

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азилсартана медоксомила с хлорталидоном)

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

В статье рассматриваются разные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертонии. Обсуждаются взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретика, описаны клинические ситуации, где ее применение становится приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности, в том числе сравнительной, и безопасности комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном. Подчеркиваются преимущества азилсартана среди представителей класса БРА и хлорталидона среди диуретиков.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, азилсартан, диуретики, хлорталидон.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азилсартана медоксомила с хлорталидоном). Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 13–18.

Combined therapy in hypertension: a new fixed-dose combination of angiotensin II receptor blockers and diuretics (azilsartan medoxomil and chlorthalidone)

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.M.Fomina¹.

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trube-tskaia, d. 8, str. 1

The article deals with the different aspects of the combined therapy in arterial hypertension. We discuss complementary effects and advantage of combination of angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretic; describe clinical setting where the usage of that combination is preferred. We have been analyzing in detail, the available literature data concerning efficacy, including comparative efficacy, and safety of using combination of azilsartan and chlorthalidone. We underline the advantages of azilsartan among ARBs class and chlorthalidone among diuretics.

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combinations, Angiotensin II Receptor Blockers, azilsartan, diuretics, chlorthalidone.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M. Combined therapy in hypertension: a new fixed-dose combination of angiotensin II receptor blockers and diuretics (azilsartan medoxomil and chlorthalidone). Consilium Medicum. 2015; 17 (10):13–18.

Согласно современным подходам к терапии артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) [1]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3 и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 4-я редакция) [1]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [1]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензивных средств. Применение фиксированных комбинаций (ФК) АГП в одной таблетке повышает приверженность пациентов лечению [1].

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. К рациональным комбинациям относят в том числе и комбинацию

блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) с диуретиками [1].

Среди 5 основных классов АГП БРА являются наиболее динамично развивающейся группой. Их отличительная черта – высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и церебропротективное) и низкая, практически сопоставимая с плацебо, частота побочных эффектов (включая максимально разрешенные к применению дозы БРА) [1]. Известно, что самый эффективный способ блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – блокирование связи между АТ II и рецептором [2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных [2, 3]. Прямой механизм – это ослабление эффектов АТ II, опосредуемых через рецепторы 1-го типа. Это обуславливает уменьшение вазоконстрикции, секреции альдостерона, эндотелина-1, снижение повышенного давления в нейронах и др. Косвенные механизмы связаны со стимуляцией АТ₂- и АТ_x-рецепторов [2, 3].

Рациональность сочетания БРА с диуретиками полностью обоснована [2]. Антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновре-

менном назначении БРА. Совместное применение БРА и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД. Так, это подтверждается данными метаанализа 43 исследований, в которых антигипертензивную эффективность БРА в виде монотерапии и комбинации с диуретиком оценивали в сравнении с плацебо, другими группами АП II или проводили прямое сравнение между разными БРА [2]. В исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовали лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан, в общей сложности в них принял участие 11 281 пациент. При монотерапии в начальной дозе 50, 80, 150 и 8 мг/сут, соответственно, для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана, все эти БРА снижали АД примерно одинаково на -10,4–11,8/-8,2–8,9 мм рт. ст. Сопоставимо было и число больных, достигших целевого уровня АД. При увеличении дозы препаратов вдвое все они продемонстрировали незначительное нарастание антигипертензивного эффекта и числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Однако при комбинации начальных доз БРА с диуретиком наблюдалось отчетливое нарастание антигипертензивной эффективности с увеличением лиц, достигших целевого АД, до 70% [2].

У больных с низко- и норморениновой АГ эффективность БРА может быть недостаточной, добавление же диуретика помогает ее повысить. В результате эта комбинация (БРА + диуретик) эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет применять ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [2].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их действенность. Совместное применение БРА и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных средств.

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [2]. Одновременно совместное применение БРА и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Также крайне важно, что совместное применение диуретиков с БРА позволяет предотвратить отрицательное влияние диуретиков на углеводный обмен, инсулинорезистентность [1, 2].

Следовательно, сочетание БРА с диуретиками является заведомо рациональной комбинацией. Эта комбинация обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиками, но имеет лучший профиль переносимости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2010 г.) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. **Комбинация БРА и тиазидного диуретика** имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает [1]:

- хроническую сердечную недостаточность;
- диабетическую и недиабетическую нефропатию;
- микроальбуминурию;
- гипертрофию миокарда левого желудочка;
- СД;
- метаболический синдром;
- пожилой возраст;
- изолированную систолическую АГ;
- кашель при приеме ИАПФ.

АГ комбинацией БРА с диуретиком обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, что позволяет достичь целевого уровня АД у 80–90% пациентов [2]. Однако есть и некоторые ограничения. Так, например, в начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его примерно на 2–4-й неделе терапии, недооценка этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с диуретиком гидрохлоротиазидом (ГХТ) наблюдается к 12-й неделе. Хорошая эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с диуретиком, несомненно, способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [2]. Следует обратить внимание, что, хотя в Российской Федерации широко применяется большое количество ФК БРА с диуретиком, все они в качестве диуретика содержат ГХТ. Именно поэтому особый интерес вызывает новая ФК, в настоящее время зарегистрированная к применению в России, Эдарби® Кло – сочетание азилсартана медоксомила с хлорталидоном (ХТД).

Уникальность данной комбинации обусловлена тем, что в ее составе имеется новый представитель класса БРА азилсартан. Азилсартана медоксомил (Эдарби®) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты АТ II [3]. Азилсартана медоксомил, назначаемый 1 раз в сутки, показан к применению для терапии эссенциальной АГ в виде монотерапии или комбинации с другими антигипертензивными средствами. Расчетная абсолютная биодоступность Эдарби® после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [3].

Обращает на себя внимание факт, что новый представитель класса БРА обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД (СМАД), превышающей такую у ряда других БРА (в частности, валсартана в максимальной дозе 320 мг, олмесартана) [4–6], а также ИАПФ рамиприла [7]. Это обусловлено особенностями фармакокинетики данного препарата: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к АТ II 1-го подтипа – АТ₁ (как было показано в одном из сравнительных исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, это и приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному действию [3].

Кроме того, как уже было упомянуто выше, Эдарби® Кло – единственная в России ФК БРА, которая в качестве диуретика содержит ХТД. Этот диуретик обладает огромной доказательной базой и именно он, а затем индапамид обеспечили диуретикам место среди основных классов АП II. Так, в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) сравнивали эффективность антагониста кальция амлодипина, ИАПФ лизиноприла, α -адреноблокатора доксазозина и диуретика ХТД [8]. В группе ХТД риск хронической сердечной недостаточности был достоверно ниже (на 38% по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% – по сравнению с группой принимавших ИАПФ лизиноприл), также в группе ХТД отмечена достоверно меньшая частота развития инсультов (на 15% по сравнению с группой лиц, для которых базовым препаратом был лизиноприл) [8]. Кроме того, в группе пациентов, леченных лизиноприлом, чаще, чем в группе ХТД, отмечались стенокардия (требовавшая госпитализации или изменения терапии) и необходимость проведения реваскуляризации [8].

Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) также свидетельствуют в пользу высоко-

кой эффективности применения ХТД по сравнению с плацебо у пожилых больных АГ [9]. В группе ХТД АД достоверно снизилось на 26,5 мм рт. ст. (со 170,5 до 144 мм рт. ст.). При этом общее количество инсультов в группе ХТД было на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск нефатального инсульта составил 0,63 (95% доверительный интервал 0,49–0,82). Общая смертность уменьшилась на 13%, сердечно-сосудистые события – на 32%, нефатальный инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) + летальный исход от коронарного заболевания – на 27% [9].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), которое продолжалось 4,4 года, сравнивали эффективность и безопасность 5 АГП – амлодипина в дозе 5–10 мг/сут, ХТД в дозе 15 мг/сут, ацебутолола в дозе 400 мг/сут, доксазозина в дозе 1 мг/сут, эналаприла в дозе 5 мг/сут или плацебо [10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что максимальное снижение систолического АД (САД) отмечено именно в группе ХТД. Также установлено, что ХТД снижает массу миокарда левого желудочка значительно более эффективно по сравнению с другими АГП, что является уникальным свойством для диуретика [10].

Хотя как ХТД, так и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на карбоангидразу, различия в химическом строении молекулы вносят вклад в разную эффективность в подавлении изофермента карбоангидразы [11]: при анализах в концентрациях, достигаемых путем приема подходящих пероральных доз, ХТД был более мощным, чем ГХТ, в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы [11]. Между двумя данными диуретиками имеются и различия в фармакокинетике [12]. Так, при сравнении ГХТ и ХТД время до начала действия составляет 2 и 2–3 ч, соответственно, время до максимального действия – 4–6 и 2–6 ч, и, самое важное, период полувыведения после разового приема – 6–9 и 40 ч, период полувыведения после длительного приема препарата – 8–15 и 45–60 ч, период дозирования при приеме разовой дозы – 12 и 24–48 ч, период дозирования при длительном приеме 16–24 и 48–72 ч [12]. Следовательно, наиболее важным отличием ХТД от ГХТ становится длительность действия, которая обеспечивает надежный контроль АД. Возможным объяснением длительного периода полувыведения ХТД становится то, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме), а затем ХТД медленно высвобождается из эритроцитарного пула [12]. На основании разных исследований с изучением ХТД было обнаружено, что наилучшее отношение эффективности и риска развития побочных эффектов обеспечивает суточная доза 12,5–25 мг [12]. Исходя из имеющихся данных, доза ГХТ 50 мг почти эквивалентна дозам ХТД 25–37 мг [12]. Был проведен метаанализ для определения эквивалентности доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков с включением избранных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах длительностью не менее 4 нед у пациентов с АГ [13], по данным которого следует, что для снижения САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо могла бы потребоваться вычисленная доза ХТД 8,6 мг и ГХТ 26,4 мг, а для уменьшения диастолического АД (ДАД) на 4 мм рт. ст. в сравнении с плацебо – ХТД 14 мг и ГХТ 20,8 мг [13].

Проведен ряд исследований по эффективности и безопасности комбинации азилсартана медоксомила с ХТД [14–20]. Так, в двойном слепом рандомизированном факторном исследовании по подбору дозировок продолжительностью 8 нед приняли участие 1714 больных АГ 2-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст.) [14]. Дизайн исследования включал отмывочный период 7–14 дней, пилотный период с плацебо в течение 14 дней, а затем паци-

енты были рандомизированы на 11 групп – ХТД 12,5 и 25 мг, азилсартана медоксомила 20, 40 и 80 мг, комбинации азилсартана медоксомил/ХТД 20/12,5; 40/12,5; 80/12,5; 20/25; 40/25; 80/25 мг. Первичной конечной точкой было изменение САД на плато активности препарата (22–24-й час) по данным СМАД через 8 нед по сравнению с исходным уровнем; основными вторичными конечными точками были изменение клинического САД и изменение САД на плато активности препарата по данным СМАД у темнокожих пациентов. Другие конечные точки включали изменение ДАД по данным СМАД, клиническое ДАД и уровни ответа на терапию (процент больных с достижением САД <140 и/или ДАД <90 мм рт. ст.) [14]. Средний возраст включенных больных был около 57 лет, 47% были мужчины, средние исходные значения АД составили примерно 165/95 и 151/91 мм рт. ст. для клинического АД и среднесуточного АД по СМАД.

Согласно полученным результатам ФК азилсартана медоксомил/ХТД в каждой из 6 дозировок более выражено снизил САД по данным СМАД через 8 нед в сравнении с плацебо, чем монотерапия любым из компонентов ($p < 0,001$). Целевое АД (САД <140 и ДАД <90 мм рт. ст.) через 8 нед терапии было достигнуто у достоверно большей пропорции пациентов в каждой из групп приема ФК азилсартана медоксомил/ХТД (70–85%), чем в группах с назначением этих препаратов в виде монотерапии (азилсартан медоксомил – 30–52%, ХТД – 34–51%); рис. 1.

Антигипертензивная эффективность не различалась у лиц разного пола, возраста, с различным индексом массы тела, наличием или отсутствием СД, в зависимости от почечной функции [14].

Еще в одном рандомизированном двойном слепом многоцентровом 6-недельном исследовании III фазы [15] сравнивали эффективность комбинации азилсартана медоксомила в двух разных дозах (40 или 80 мг) с 25 мг ХТД с монотерапией ХТД в дозе 25 мг. В исследование включали больных АГ 2–3-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст., САД по данным СМАД 140–180 мм рт. ст.), давших согласие на отмену текущей АГТ. В качестве первичной конечной точки было изменение среднего 24-часового САД по данным СМАД через 6 нед терапии. Исходные характеристики пациентов не представлены. В результате было установлено, что на фоне комбинированной терапии имеет место достоверно ($p < 0,001$) большее снижение среднесуточного САД (азилсартана медоксомил/ХТД 40/25 мг – 31,72 мм рт. ст. и азилсартана медоксомил/ХТД 80/25 мг – 31,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией ХТД (-15,85 мм рт. ст.). Сходные результаты были получены в отношении среднесуточного ДАД, среднедневного и средненочного САД.

Похожее исследование было проведено для сравнения эффективности комбинации азилсартана медоксомил/ХТД с монотерапией азилсартана медоксомилом [16]. В это исследование также включали больных АГ 2–3-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст., САД по данным СМАД 140–175 мм рт. ст. после периода плацебо). Все лица вначале получали монотерапию азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг в течение 4 нед. Через 4 нед менее чем у 10% пациентов САД достигло уровня менее 140 мм рт. ст., таких пациентов исключили из исследования, остальные были рандомизированы на 3 группы – азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5; 40/25; монотерапия азилсартана медоксомилом 40 мг. Продолжительность данной двойной слепой фазы составила 8 нед. Через 8 нед целевое САД и ДАД (менее 140/90 мм рт. ст. (или менее 130/80 мм рт. ст. при наличии СД или хронической болезни почек – ХБП) было отмечено у 35,3 и 60,2% больных в группе монотерапии, 67,2 и 81% пациентов – азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5 мг и 77,8 и 85,9% больных – азилсартана медоксомил/ХТД 40/25 мг ($p < 0,001$) [16].

Представляет особый интерес сравнение двух комбинаций азилсартана медоксомила – с ХТД и ГХТ [17]. В данном рандомизированном двойном слепом исследовании приняли участие 609 лиц с систолической АГ (клиническое САД 160–190 мм рт. ст.). После «отмывочного» периода (14–21 день) и двухнедельного периода плацебо больные получали азилсартана медоксомил 40 мг в течение 2 нед, а затем были рандомизированы в группы с приемом азилсартана медоксомил + ХТД или азилсартана медоксомил + ГХТ. Оба диуретика вначале назначали в дозе 12,5 мг. На 6-й неделе если целевое АД (<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или ХБП) не было достигнуто, дозу диуретиков увеличивали до 25 мг. Следует отметить, что титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе ХТД и 45,9% – в группе ГХТ ($p < 0,001$). Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 6 и 10 нед; вторичные конечные точки включали изменение клинического ДАД, САД и ДАД по данным СМАД. Также оценивали частоту достижения целевого АД [17].

В исследовании приняли участие 609 пациентов с АГ, практически поровну мужчин и женщин, средний возраст составил 56,7 года, 22% из них были в возрасте 65 лет и старше, средний индекс массы тела был около 31 кг/м², СД имели 11%, ХБП III стадии – 8% участников, исходно среднее клиническое АД составило 164,6/95,4 мм рт. ст.

На 6-й неделе в группе азилсартана медоксомила/ХТД отмечено достоверно большее снижение клинического САД (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/ГХТ (-29,5 мм рт. ст.); рис. 2.

Разница средних значений по клиническому АД составила -5,6/-3,7 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД ($p < 0,001$) в пользу комбинации с ХТД по сравнению с комбинацией с ГХТ [17]. В конце 10-й недели различие по клиническому АД продолжало оставаться больше в пользу группы азилсартана медоксомила/ХТД по сравнению с группой азилсартана медоксомила + ГХТ (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт. ст.); $p < 0,001$. Сходные результаты получены и по данным СМАД: в конце 6-й и 10-й недели комбинация азилсартана медоксомила с ХТД снизила среднесуточное САД в достоверно большей степени, чем комбинация с ГХТ. Так, разница средних значений по среднесуточному САД составила 5,8 мм рт. ст. (95% доверительный интервал -8,4 – -3,2; $p < 0,001$) в пользу комбинации азилсартана медоксомил/ХТД. Более высокая антигипертензивная эффективность комбинации азилсартана медоксомила с ХТД установлена как у мужчин, так и женщин, больных моложе 65 лет и пациентов старше 65 лет, лиц с наличием и отсутствием ожирения. В конце 6-й недели целевое АД было достигнуто у большего числа пациентов в группе азилсартана медоксомила/ХТД, чем в группе комбинации с ГХТ (64,1% vs 45,9%); $p < 0,001$. Несмотря на тот факт, что в группе азилсартана медоксомила + ГХТ было больше лиц, которым потребовалось повышение дозы диуретика после 6-й недели до 25 мг, на 10-й неделе пропорция пациентов, достигших целевого АД, была достоверно ($p = 0,013$) больше в группе азилсартана медоксомил/ХТД (71,5%), чем в группе комбинации с ГХТ (62,3%). Частота побочных эффектов не различалась между группами, также в одинаковом проценте случаев в обеих группах отмечено повышение сывороточного креатинина выше верхней границы нормы. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что комбинация азилсартана медоксомила с ХТД имеет большую антигипертензивную эффективность при сходной безопасности по сравнению с комбинацией с ГХТ [17].

Эффективность ФК азилсартана медоксомил/ХТД сравнивали также с комбинацией олесартана с ГХТ [18–20]. В первом многоцентровом двойном слепом рандомизированном 12-недельном исследовании в параллельных группах приняли участие 1071 больных старше

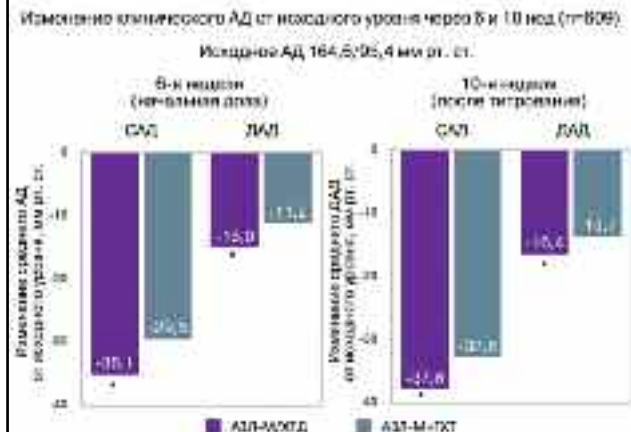
Рис. 1. ФК Азилсартана медоксомил/ХТД: достижение целевого АД через 8 нед.



* Целевое САД < 140 мм рт. ст. и целевое ДАД < 90 мм рт. ст.
 ** Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для фиксированной комбинации в сравнении с компонентом ХТД и компонентом азилсартана медоксомила.

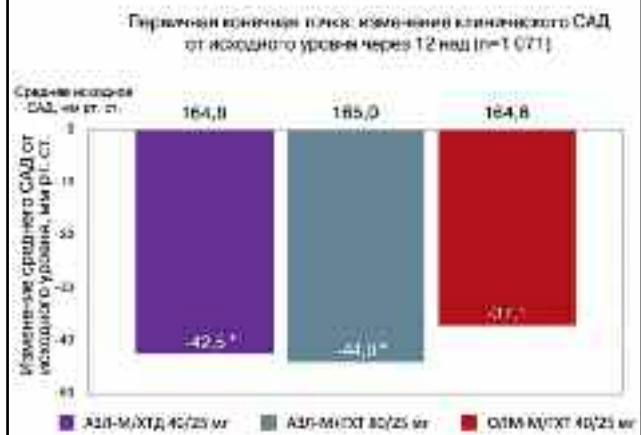
Sica D et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.

Рис. 2. Сравнение комбинаций азилсартана медоксомил/ХТД и азилсартана медоксомил/ГХТ: изменение клинического АД до и после титрования доз диуретиков.



* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для сравнения с азилсартана медоксомилом + ГХТ.
 АЗЛ-М – азилсартана медоксомил.
 Bakris G et al. Am J Med 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.

Рис. 3. Азилсартана медоксомил/ХТД против олесартана медоксомил/ГХТ: изменение клинического САД через 12 нед.



* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для сравнения с ОЛМ-М/ГХТ.
 АЗЛ-М – азилсартана медоксомил; ОЛМ-М – олесартана медоксомил.
 Cushman WC et al. Hypertension 2012; 60: 310–8.

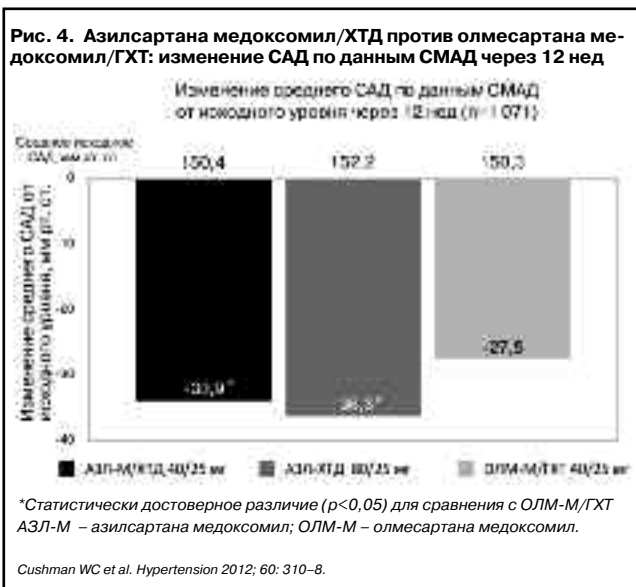
18 лет с систолической АГ (клиническое САД 160–190 мм рт. ст. на этапе скрининга) [18]. Критериями исключения служили: клиническое ДАД на плато активности препарата в положении сидя более 119 мм рт. ст.; низкое качество начальных измерений 24-часового амбулаторного АД (СМАД); инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, гипертензивная энцефалопатия, инсульт или транзиторная ишемическая атака либо тяжелое нарушение проводимости сердца; вторичная АГ; вычисленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; стеноз почечной артерии; СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2; гиперкалиемия или гипокалиемия. Первичная конечная точка – изменение клинического САД в положении сидя, на плато активности препарата, от исходного уровня через 12 нед. В качестве вторичных конечных точек, в частности, оценивали изменение от исходного до 12-й недели клинического САД в положении сидя, среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД, процент пациентов, имеющих клиническое САД < 140 мм рт. ст. или менее 130 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП), клиническое ДАД < 90 или менее 80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП), клиническое САД/ДАД < 140/90 мм рт. ст. или менее 130/80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП) [18].

Средний возраст лиц, принявших участие в исследовании, составил 57 лет, 59% из них были мужчины, исходное клиническое АД в среднем 165/96 мм рт. ст., исходное среднесуточное АД 150/88 мм рт. ст., у 17% был СД, у 7,5% – ХБП III стадии, 77,6% ранее получали АГП [18]. Дизайн исследования включал «отмывочный» период 7–14 дней, далее период плацебо в течение 7 дней, а далее пациентов рандомизировали на 3 группы – азилсартана медоксомил/ХТД 20/12,5 мг, азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5 мг, олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг. Через 4 нед дозу исследуемых сартанов удваивали, еще через 4 нед – удваивали дозу диуретиков [18]. В обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД, изменения клинического САД на 12-й неделе были статистически достоверно ($p < 0,05$) более выражены в группах азилсартана медоксомила/ХТД, чем в группе олмесартана/ГХТ (рис. 3).

Также в обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД, по сравнению с группой олмесартана/ГХТ, отмечено статистически достоверно более выраженное снижение среднесуточного САД (рис. 4) [18].

В конце исследования процент достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. (81,4; 83,9 и 74,6%) или менее 130/80 мм рт. ст. (56,1; 60,6 и 41,0%) был достоверно больше в обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД по сравнению с группой олмесартана/ГХТ [18].

S.Kupfer и соавт. [19] представили результаты длительно (52 нед) рандомизированного открытого исследования со сравнительной оценкой эффективности и безопасности ФК азилсартана/ХТД и олмесартана/ГХТ у больных АГ (САД после «отмывочного» периода 160–190 мм рт. ст.). Исходные характеристики больных были сходными (средний возраст составил 58 лет, исходное АД 168/96 мм рт. ст.). Пациентов рандомизировали в группы азилсартана медоксомила/ХТД 40/12,5 мг ($n=418$) или олмесартана/ГХТ 20/12,5 мг ($n=419$), в течение 4–52 нед дозу можно было увеличивать для достижения целевого уровня АД. Целевое АД определяли как менее 140/90 или менее 130/80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП) [20]. Титрование потребовалось у большего числа больных в группе олмесартана/ГХТ, чем в азилсартана медоксомила/ХТД (48,9 и 32,3%) [20]. Среднее ($M \pm SD$) снижение САД/ДАД на 52-й неделе составило $-44,2 \pm 12,1 / -19,0 \pm 8,5$ мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила/ХТД и $-39,4 \pm 12,1 / -16,0 \pm 9,3$ мм рт. ст. – олмесартана/ГХТ [19].



D.Sica и соавт. [20] также представили результаты длительного сравнительного открытого исследования двух ФК – азилсартана медоксомил/ХТД и олмесартан/ГХТ, но у больных АГ (клиническое САД 135–160 мм рт. ст. на стабильных дозах 2–3 АГП) и ХБП III стадии (СКФ от 30 и менее 60 мл/мин/1,73 м²). За 2 дня до рандомизации АГТ отменяли, и далее пациенты были рандомизированы в группу азилсартана медоксомила/ХТД 20/12,5 мг (n=77) и олмесартана/ГХТ 20/12,5 мг (n=76). Если целевое АД (менее 130/80 мм рт. ст.) не было достигнуто, на 4–52 нед дозы исследуемых ФК увеличивали, допускалось назначение других АГП (кроме БРА и диуретиков). Исходные характеристики пациентов не различались в двух группах (средний возраст 68 лет, АД 150/85 мм рт. ст., СКФ 48 мл/мин/1,73 м², 42% лиц с СД). К 52-й неделе лечения снижение САД и ДАД было сходным в обеих группах. Однако в группе олмесартана/ГХТ большее число больных было на максимальной дозе ФК (48,7%) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/ХТД (29,9%) и большее число пациентов принимали дополнительные АГП (26,3 и 16,9% соответственно).

Во всех цитируемых исследованиях [14–20] оценивали и параметры безопасности, хотелось бы особо отметить, что в 2 исследованиях с длительным периодом наблюдения [19, 20] переносимость ФК азилсартана медоксомил/ХТД стала первичной конечной точкой исследования (процент больных, имеющих один и более побочный эффект на 52-й неделе терапии). Согласно опубликованным данным, процент больных, исключенных из исследований, на фоне лечения азилсартаном/ХТД был сопоставим с таковым на фоне терапии азилсартаном медоксомилом/ГХТ, олмесартаном/ГХТ, монотерапией ХТД и монотерапией азилсартана медоксомилом [14, 17, 18]. Чаше других из побочных эффектов ФК азилсартана медоксомил/ХТД отмечены головокружение, головная боль, гипотония, преходящее, прогрессирующее повышение сывороточного креатинина [14–20]. Все побочные эффекты были слабо выражены, преходящие, дозозависимы. В сравнительном исследовании комбинации азилсартана медоксомила с ХТД и ГХТ частота побочных эффектов, включая влияние на креатинин, была сопоставима между группами [17]. В двух долгосрочных сравнительных исследованиях [19, 20] азилсартана медоксомила/ХТД и олмесартана/ГХТ также сообщается о сопоставимых числах больных в обеих группах, имев-

ших побочные эффекты, за 52 нед наблюдения. У лиц с ХБП III стадии повышение креатинина более 50% от исходного уровня и снижение СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² не различалось в группах азилсартана/ХТД и олмесартана/ГХТ [20].

Таким образом, ФК азилсартана медоксомил/ХТД обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным СМАД, превышающей таковую у комбинации азилсартана медоксомила с ГХТ и олмесартан/ГХТ. ФК азилсартан медоксомил/ХТД обладает хорошей переносимостью, сопоставимой с монотерапией отдельными компонентами, а также переносимостью комбинаций азилсартана с ГХТ и олмесартан/ГХТ. Новая ФК Эдарби® Кло будет, несомненно, востребована для терапии больных АГ.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian])
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М: Медиа-Медика, 2007; с. 86–94. / Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertonii. M: Media-Medika, 2007; s. 86–94. [in Russian]
3. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336 (3): 801–8.
4. Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467–72.
5. Bakris GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13 (2): 81–8.
6. White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57 (3): 413–20.
7. Bönnner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens 2013; 27 (8): 479–86.
8. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
9. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA 1991; 265: 3255–64.
10. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270: 713–24.
11. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. Hypertension 2010; 56: 335–7.
12. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
13. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension 2012; 59: 1104–9.
14. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.
15. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
16. Juhasz A, Collier D, Caulfield M, Agabiti-Rosei E et al. Achievement of blood pressure targets and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed dose combination versus azilsartan medoxomil in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy. J Hypertens 2015; 33: e-Supplement 2, e-8.
17. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229e1–1229.e10.
18. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension. Hypertension 2012; 60: 310–8.
19. Kupfer S, Neutel JM, Cushman WC et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. J Hypertens 2012; 30: e-Supplement 1, e-162.
20. Sica DA, Zhao L, Oparil S et al. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease. J Hypertens 2014; 32: e-Supplement 1, e-582.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова