca [168] została przypisanych zahamowaniu degradacji kinin w wyniku zwiększonej biodostępności śródbłonkowego NO (*nitric oxide*). Neutralna endopeptydaza także hamuje degradację kinin, zwiększając tym samym ich stężenie. Pierwszym przykładem związku o jednoczesnym działaniu inhibitora ACE/NEP był **fasidotril** [169], a później **omapatrilat**. Synteza tego hybrydowego leku została oparta na podstawie typowych inhibitorów ACE, takich jak kaptopril, i inhibitorów NEP, takich jak SQ-28603 [170]. Omapatrilat to najdokładniej zbadany inhibitor ACE/NEP, silny, wywierający długotrwałe działanie hipotensyjne. Wpływa on korzystnie na niedokrwienie mięśnia sercowego i uszkodzenie poreperfuzyjne [168, 171]. Zwiększenie stężenia kinin, wynikające z hamowania ACE i NEP, może być przyczyną obrzęku naczynioruchowego obserwowanego podczas stosowania niektórych inhibitorów ACE/NEP, a w szczególności omapatrilatu. Wykazano, że omapatrilat zmniejsza zwłóknienie serca i nerek u szczurów [172], aczkolwiek w dużych dawkach wywołuje wynaczynienie krwi [173].

Adres do korespondencji: lek. Anna Wolska-Buřach
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
UM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: gremian@interia.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

W przewlekłej niewydolności serca omapatrilat poprawiał strukturę i funkcję mięśnia sercowego, w większym stopniu niż w wyniku hamowania ACE [165, 166, 174]. W progresywnej nefropatii hamowanie ACE/NEP okazało się nefroprotektoryjne nie tylko poprzez hamowanie ACE i zwiększenie ANP (*atrial natriuretic peptide*), ale również poprzez zmniejszenie nerkowej produkcji ET-1 (*endothelin 1*) i lepszą biodostępność NO [175–178]. Korzystny nerkowy efekt działania omapatrilatu został przypisany jego zdolności do podwyższenia stężenia rozszerzającej naczynia angiotensyny 1–7 [179].

W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że hamowanie ACE/NEP ma korzystne naczynioprotekcyjne skutki zmniejszające miażdżycę [178, 180], sztywność tętnic i wysokość ciśnienia [181]. Omapatrilat zmniejsza nie tylko rozwój wczesnych zmian miażdżycowych [180], ale także zaawansowane i bardziej złożone zmiany obserwowane w cukrzycy [178]. Lek ten charakteryzował się większym efektem przeciwnadciśnieniowym niż losartan, amlodipina i lisinopril [182, 183]. Nie został jednak zarejestrowany ze względu na zwiększoną częstość występowania obrzęku naczynioruchowego. Mimo tego niepowodzenia, była to pierwsza próba wprowadzenia podwójnej inhibicji peptydaz przez jeden preparat, która zapoczątkowała nową erę w terapii układu sercowo-naczyniowego.

W szczególności składowe leki działające na inhibitor ACE/NEP wykazywały silniejsze, synergiczne efekty niż wybiórczo celowane cząsteczki w kilku modelach eksperymentalnych nadciśnienia tętniczego, chorób serca i nerek [163, 164, 166, 177, 184]. Także w badaniach klinicznych wykazano wyższość profilu hamowania ACE/NEP, w porównaniu z samym hamowaniem ACE [185, 186], chociaż w innych badaniach przedstawiono kontrowersyjne dane [187, 188], wskazując na potrzebę stworzenia nowych inhibitorów ACE/NEP z udoskonaloną farmakologiczną charakterystyką. Idąc tą drogą, zsyntetyzowano związki o charakterze podwójnych inhibitorów ACE/NEP, takie jak na przykład **GW796406** [189] czy **GW660511X** [190], które prezentowały silny efekt hipotensyjny oraz bezpieczeństwo równe placebo, w znacznym stopniu hamowały aktywność ACE w surowicy, zwiększały stężenie ANP w surowicy i wydalanie cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP), nie wpływały na natriurezę oraz nie powodowały obrzęku naczynioruchowego. Potencjalne problemy w stosowaniu podwójnego hamowania ACE/NEP mogą wiązać się ze zwiększeniem stężenia endoteliny-1 w osoczu, peptydu fizjologicznie degradowanego przez NEP.

Podwójne inhibitory ECE/NEP

Podobna strategia towarzyszyła także syntezie inhibitorów NEP i enzymu konwertującego endotelinę (ECE, *endothelin converting enzyme*) czego przykładem są związki **CGS26303** i **CGS34226** [191–194]. Kolejny inhibitor ECE/NEP, który zmniejsza stężenie ET-1, **SLV-306**, ma potencjał terapeutyczny w nadciśnieniu tętniczym oraz niewydolności serca [195] i być może znajdzie zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Potrójne inhibitory ACE/ECE/NEP

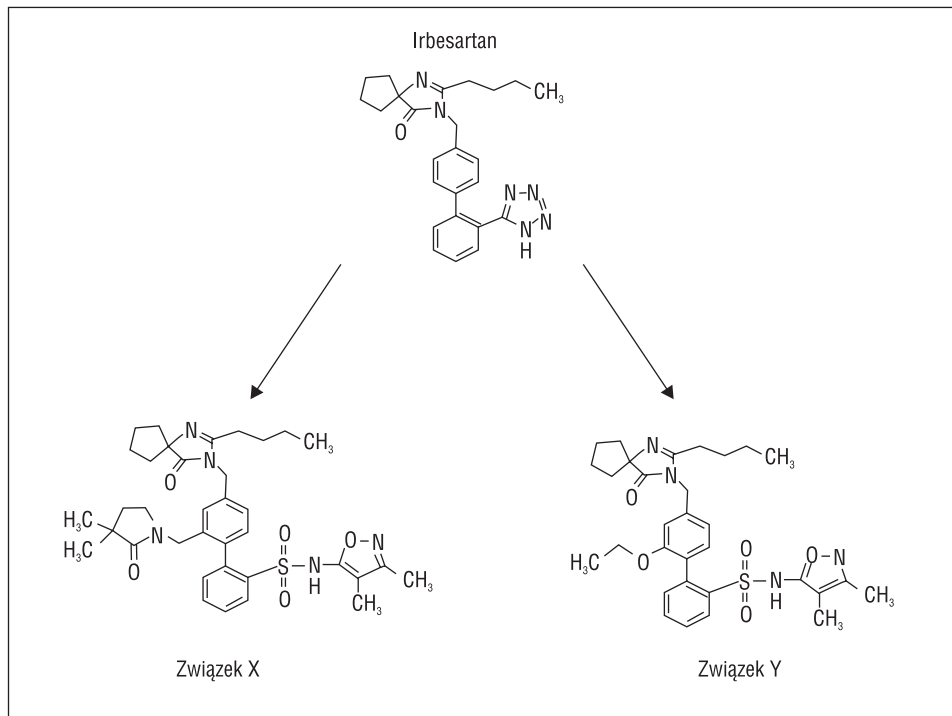
W celu ograniczenia zwiększonego stężenia ET-1 w osoczu w wyniku stosowania inhibitorów ACE/NEP, poszukiwano takich związków, które posiadają właściwości hamujące wobec ACE/NEP oraz ECE-1. Preparaty takie dodatkowo blokowałyby przekształcanie dużej ET do ET-1 — czynnika zwężającego naczynia i działającego prozakrzepowo. We wstępnych badaniach eksperymentalnych u szczurów wykazano, że takie potrójne działanie obniża ciśnienie tętnicze, zmniejsza stężenie angiotensyny II (AngII) i ET-1, jak również proANP, natomiast stężenie dużej ET, ANP i bradykininy się zwiększa [196]. Podobny profil potrójnego działania wykazują inne analogiczne związki, takie jak **CGS 35601** i jego prolek **CGS 37808** [197]. Niezbędna jest dokładna ocena profilu bezpieczeństwa tej obiecującej strategii terapeutycznej w dużych badaniach klinicznych.

Antagoniści receptora AT1 oraz receptora ETA

Zarówno antagoniści receptora AT1, jak i receptora ETA obniżają ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem, więc kombinacja antagonisty receptora AT1/ETA mogłaby mieć większą skuteczność w porównaniu z każdym z tych leków w monoterapii. Dowody z badań eksperymentalnych sugerują zależność między parakrynnymi systemami AngII i ET. Na przykład AngII zwiększa ekspresję mRNA prepro-ET w komórkach śródbłonna i stymuluje uwalnianie ET-1. Infuzja AngII u szczurów powoduje 3-krotny wzrost aortalnej zawartości ET-1. Natomiast podawanie ET-1 stymuluje konwersję AngI do AngII w komórkach śródbłonna płuc. Jednym słowem AngII nasila produkcję ET i odwrotnie — ET zwiększa syntezę AngII. Przykładem interakcji między AngII i ET-1 jest fakt, że małe dawki AngII lub ET-1 we wlewie u szczurów nie miały wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego, ale jednoczesny wlew małych dawek obu peptydów podwyższał dramatycznie ciśnienie. Ponieważ AngII i ET-1 podobnie podwyższają ciśnienie tętnicze, to jest prawdopodobne, że jednoczesna blokada obu dróg, zarówno Ang,

jak i ET może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Fizjologiczne korzyści podwójnej blokady AngII i ET-1 wykazano już u transgenicznych szczurów z nadekspresją ludzkiego genu reniny (Ren-2 rats) [198]. W badaniu tym losartan (antagonista receptora AT1) oraz SB-290670 (nieselektywny antagonist receptoru ETA/ETB), każdy z osobna, powoduje spadek ciśnienia tętniczego, natomiast połączenie losartanu i SB-290670 addycyjnie obniża ciśnienie tętnicze w porównaniu z każdym z tych leków w monoterapii. Połączenie losartanu i SB-290670 u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem zmniejsza średnie ciśnienie tętnicze bardziej niż każdy z leków osobno. Identyfikacja odpowiednich fragmentów molekularnych doprowadziła do zaprojektowania i syntezy hybrydowych antagonistów działających na oba typy receptorów. Ułatwiła to obserwacja rdzenia biarylowego, wspólnego dla kilku sartanów (leki blokujące rec. AT1) i antagonistów ETA. Ponadto, oba typy receptorów tolerują obecność podstawionych sulfonamidów (często obserwowane w przypadku antagonistów ETA) i innych dodatkowych cząsteczek (takie jak imidazolowa cząsteczka irbesartanu) [162, 199]. Podczas próby syntezy antagonistów receptorów AT1/ETA zaprojektowano związki (X i Y) (ryc. 5), które obniżyły wiązanie AngII z receptorami AT1 i ET-1 z receptorami ETA [198]. U szczurów związki X i Y redukowa-

ły poziom nadciśnienia tętniczego spowodowany wlewem dożylnym AngII lub dużej ET. Związek X obniżał ciśnienie tętnicze u szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i u szczurów z nadciśnieniem spowodowanym przez podawanie mineralokortykoidów. Związek Y był skuteczniejszy niż antagoniści receptora AT1 w terapii nadciśnienia tętniczego u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym, a jego przewaga była prawdopodobnie spowodowana przez częściową blokadę receptorów ETA. Dlatego związki X i Y są obiecującymi preparatami do dalszych badań u ludzi z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wszystkie związki, których struktura jest analogiczna z pochodnymi sartanów wykazują podobnie silne działanie antagonistyczne na oba receptory — AT1 i ETA. Zostały one uznane za obiecującą grupę nowych leków przeciwnadciśnieniowych, gdyż okazały się skuteczne w różnych modelach doświadczalnych nadciśnienia i wykazują bardziej zadowalające efekty niż selektywni antagoniści receptora AT1 czy ETA [198]. Odkryto zatem kilka nowych antagonistów receptorów o podwójnym działaniu, które: 1) jednocześnie blokują receptory AT1 i ETA, 2) hamują nadciśnienie pośredniczone przez AngII i dużą ET, 3) są skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego w modelach nadciśnienia układu reninozależnego i niezależne-



Rycina 5. Struktura podwójnych antagonistów (receptora ETA i receptora AT1) — związków X i Y
Figure 5. Structure of double antagonists (ETA receptor and AT1 receptor) — compounds X and Y

go i 4) są bardziej skuteczne niż antagonisty receptora AT1 w obniżaniu ciśnienia tętniczego u szczurów z nadciśnieniem.

Związki będące antagonistą receptora AT1 i inhibitorem ACE

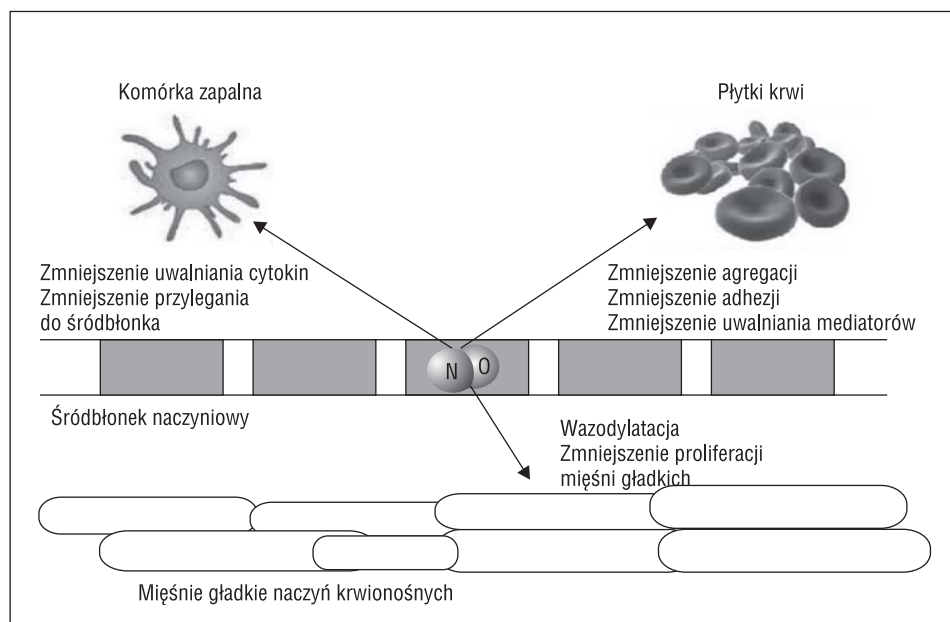
Interakcja między AngII i receptorami AT1 wyraża się między innymi w wewnątrzkrążuszkowej regulacji poziomu uwalniania reniny, więc blokowanie aktywności AT1 przez sartany było związane ze zwiększeniem stężenia AngII w osoczu [200–202]. Zjawisko to wydaje się usprawiedliwiać poszukiwania możliwości bardziej skutecznego leczenia, skierowanego na antagonizm receptora AT1, równoległe ze zmniejszeniem stężenia AngII poprzez odpowiednie strategie, takie jak hamowanie ACE. Według dzisiejszej wiedzy nie ma przekonujących badań na temat możliwości powstania hybrydy będącej inhibitorem AT1/ACE. Niemniej jednak, niektóre dane kliniczne dowodzą, że długoterminowe leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym **olmesartanem** spowodowało obniżenie stężenia AngII w osoczu [203] oraz że olmesartan zwiększał ekspresję ACE-2 w remodelingu mięśnia sercowego po zawale, z potencjalnym wzrostem korzystnych sercowych formacji Ang1–7, działających jak endogenny inhibitor ACE [204]. Obserwacje te zostały wyjaśnione na podstawie ostatnich badań doświadczalnych na szczurach z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, które wskazują, że antagonisty receptora AT1 — olmesartan — posiada dodatkowe,

wcześniej wspomniane właściwości farmakodynamiczne [205]. Spostrzeżenia te zdają się wskazywać, że olmesartan może być postrzegany jako pionierski przykład związku o podwójnym działaniu skierowanym zarówno na receptor AT1, jak i ACE, a zatem może stanowić użyteczny związek do dalszych badań.

Leki uwalniające tlenek azotu

Tlenek azotu w warunkach fizjologicznych powstaje w komórkach śródbłonna z udziałem śródbłonkowej syntazy NO (eNOS, *endothelial NO synthase*); oddziałując na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, pełni rolę regulatora przepływu i ciśnienia tętniczego [206], bierze także udział w regulacji hormonalnej i neurotransmisji. Modulacja przepływu krwi poprzez zwiększenie produkcji NO ma na ogół korzystne znaczenie, gdyż powoduje wzrost szybkości transportu śródbłonkowego, a więc zaopatrywania komórek w niezbędne składniki [207]. Obok uczestnictwa w ważnych procesach fizjologicznych, odgrywa rolę także w stanach patologicznych: stanach zapalnych, procesach oksydacyjno-redukcyjnych, procesach niedokrwienia i reperfuzyj oraz innych (ryc. 6). Nadmierna produkcja NO może prowadzić do procesów degeneracyjnych — głównie na skutek uszkażdzenia tkanek przez silnie utleniający i nitrozylujący toksyczny anion nadtlenoazotowy.

Znaczny rozwój w zakresie preparatów o kilku mechanizmach działania wiązał się z powstawaniem



Rycina 6. Działanie tlenu azotu
Figure 6. Action of nitric oxide

nowych klas „starych” leków, wzbogaconych o możliwość uwolnienia NO (*NO releasing hybrids*) Warto zauważyć, że większość chorób układu krążenia jest często związana z pogorszeniem wazodylatacyjnej funkcji śródbłonna [208–210]. Zależny od NO efekt wazorelaksacji spowodowanej wzrostem acetylocholino zmniejszał się u pacjentów dotkniętych istotnym nadciśnieniem tętniczym, tak samo jak u osób starszych [211–214]. Oprócz podstawowego efektu wazorelaksacyjnego NO hamuje również agregację płytek i leukocytów oraz ich adhezję do powierzchni komórek śródbłonna [215–219]. Tlenek azotu jest również zaangażowany w regulację modelowania struktury naczyniowej [220]. Istnieją jednoznaczne dowody, że podanie egzogenne NO istotnie zmniejsza uszkodzenie mięśnia sercowego powstałe w wyniku niedokrwienia u różnych gatunków zwierząt [221–225]. W ostatnich latach wiedza na temat biochemicznych i farmakologicznych właściwości NO stymulowała do opracowania nowych cząsteczek hybrydowych, łączących dobrze znany lek z cząsteczką będącą dawcą NO [226]. To innowacyjne podejście doprowadziło do znalezienia nowych związków, które, zachowując skuteczność terapeutyczną leku „rodzica”, zostały wzbogacone o aktywność NO. Poza tym, ten „synergizm” często prowadził do odwrócenia ich efektów ubocznych. Wśród hybryd, dawców NO, zwiększone zainteresowanie wzbudziły leki układu sercowo-naczyniowego uwalniające NO, takie jak α - i β -adrenolityki, antagoniści wapnia (Ca^{2+}), inhibitory ACE i sartany.

Leki antyadrenergiczne uwalniające NO

W układzie sercowo-naczyniowym skutki aktywacji układu adrenergicznego powodują głównie receptory α oraz β 1 i 2. W szczególności, jeżeli są aktywne receptory α 1, indukują one skurcz naczyń obwodowych. Wykorzystanie antagonistów receptorów α 1 jako leków rozszerzających naczynia jest praktykowane od wielu lat, ale w ostatnim dziesięcioleciu zsyntetyzowano nowe leki o własnościach antagonisty receptora α 1 i donatora NO poprzez zastąpienie pierścienia furanowego **prazosyny** przez pochodne furoksanu, w celu uzyskania hybryd, w których rozszerzenie naczyń powodowane przez antagonizm receptora α 1 zostało zintegrowane z efektem działania NO [227]. Receptory β 1 znajdują się głównie w sercu, a ich aktywacja powoduje dodatnie efekty ino-, chrono-, batmo- i dromotropowe. Receptory β 2 są odpowiedzialne za rozszerzenie naczyń krwionośnych w mięśniach szkieletowych, ale ich udział w leczeniu hipotensyjnym jest ograniczony. Receptory β 1 występują także w nerkach, gdzie ich blokada uniemożliwia uwolnienie reniny i w konsekwencji

hamuje powstawanie AngII w układzie renina–angiotensyna. Tą drogą selektywne β 1-adrenolityki wywierają działanie hipotensyjne, dzięki redukcji czynności serca i blokadzie układu wydzielającego reninę. Stosuje się je również w dławicy piersiowej oraz w arytmii serca, gdyż zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Ostatnio, w celu nasilenia działań niektórych β 1-adrenolityków, takich jak obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie zużycia tlenu, zsyntetyzowano hybrydowe cząsteczki, w których różne ugrupowania połączone z NO posiadają podobną strukturę chemiczną do propranololu [228, 229]. Nowy, hybrydowy β -adrenolityk jest reprezentowany przez S,S-enancjomer metoprololu i powiązany z nim pochodną o symbolu **PF9404C**. Preparat ten ma zmniejszyć wysoki opór obwodowy występujący u chorych z nadciśnieniem. Z drugiej strony, w rezultacie blokowania receptorów β zapobiega zwiększeniu częstości akcji serca i wzrostowi stężenia katecholamin, co stanowi reakcję na spadek oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego w wyniku działania NO. Działanie związku **PF9404C** porównano z szybkimi donorami NO powodującymi natychmiastową, lecz przemijającą wazorelaksację i wykazano, że wywołuje wolno rozwijającą się, ale trwałą relaksację naczyń [230].

Dihydropirydynowi antagoniści Ca^{2+} uwalniający NO

1,4-dihydropirydynowi (DHP) antagoniści Ca^{2+} , takie jak: nifedipina i amlodipina, są szeroko stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorobie niedokrwiennej serca. Ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu napływu Ca^{2+} , poprzez kanały wapniowe typu L w mięśniach gładkich naczyń [231, 232]. W celu nasilenia wazorelaksacyjnych właściwości DHP antagonistów Ca^{2+} zmieniono ich struktury przez dodanie ugrupowań furoksanu, które działają jako dawcy NO. Zostały one farmakologicznie scharakteryzowane, dzięki czemu można wśród nich wyróżnić molekuly hybrydowe posiadające dominujący profil antagonisty Ca^{2+} lub dawcy NO [233].

Inhibitory ACE uwalniające NO

W ostatnich kilku latach, w celu zwiększenia hipotensyjnych właściwości inhibitorów ACE, zsyntetyzowano i zcharakteryzowano pochodną kaptoprilu **S-nitrosokaptopril** [234]. Jej działanie dawcy NO i hamowania ACE pojawia się po homolitycznym rozszczepieniu łańcucha S-NO [235]. Podwójny mechanizm działania S-nitrosokaptoprilu okazał się korzystny w leczeniu nadciśnienia tętniczego, hamowaniu agregacji płytek, zastoinowej niewydolności serca i nadciśnieniu płucnym [236]. Ten udoskona-

lony mechanizm działania leku nie jest zależny tylko od sumy działania dwóch składników. Niedawno wykazano, że NO i substancje uwalniające NO mogą konkurencyjnie hamować ACE [237], a ustalenia te potwierdzono w badaniach na tętnicach biodrowych świń [238] i tętnicach płucnych szczurów [236]. Toksyczność S-nitrosokaptoprilu zbadano u gryzoni — brak niekorzystnych skutków czyni tę pochodną dobrym kandydatem do dalszych badań klinicznych, ale warto pamiętać, że może ona spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze przy przedawkowaniu [239]. Niedawno scharakteryzowano nowy związek, **NCX 899**, będący pochodną enalaprilu i powolnym dawką NO, w wyniku działania esterazy. W porównaniu z samym enalaprilem, NCX 899 wydaje się bardziej skuteczny w oddziaływaniu na naczynia, zwiększaniu kurczliwości lewej komory oraz zapobieganiu jej niekorzystnej przebudowy, a także poprawia funkcję śródbłonna i zmniejsza opór naczyniowy [240].

Sartany uwalniające NO

W wyniku niedawno przeprowadzonych badań [241, 242] pojawiła się nowa klasa potencjalnych leków hipotensyjnych — sartany uwalniające NO. Sartany blokują działanie AngII potencjalnie bardziej skutecznie niż inhibitory ACE, gdyż, jak wiadomo, oprócz ACE istnieją inne enzymy, które mają wpływ na produkcję AngII [243]. Ponadto sartany nie powodują hydrolizy bradykininy — kininy, która stymuluje śródbłonkowe uwalnianie NO, ale także działa na ośrodek kaszlu [244, 209]. Oznacza to zróżnicowanie działania w porównaniu z inhibitorami ACE, ponieważ sartany zmniejszają częstość kaszlu wywołaną bradykininą, lecz nie uwalniają NO. Opracowano nową klasę hybryd, w których odpowiedni dawcy ugrupowania NO o charakterze aromatycznym lub alifatycznym są dodawani do „rodzimej” cząsteczki losartanu lub jego aktywnego metabolitu EXP3174, z dodatkowymi właściwościami pośredniczonymi przez NO, ale jednocześnie bradykininoniezależne. Jak wiadomo, losartan jest dobrze znanym antagonistą receptora AT1 o właściwościach hipotensyjnych oraz nefroprotektoryjnych. Zaś NO działa poprzez wazodylatację naczyń krwionośnych oraz inhibicję agregacji zarówno płytek krwi, jak i neutrofilów w obrębie śródbłonna. Farmakologiczna ocena niektórych nitropochodnych losartanu (NO–losartan) i EXP3174 wykazała, że NO–sartany eksponują właściwości antagonisty receptora AT1 i NO [241, 242]. W dalszym badaniu *in vivo* na aromatycznych pochodnych losartanu wykazano, że ich działanie przeciwnadciśnieniowe nie zostało zmienione przez modyfikacje strukturalne,

ponieważ efekty ich działania były podobne do tych wykazywanych przez losartan i kaptopril u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym [242]. W wielu badaniach dowiedziono, że NO ma istotny wpływ na redukcję nadciśnienia tętniczego oraz oporności tkanek na insulinę. Zsyntetyzowano związek o symbolu **WB1106**, składający się z antagonisty receptora dla angiotensyny AT1 oraz donora grup NO [245]. Zwracano uwagę właśnie na potencjalne działanie hipotensyjne oraz możliwość zmniejszania oporności tkanek na insulinę. Badanie wykonywano *in vitro* przy użyciu preparatów aorty wyizolowanej od szczurów mających prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego oraz szczurów z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano wpływ WB1106 na wazorelaksację preparatów aorty będących w skurczu (spowodowanym adrenaliną), w zależności od dawkowania preparatu. Działanie to przypisuje się aktywującemu działaniu NO na wydzielanie cyklicznej guanylowej. Co więcej, WB1106 wykazywał również działanie redukujące skurcz naczyń oraz obniżające ciśnienie tętnicze po podaniu AngII. Przypisuje się to działaniu drugiej składowej tego preparatu — telmisartanowi. W badaniu wykazano, że preparat ten redukuje wartość ciśnienia tętniczego z porównywalną skutecznością jak telmisartan oraz zwiększa stężenie cGMP we krwi u szczurów z nadciśnieniem. Dowodzi to złożonego działania WB1106 — antagonizmu wobec receptora dla angiotensyny AT1, a także wykazywania cech „wolnego” donora NO. Związek ten wykazuje dodatkowe, korzystne właściwości zapobiegające nadwadze oraz wpływające na poprawę tolerancji glukozy, mimo stosowania u szczurów diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe oraz węglowodany złożone. Świadczy to o działaniu synergistycznym tego związku, łączącym w sobie cechy NO i telmisartanu. Istnieje prawdopodobieństwo, że WB1106 w przyszłości będzie lekiem stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub innych chorób sercowo-naczyniowych, w głównej mierze tych związanych z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2.

Aktywatory cyklicznej guanylowej bez udziału NO

W 1991 roku opisano substancję o nazwie YC-1, będącą nowym modulatorem produkcji cGMP w sposób niezależny od NO. Ostatnio opisano analog YC-1 zwany **BAY412272**, który powoduje zależną od dawki i trwającą do 12 godzin redukcję wartości ciśnienia tętniczego u szczurów z nadciśnieniem [246] oraz wydłużenie czasu krwawienia. Sugeruje to, że lek ten może wykazywać działanie terapeutyczne jako wazodylator o dodatkowym działaniu przeciwplatek [247]. Związek ten najprawdo-

podobniej jest pozbawiony właściwości wywołania tolerancji, charakterystycznej dla typowych nitratów. Co więcej, YC-1 w odróżnieniu od nitratów wykazuje potencjalne działanie przeciwpłytkowe poprzez złożoną aktywację cykazy guanylowej oraz zahamowanie hydrolizy cGMP w trombocytach krwi. W jednym z badań przeprowadzonych na szczurach wykazano, że BAY412272, jako aktywator cykazy guanylowej, podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę przez 14 dni powodował częściowe zahamowanie indukowanego poprzez infuzję AngII wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Zmniejszał także liczbę aktywowanych fibroblastów otaczających tętnice wieńcowe oraz występujących w lewej komorze serca, co ma wpływ na inhibicję niekorzystnego remodelingu sercowo-naczyniowego występującego w nadciśnieniu tętniczym. Związek ten powodował również zwiększenie pojemności minutowej serca oraz przepływu nerkowego poprzez wzrost śródkomórkowego stężenia cGMP [248].

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia (Ca^{2+}) są obecnie szeroko stosowani w leczeniu nadciśnienia i dławicy piersiowej. Zidentyfikowano sześć typów kanału wapniowego (L, N, P, Q, R i T). W kanale typu L zaobserwowano długotrwałe przewodnictwo (kanał o długim czasie otwarcia), w przeciwieństwie do niskonapięciowego, z szybszą kinetyką inaktywacji kanału typu T o krótkim czasie otwarcia [249, 250]. W komórkach nerwowych kanał typu N reguluje aktywność nerwów współczulnych; okazało się, że antagoniści tego kanału tłumią uwalnianie noradrenaliny z miejsca presynaptycznego [251]. W celu zahamowania odruchu współczulnego spowodowanego przez antagonistów Ca^{2+} typu L (nifendipina, amlodipina), coraz większą uwagę skupiono na blokadzie kanału Ca^{2+} typu T. Powszechnie wiadomo, że kanał typu T znajduje się w przedsionku osób dorosłych i odgrywa ważną rolę w stymulacji serca (węzeł zatokowo-przedsionkowy); występuje także w nerkach, ale może również pojawiać w niewydolnych komorach serca. Wyniki ostatnich badań doświadczalnych sugerują, że promuje on także elektryczną przebudowę przedsionka. Dlatego też wpływ na kanał typu T stał się nowym celem w leczeniu nefropatii i niewydolności serca. W badaniach klinicznych opisywano skuteczność i profil bezpieczeństwa antagonistów Ca^{2+} typu T w nadciśnieniu tętniczym i przewlekłej chorobie nerek [252]. Odmiany leków działających na kanał typu T okazały się skuteczne w migotaniu przedsionków, wykazują także zmniej-

szenie częstości akcji serca [253–255]. Odkryto, że genetyczna inaktywacja kanału typu T u myszy powoduje znaczne spowolnienie akcji serca i przewodzenia przedsionkowo-komorowego [256]. Wykazano również, że bez kanału typu T myszy miały zwężone tętniczki wieńcowe i pojawiało się u nich ogniskowe zwłóknienie mięśnia sercowego [257].

Efonidipina

Efonidipina — antagonistka kanałów T i L — jest pochodną dihydropirydynową z wolnym początkiem działania i długim okresem półtrwania [258], dostępną w Japonii jako lek przeciwnadciśnieniowy od 1994 roku. Terapia nadciśnienia tętniczego przy użyciu efonidipiny w jednej dawce dobowej jest bardzo efektywna, a liczba działań niepożądanych niewielka [259]. Jest ona antagonistą Ca^{2+} z długotrwałym efektem naczyniorozszerzającym i niewielkim wpływem na przyspieszenie czynności serca [260]. Czas jej półtrwania we krwi to około 2 godziny, ale efekt biologiczny jest znacząco dłuższy, ponieważ charakteryzuje się ona dużym powinowactwem do błony komórkowej. Powszechnie wiadomo, że wiele pochodnych 1,4-dihydropirydyny podlega efektowi pierwszego przejścia. Jednak pojawiły się sugestie, że efonidipina prawdopodobnie w mniejszym stopniu podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w porównaniu z innymi pochodnymi dihydropirydyny [261]. Wyniki badań wskazują, że efonidipina wiąże się z tymi samymi receptorami, co wszystkie inne pochodne 1,4-dihydropirydyny. Łączenie i odłączenie efonidipiny od receptora jest odpowiednio około 70-krotnie i 10-krotnie wolniejsze niż nitrendipiny [262]. Efonidipina wywiera hamujący wpływ zarówno na kanały L i T, z których oba mogą przyczynić się do jej chronotropowo ujemnego działania. W badaniach klinicznych efonidipina wykazała doskonałe działanie hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [263]. Podawana raz na dobę jest bardzo skuteczna, aczkolwiek wiąże się z nią kilka negatywnych skutków. W badaniu *Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients* (JATOS) wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku efonidipina znacznie zmniejszała ciśnienie skurczowe (o śr. 20,6 mm Hg) i rozkurczowe (o 8,3 mm Hg) po miesiącu leczenia [263]. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem nastąpiło zmniejszenie dysfunkcji śródbłonna, czego nie zaobserwowano w wyniku leczenia nifedipiną, mimo podobnego zmniejszenia średniego ciśnienia tętniczego [264]. Typ T kanałów wapniowych znajduje się w odprowadzających oraz doprowadzających tętniczkach nerkowych [265, 266]. Efonidipina rozsze-

rza zarówno doprowadzające, jak i odprowadzające tętniczki w izolowanym wodonerczu u szczurów [267, 268], zapobiegając w ten sposób obciążeniu ciśnieniowemu w kapilarach kłębuszkowych. Z kolei antagoniści Ca²⁺ typu L wywołują poszerzenie naczyń doprowadzających i mają tylko skromne działanie na tętniczki odprowadzające, powodując tym samym wzrost kłębuszkowego ciśnienia kapilarnego. Klinicznie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, 12 miesięcy leczenia efonidypiną zmniejszyło białkomocz na tym samym poziomie jaki obserwowano po leczeniu enalapilem, który również powoduje poszerzenie zarówno tętniczek doprowadzających, jak i odprowadzających [269, 270].

Klewidipina, klinidipina i benidipina

U pacjentów poddawanych interwencji chirurgicznej często rozwijają się epizody nadciśnienia, które wymagają szybkiej farmakoterapii. **Klewidipina** jest krótkodziałającym dihydropirydynowym antagonistą Ca²⁺ typu L [271]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po operacji tętnicy wieńcowej infuzja klewidipiny powoduje szybkie rozszerzenie tętniczek i zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego, które, w przeciwieństwie do nitroprusydku sodu, nie jest związane ze zwiększeniem częstości akcji serca, wskaźnika sercowego lub ciśnienia napełniania serca [272]. Klewidipinę cechuje wysoki klirens (0,06 l/min/kg), mała objętość dystrybucji (0,19 l/kg), jest szybko metabolizowana poprzez hydrolizę estrową do nieczynnych metabolitów (okres półtrwania < 1 min). Te cechy czynią ją lekiem z wyboru w celu zmniejszenia ciśnienia tętniczego, stosowanym w kardiochirurgii.

W badaniach wykazano również, że spośród antagonistów kanału Ca²⁺ zarówno typu L, jak i T: **klinidipina** zmniejsza automatyzm węzła zatokowego *in vivo* bez wpływu na proces repolaryzacji u psów [273], a także podobnie jak **benidipina** [274] czy amlodipina [275, 276] wywiera wpływ na kanał Ca²⁺ typu N, tym samym wpływając na system neurohormonalny poprzez modulację odpowiedzi presyjnej i uwalnianie katecholamin osoczowych — ma zatem działanie sympatykolytyczne.

Enancjomery amlodipiny

Azelnidipina i **S-amlodipina** (jedyne naczynioaktywne enancjomery amlodipiny) są dwoma nowymi antagonistami Ca²⁺ typu L o trwałym hipotensyjnym działaniu i wywołującymi mniejszą odruchową tachykardię [277]. Azelnidipina ma również znaczenie w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu, bez zmniejszenia mózgowego przepływu krwi [278].

KYS05001 i mibefradil

KYS05001 jest nowym selektywnym antagonistą Ca²⁺ typu T o prawie takiej samej mocy jak **mibefradil** [277], który był prototypem podwójnego antagonisty Ca²⁺ typu T i L, negatywnym chronotropowo. W małych próbach klinicznych zmniejszył przerost lewej komory i poprawiał niedokrwienie wywołane wysiłkiem fizycznym [279, 280]. Jednak w większym badaniu oceniającym śmiertelność w zastoinowej niewydolności serca (MACH, *Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial*) przyjmowanie mibefradilu wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności [281]. Interakcje między mibefradilem i innymi czynnikami działającymi poprzez wątrobowy izoenzym P450 mogły przyczynić się do wyższej śmiertelności w grupie pacjentów otrzymujących mibefradil w tym badaniu. Istnieje jednak możliwość, że mibefradil stosowany w monoterapii może mieć korzystny wpływ na remodeling lewej komory oraz przeżycie chorych. Mibefradil ostatecznie został wycofany z rynku z powodu śmiertelnych działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QT i występowania częstoskurczu typu *tor-sade de pointes* [282].

Polypill

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia są najważniejszymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie mniej niż 20% pacjentów z tymi dwoma czynnikami osiąga cele terapeutyczne (obniżenie ciśnienia < 140/90 mm Hg oraz ochrona przed powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek). Za pierwszą wersję *polypill* (pigułki multipotencjalnej) można uznać połączenie atorwastatyny i amlodipiny, co było próbą leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii jednocześnie. Alternatywą w polepszeniu kontroli ciśnienia tętniczego jest wykorzystanie stałego połączenia małych dawek dwóch leków przeciwnadciśnieniowych, działających poprzez różne mechanizmy. Ostatecznie w strategii *polypill* wybrano sześć komponentów (trzy leki przeciwnadciśnieniowe, statynę, kwas foliowy i kwas acetylosalicylowy) w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego o więcej niż 80% [283].

Podsumowanie

Mimo ogromnego arsenału leków hipotensyjnych dostępnych na obecnym rynku farmaceutycznym, oddziałujących na różne patofizjologiczne drogi prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego, sku-

teczność terapii tego schorzenia jest nadal niezadowalająca. Uzasadnia to nagłą potrzebę lepszego poznania patologicznych mechanizmów prowadzących do nadciśnienia, w celu odkrycia nowych, skuteczniejszych terapii farmakologicznych. Zagadnienia te próbuje się rozwiązać za pomocą dwóch strategii. Pierwsza polega na identyfikacji nowych, innowacyjnych leków, druga — na takim przekształceniu już istniejących leków, aby działały one jednocześnie na dwa (lub więcej) patofizjologiczne mechanizmy. Takie farmakologiczne hybrydy, które są w stanie wpływać na różne ścieżki zaangażowane w rozwój nadciśnienia tętniczego, są przedmiotem drugiej części opracowania, leki innowacyjne autorzy opisali w pierwszej części pracy. Niektóre z tych związków były już objęte pierwszymi badaniami klinicznymi, inne dopiero są stosowane w badaniach na zwierzętach doświadczalnych. Prawdopodobnie wiele z nich okaże się mało skutecznymi preparatami, inne być może będą obciążone znacznymi działaniami niepożądanymi. Należy mieć jednak nadzieję, że w stosunkowo niedługim czasie w terapii nadciśnienia tętniczego będzie do dyspozycji co najmniej kilka nowych leków hipotensyjnych.

Piśmiennictwo

162. Morphy R., Kay C., Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drugs Disc. Today* 2004; 15: 641–651.
163. Burrell L.M., Droogh J., Man in't Veld O., Rockell M.D., Farina N.K., Johnston C.I. Antihypertensive and antihypertrophic effects of omapatrilat in SHR. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 1110–1116.
164. Xu J., Carretero O.A., Liu Y.H. i wsp. Dual inhibition of ACE and NEP provides greater cardioprotection in mice with heart failure. *J. Card. Failure* 2004; 10: 83–89.
165. Ye V.Z., Hodge G., Yong J.L., Duggan K.A. Vaso-peptidase inhibition reverses myocardial vasoactive intestinal peptide depletion and decreases fibrosis in salt sensitive hypertension. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 485: 235–242.
166. Mifsud S.A., Burrell L.M., Kubota E., Jaworski K., Cooper M.E., Wilkinson-Berka J.L. Cardiorenal protective effects of vaso-peptidase inhibition with omapatrilat in hypertensive transgenic (mREN-2)27 rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 2004; 26: 69–80.
167. van Veldhuizen D.J., van Gilst W.H. Vaso-peptidase inhibition in heart failure. *Lancet* 2000; 356: 1526.
168. Zhang X., Nasjletti A., Xu X., Hintze T.H. Neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme inhibitors increase nitric oxide production in isolated canine coronary microvessels by a kinin-dependent mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 623–629.
169. Gros C., Noel N., Souque A. i wsp. Mixed inhibitors of angiotensin-converting enzyme (EC 3.4.15.1) and enkephalinase (EC 3.4.24.11): rational design, properties, and potential cardiovascular applications of glycopril and alatriopril. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 4210–4214.
170. Delaney N.G., Barrish J.C., Neubeck R. i wsp. Mercaptoacyl dipeptides as dual inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. Preliminary structure-activity studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994; 4: 1783–1788.
171. Dumoulin M.J., Adam A., Burnett J., Heublein D., Yamaguchi N., Lamontagne D. The cardioprotective effect of dual metallopeptidase inhibition: respective roles of endogenous kinins and natriuretic peptides. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 83: 166–173.
172. Pu Q., Amiri F., Gannon P., Schiffrin E.L. Dual angiotensin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibition on cardiac and renal fibrosis and inflammation in DOCA-salt hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2005; 23: 401–409.
173. Sulpizio A.C., Pullen M.A., Edwards R.M., Brooks D.P. The effect of acute angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11 inhibition on plasma extravasation in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309: 1141–1147.
174. Abassi Z.A., Yahia A., Zeid S. i wsp. Cardiac and renal effects of omapatrilat, a vaso-peptidase inhibitor, in rats with experimental congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H722–H728.
175. Cao Z., Burrell L.M., Tikkanen I., Bonnet F., Cooper M.E., Gilbert R.E. Vaso-peptidase inhibition attenuates the progression of renal injury in subtotal nephrectomized rats. *Kidney Int.* 2001; 60: 715–721.
176. Davis B.J., Johnston C.I., Burrell L.M. i wsp. Renoprotective effects of vaso-peptidase inhibition in an experimental model of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2003; 46: 961–971.
177. Taal M.W., Nenov V.D., Wong W. i wsp. Vaso-peptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibition alone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2051–2059.
178. Jandeleit-Dahm K., Lassila M., Davis B.J. i wsp. Antiatherosclerotic and renoprotective effects of combined angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase inhibition in diabetic apolipoprotein E-knockout mice. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2071–2082.
179. Ferrario C.M., Smith R.D., Brosnihan B. i wsp. Effects of omapatrilat on the renin-angiotensin system in salt-sensitive hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 557–564.
180. Hayek T., Hamoud S., Keidar S. i wsp. Omapatrilat decreased macrophage oxidative status and atherosclerosis progression in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 43: 140–147.
181. Mitchell G.F., Izzo Jr J.L., Lacourciere Y. i wsp. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation* 2002; 105: 2955–2961.
182. Corti R., Burnett J.C. Jr, Rouleau J.L. i wsp. Vaso-peptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104: 1856–1862.
183. Sheth T., Parker T., Block A. i wsp. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 496–500.
184. Ye V.Z.C., Hodge G., Yong J.L.C., Duggan K.A. Vaso-peptidase inhibition reverses myocardial vasoactive intestinal peptide depletion and decreases fibrosis in salt sensitive hypertension. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 485: 235–242.
185. Kostis J.B., Packer M., Black H.R., Schmieder R., Henry D., Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hyperten-

- sion: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 103–111.
186. Rouleau J.L., Pfeffer M.A., Stewart D.J. i wsp. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615–620.
187. Solomon S.D., Skali H., Bourgoun M. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme or vasopeptidase inhibition on ventricular size and function in patients with heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) echocardiographic study. *Am. Heart J.* 2005; 150: 257–262.
188. Packer M., Califf R.M., Konstam M.A. i wsp. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920–926.
189. Sulpizio A.C., Pullen M.A., Edwards R.M., Louttit J.B., West R., Brooks D.P. Mechanism of vasopeptidase inhibitor-induced plasma extravasation: comparison of omapatrilat and the novel neutral endopeptidase 24.11/angiotensin-converting enzyme inhibitor GW796406. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 315: 1306–1313.
190. Jandeleit-Dahm K.A. Dual ACE/NEP inhibitors — more than playing the ACE card. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 478–481.
191. De Lombaert S., Ghai R.D., Jeng A.Y., Trapani A.J., Webb R.L. Pharmacological profile of a non-peptidic dual inhibitor of neutral endopeptidase 24.11 and endothelin-converting enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 204: 407–412.
192. De Lombaert S., Blanchard L., Tan J., Sakane Y., Berry C., Ghai R.D. Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 1. Discovery and optimization of potency. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995; 5: 145–150.
193. De Lombaert S., Blanchard L., Berry C., Ghai R.D., Trapani A.J. Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 2. Design and pharmacology of orally active phosphonate prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995; 5: 151–54.
194. Trapani A.J., Beil M.E., Bruseo C.W. i wsp. Effects of the ECE/NEP inhibitor CGS 34225 on the big ET-1-induced pressor response and plasma atrial natriuretic peptide concentration in conscious rats. *Clin. Sci.* 2002; 103: 102S–106S.
195. Tabrizchi R. SLV-306. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003; 4: 329–332.
196. Daull P., Benrezzak O., Arsenaault D. i wsp. Triple vasopeptidase inhibition normalizes blood pressure in conscious, unrestrained, and spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1606–1613.
197. Trapani A.J., Beil M.E., Bruseo C.W., Savage P., Firooznia F., Jeng A.Y.J. CGS 35601 and its orally active prodrug CGS 37808 as triple inhibitors of endothelin-converting enzyme-1, neutral endopeptidase 24.11, and angiotensin-converting enzyme. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 44: S211–S215.
198. Kowala M., Murugesan N., Tellew J. i wsp. Novel dual action AT1 and ETA receptor antagonists reduce blood pressure in experimental hypertension. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309: 275–284.
199. Murugesan N., Tellew J.E., Gu Z. i wsp. Discovery of N-isoxazolyl biphenylsulfonamides as potent dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 3829–3835.
200. Gavras I., Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. *Eprosartan Multinational Study Group. Curr. Med. Res. Opin.* 1999; 15: 15–24.
201. Grossman E., Peleg E., Carroll J., Shamiss A., Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 1041–1044.
202. Bouer I.H., Ream G.P., Wu Z., Lau-Sieckman A. Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 237–243.
203. Ichikawa S., Takayama Y. Long-term effects of olmesartan, an AngII receptor antagonist, on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 641–646.
204. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B., Tallant E.A., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004; 43: 970–976.
205. Agata J., Ura N., Yoshida H. i wsp. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens. Res.* 2006; 29: 865–874.
206. Beckman J. Biochemistry of nitric oxide and peroxynitrite. W: Kubes P. Nitric oxide: a modulator of cell-cell interactions in the microcirculation. R.G. Landes Company, Austin, Texas, USA 1995: 1–18.
207. Chang Y.S., Yaccino J.A., Lakshminarayanan S., Frangos J.A., Tarbell J.M. Shear-induced increase in hydraulic conductivity in endothelial cells is mediated by a nitric oxide dependent mechanism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 35–42.
208. Vanhoutte P.M. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension* 1989; 13: 658–667.
209. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 61–74.
210. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens. Res.* 1995; 18: 87–98.
211. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 22–27.
212. Cardillo C., Panza J. A. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc. Med.* 1998; 3: 138–144.
213. Taddei S., Virdis A., Mattei P., Natali A., Ferrannini E., Salvetti A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 92: 2911–2918.
214. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997; 29: 736–743.
215. Moncada S., Higgs A.E. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002–2012.
216. Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 5193–5197.
217. Azuma H., Ishikawa M., Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 88: 411–415.
218. Furlong B., Henderson A.H., Lewis M.J., Smith J.A. Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 90: 687–692.

219. Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 92: 181–187.
220. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
221. Qin Q., Yang X.M., Cui L. i wsp. Exogenous NO triggers preconditioning via a cGMP- and mitoKATP-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H712–H718.
222. Masini E., Salvemini D., Ndisang J.F. Cardioprotective activity of endogenous and exogenous nitric oxide on ischemia reperfusion injury in isolated guinea pig hearts. *Inflamm. Res.* 1999; 48: 561–568.
223. Nakano A., Liu G.S., Heusch G., Downey J.M., Cohen M.V. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000; 32: 1159–1167.
224. Schlack W., Uebing A., Schafer M. Intracoronary SIN-1C during reperfusion reduces infarct size in dog. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 424–431.
225. Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M., Salzberg D.B., Lefler D.J. Intracoronary nitric oxide improves postischemic coronary blood flow and myocardial contractile function. *Am. J. Physiol.* 1995; 38: H1113–H1121.
226. Martelli A., Rapposelli S., Calderone V. NO-releasing hybrids of cardiovascular drugs. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 609–625.
227. Fruttero R., Boschi D., Di Stilo A., Gasco A. The furoxan system as a useful tool for balancing "hybrids" with mixed alpha 1-antagonist and NO-like vasodilator activities. *J. Med. Chem.* 1995; 38: 4944–4949.
228. Boschi D., Di Stilo A., Cena C., Lolli M., Fruttero R., Gasco A. Studies on agents with mixed NO-dependent vasodilating and beta-blocking activities. *Pharm. Res.* 1997; 14: 1750–1758.
229. Decker M., König A., Glusa E., Lehmann J. Synthesis and vasorelaxant properties of hybrid molecules out of NO-donors and the beta-receptor blocking drug propranolol. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004; 14: 4995–4997.
230. Villaroya M., Herrero C.J., Ruíz-Nuño A. i wsp. PF9404C, a new slow NO donor with beta receptor blocking properties. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128: 1713–1722.
231. Godfraind T. Calcium antagonists and vasodilatation. *Pharmacol. Ther.* 1994; 64: 37–75.
232. Kuriyama H., Kitamura K., Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol. Rev.* 1995; 47: 387–573.
233. Di Stilo A., Visentin S., Cena C., Gasco A.M., Ermondi G., Gasco A. New 1,4-dihydropyridines conjugated to furoxanyl moieties, endowed with both nitric oxide-like and calcium channel antagonist vasodilator activities. *J. Med. Chem.* 1998; 41: 5393–5401.
234. Jia L., Blantz R.C. The effects of S-nitrosocaptopril on renal filtration and blood pressure in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 354: 33–41.
235. Jia L., Young X., Guo W. Physicochemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of S-nitrosocaptopril crystals, a new nitric oxide donor. *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 981–986.
236. Tsui D.Y.Y., Gambino A., Wanstall J.C. S-nitrosocaptopril: in vitro characterization of pulmonary vascular effects in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 138: 855–864.
237. Ackermann A., Fernández-Alfonso M.S., Sánchez de Rojas R., Ortega T., Paul M., González C. Modulation of angiotensin-converting enzyme by nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 124: 291–298.
238. Persson K., Andersson R.G.G. Nitric oxide modulates captopril-mediated angiotensin-converting enzyme inhibition in porcine iliac arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 385: 21–27.
239. Jia L., Pei R., Lin M., Yang X. Acute and subacute toxicity and efficacy of S-nitrosylated captopril, an ACE inhibitor possessing nitric oxide activities. *Food Chem. Toxicol.* 2001; 39: 1135–1143.
240. Iwanaga Y., Gu Y., Dieterle T. i wsp. A nitric oxide-releasing derivative of enalapril, NCX 899, prevents progressive cardiac dysfunction and remodeling in hamsters with heart failure. *FASEB J.* 2004; 18: 587–588.
241. Breschi M.C., Calderone V., Digiacocono M. i wsp. NO-sartans: a new class of pharmacodynamic hybrids as cardiovascular drugs. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 5597–5600.
242. Breschi M.C., Calderone V., Digiacocono M. i wsp. New NO-releasing pharmacodynamic hybrids of losartan and its active metabolite: design, synthesis, and biopharmacological properties. *J. Med. Chem.* 2006; 49: 2628–2639.
243. Okunishi H., Oka Y., Shiora N., Kawamoto T., Song K., Miyazaki M. Marked species-difference in the vascular angiotensin II-forming pathways: humans versus rodents. *Jpn. J. Pharmacol.* 1993; 62: 207–210.
244. Linz W., Wiemer G., Gohlke P., Unger T., Schölkens B.A. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 1995; 47: 25–49.
245. Li Y.Q., Ji H., Zhang Y.H. i wsp. WB1106, a novel nitric oxide-releasing derivative of telmisartan, inhibits hypertension and improves glucose metabolism in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577: 100–108.
246. Stasch J.P., Becker E.M., Alonso-Alija C. i wsp. NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 2001; 410: 212–215.
247. Ko, F.N., Wu C.C., Kuo S.C., Lee F.Y., Teng C.M. YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood* 1994; 84: 4226–4233.
248. Masuyama H., Tsuruda T., Kato J. i wsp. Soluble guanylate cyclase stimulation on cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2006; 48: 972–978.
249. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 117–161.
250. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International Union of Pharmacology. XLVII: nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57: 397–409.
251. Hirning L.D., Fox A.P., McCleskey E.W. i wsp. Dominant role of N-type Ca²⁺ channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. *Science* 1988; 239: 57–61.
252. Ohashi N., Mitamura H., Ogawa S. Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodeling during atrial fibrillation. *Drugs* 2009; 69: 21–30.
253. Hagiwara N., Irisawa H., Kameyama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J. Physiol.* 1988; 395: 233–253.
254. Hüser J., Blatter L.A., Lipsius S.L. Intracellular Ca²⁺ release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells. *J. Physiol.* 2000; 524: 415–422.

255. Ono K., Iijima T. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: properties and functional roles of T-type Ca²⁺ channels in cardiac pacemaking. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 197–204.
256. Mangoni M.E., Traboulsi A., Leoni A.L. i wsp. Brady-cardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking Ca_v3.1/alpha1G T-type calcium channels. *Circ. Res.* 2006; 98: 1422–1430.
257. Chen C.C., Lamping K.G., Nuno D.W. i wsp. Abnormal coronary function in mice deficient in alpha1H T-type Ca²⁺ channels. *Science* 2003; 302: 1416–1418.
258. Masuda Y., Tanaka S. Efonidipine hydrochloride: a new calcium antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 1994; 12: 123–135.
259. Yamada K., Ishii M., Mizuno Y. i wsp. Clinical evaluation of the antihypertensive effect of NZ-105 in patients with essential hypertension [in Japanese]. *J. Clin. Exp. Med.* 1992; 161: 275–292.
260. Honda M., Hayashi K., Matsuda H. i wsp. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists in vivo. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2031–2037.
261. Shinozaki Y., Himori Y., Sano H. i wsp. Studies on the metabolic fate of NZ-105: absorption, distribution, metabolism and excretion after a single administration to rats. *Xenobio. Metabol. Dispos.* 1991; 6: 919–932.
262. Yamashita T., Masuda Y., Sakai T. i wsp. NZ-105, a new 1,4-dihydropyridine derivative: correlation between dihydropyridine receptor binding and inhibition of calcium uptake in rabbit aorta. *Jpn. J. Pharmacol.* 1991; 57: 337–348.
263. JATOS Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 513–520.
264. Oshima T., Ozono R., Yano Y. i wsp. Beneficial effect of T-type calcium channel blockers on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 889–894.
265. Andreassen D., Jensen B.L., Hansen P.B. i wsp. The alpha(1G)-subunit of a voltage-dependent Ca(2+) channel is localized in rat distal nephron and collecting duct. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 279: F997–1005.
266. Hansen P.B., Jensen B.L., Andreassen D. i wsp. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ. Res.* 2001; 89: 630–638.
267. Hayashi K., Nagahama T., Oka K. i wsp. Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. *Hypertens. Res.* 1996; 19: 31–36.
268. Hayashi K., Wakino S., Sugano N. i wsp. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ. Res.* 2007; 100: 342–353.
269. Hayashi K., Kumagai H., Saruta T. Effect of efonidipine and ACE inhibitors on proteinuria in human hypertension with renal impairment. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 116–122.
270. Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K. i wsp. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles: with special references to glomerular hypertension. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 229–244.
271. Nordlander M., Sjoquist P.O., Ericsson H. i wsp. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipine, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2004; 22: 227–250.
272. Cogolludo A., Pérez-Vizcaíno F., Tamargo J. New insights in the pharmacological therapy of arterial hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 423–427.
273. Takahara A., Sugiyama A., Satoh Y. i wsp. Cardiovascular effects of an L/N-type Ca²⁺ channel blocker cilnidipine assessed in the chronic atrioventricular conduction block dogs. *J. Pharmacol. Sci.* 2004; 96: 219–223.
274. Furukawa T., Yamakawa T., Midera T. i wsp. Selectivities of dihydropyridine derivatives in blocking Ca(2+) channel subtypes expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 464–73.
275. Donati L., Buhler F.R., Beretta-Piccoli C. i wsp. Antihypertensive mechanism of amlodipine in essential hypertension: role of pressor reactivity to norepinephrine and angiotensin II. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 50–59.
276. Leenen F.H., Fournay A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 203–207.
277. Lee Y.S., Lee B.H., Park S.J. i wsp. 3,4-Dihydroquinazoline derivatives as novel selective T-type Ca²⁺ channel blockers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004; 14: 3379–3384.
278. Watanabe M., Hirano T., Okamoto S., Shiraishi S., Tomiguchi S., Uchino M. Azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker, could control hypertension without decreasing cerebral blood flow in post-ischemic stroke patients. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 43–48.
279. Høglund C., Cifkova R., Mimran A. i wsp. A comparison of the effects of mibefradil and atenolol on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Cardiology* 1998; 89: 263–270.
280. Tzivoni D., Kadr H., Braat S. i wsp. Efficacy of mibefradil compared with amlodipine in suppressing exercise-induced and daily silent ischemia: results of a multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 1997; 96: 2557–2564.
281. Levine T.B., Bernink P.J., Caspi A. i wsp. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000; 101: 758–764.
282. Gläser S., Steinbach M., Opitz C. i wsp. Torsades de pointes caused by mibefradil. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 627–630.
283. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419–1424.