

Комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона: новые перспективы в свете исследований SPRINT, HOPE-3 и ACCORDION

С.В.Недогода✉

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Результаты целого ряда крупных исследований (HOPE-3, ACCORDION, SPRINT) убедительно доказывают целесообразность более жесткого контроля артериального давления у пациентов как с умеренным, так и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений для успешного управления сердечно-сосудистым риском, что требует раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, благоприятным метаболическим профилем и потенциалом органопротекции, к которым относится фиксированная комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хлорталидон, азилсартана медоксомил.

✉ nedogodasv@rambler.ru

Для цитирования: Недогода С.В. Комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона: новые перспективы в свете исследований SPRINT, HOPE-3 и ACCORDION. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 8–14.

Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination therapy: new prospects in light of SPRINT, HOPE-3 and ACCORDION trials

S.V.Nedogoda✉

Volograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

The results of several large trials (HOPE-3, ACCORDION and SPRINT) proved the usefulness of tight control of blood pressure in patients at moderate and high risk for cardiovascular complications, for successful cardiovascular risk management and the importance of early combination antihypertensive therapy. Trials showed the need of dual maximum hypotensive effect combinations with favorable metabolic profile and organ protective potential, such as azilsartan-chlorthalidone fixed combination.

Key words: arterial hypertension, chlorthalidone, azilsartan medoxomil.

✉ nedogodasv@rambler.ru

For citation: Nedogoda S.V. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination therapy: new prospects in light of SPRINT, HOPE-3 and ACCORDION trials. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 8–14.

В течение последнего полугодия медицинской обществу были представлены результаты 3 крупных исследований – **SPRINT** (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), **HOPE-3** (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и **ACCORDION** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), которые имеют огромное значение не только в отношении определения целевого уровня артериального давления (АД) и стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, но и в определении оптимальных фармакотерапевтических технологий при решении новых задач, предопределенных результатами этих исследований.

Прежде всего необходимо отметить, что все три исследования были независимыми от фармкомпаний: SPRINT – Национальный институт сердца, легких и крови США (NHLBI) в сотрудничестве с Национальным институтом диабета, заболеваний кишечника и почек, Национальным институтом неврологических нарушений и инсульта, Национальным институтом старения; HOPE-3 – Population Health Research Institute – Научно-исследовательский институт здоровья населения; ACCORDION – Национальный институт сердца, легких и крови. Если их ранжировать в порядке увеличения исходного сердечно-сосудистого риска, то они расположатся следующим образом – HOPE-3, SPRINT, ACCORDION. Еще одной интересной особенностью исследований стало то, что в них участвовали пациенты с избыточной массой тела (HOPE-3 – 27,2 кг/м², SPRINT – 29,9 кг/м², ACCORDION – 32 кг/м²). Не вдаваясь в детализацию и обсуждение результатов каждого из них, остановимся на тех принципиальных положениях, которые имеют прямое отношение к фармакотерапевтическим стратегиям снижения АД.

HOPE-3

Целью исследования была оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имеющих средний (умеренный) риск их возникновения,

при помощи статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов, снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных значений липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и АД, и у них оценивался как отдельный эффект от применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), нефатального инсульта, а второй первичной комбинированной точки – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца. Среднее время наблюдения в исследовании составило 5,6 года.

При анализе результатов по применению препаратов по снижению АД было установлено следующее. Среднее АД на момент включения в исследование составило 138,1/81,9 мм рт. ст., т.е. было ниже тех цифр, при которых рекомендуется начало медикаментозной антигипертензивной терапии практически всеми имеющимися рекомендациями. В группе активного лечения по окончании исследования систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) соответственно были на 6,0±13,0 и 3,0±8,0 мм рт. ст. ниже, чем в группе контроля. Первая первичная комбинированная точка наступила у 4,1% пациентов в группе лечения и у 4,4% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,93, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,1; p=0,4). Вторая первичная комбинированная точка наступила у 4,9% пациентов в группе лечения и у 5,2% в группе плацебо (ОР 0,95,

95% ДИ 0,81–1,11; $p=0,51$). Различий по числу инсультов и госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин также не было. При подгрупповом анализе было выявлено, что применение кандесартана вместе с гипотиазидом снижало риск наступления как первой (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56–0,94), так и второй (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,96) первичной комбинированной точки в группе пациентов с исходным САД $>143,5$ мм рт. ст., в то время как в группах с более низким САД эффекта от терапии не было. В группе лечения было больше отмен в связи с симптомами гипотонии и головокружением (3,4% против 2,0%, $p<0,001$), но при этом число отмен активной терапии за счет синкопе, нарушений функции почек или изменений уровня калия в крови не отличалось между группами.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + гидрохлоротиазидом, отмечалось снижение ЛПНП на 0,87 ммоль/л и снижение САД на 6,2 мм рт. ст. больше в сравнении с группой плацебо. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% пациентов в группе лечения и у 5,0% – в группе плацебо (ОР 0,71, ДИ 0,56–0,90; $p=0,005$). Вторая первичная конечная точка наступила у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% – в группе плацебо (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,89; $p=0,003$). При этом число отмен из-за терапии было одинаковым в группе терапии и контроля (26,3 и 28,8% соответственно).

Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки продемонстрировал, что эффект от комбинированной терапии выше у пациентов с САД >143 мм рт. ст. в сравнении с пациентами с более низкими цифрами САД, и у пациентов с САД >143 мм рт. ст. наблюдается сравнимый вклад в терапию розувастатина и комбинации кандесартана с гипотиазидом [1–4].

Таким образом, использование комбинации липофильного блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и проблемного с метаболической точки зрения гидрохлоротиазида у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий, при САД $>143,5$ мм рт. ст. снизило риск наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации, сердечной недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца. *На практике это означает целесообразность начала комбинированной терапии с использованием блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и диуретика при САД <160 мм рт. ст. и умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО).*

Значение НОРЕ-3 для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон: целесообразность использования комбинации блокатора РАС и диуретика у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий при САД $>143,5$ мм рт. ст. Необходимо отметить, что фактически сразу же после публикации результатов НОРЕ-3 в комментариях к нему стали высказываться предположения о том, что если бы в исследовании была использована комбинация, в которой гидрохлоротиазид был бы заменен на более эффективный и метаболически нейтральный препарат, то результат был бы еще более впечатляющим. С этих позиций комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон представляется именно такой.

SPRINT

Целью исследования была оценка преимуществ снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт. ст. у больных с исходным САД ≥ 130 мм рт. ст. и повышенным риском развития осложнений ССЗ, но без сахарного диабета (СД).

В исследование были включены пациенты старше 50 лет с уровнем САД от 130 до 180 мм рт. ст. и повышенным риском

развития осложнений ССЗ (наличие одного и более следующих критериев: клиническое или субклиническое ССЗ, хроническая болезнь почек – ХБП, кроме поликистоза почек, при расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ от 20 до менее 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела, риск развития ССЗ в течение 10 лет 15% или более по данным Фремингемской шкалы, возраст 75 лет или старше). В исследование не включали больных СД или с инсультом в анамнезе.

В одной группе пациентов планировалось достижение целевого уровня САД <140 мм рт. ст. (группа стандартного режима терапии – СРТ), а в другой группе – целевого уровня САД <120 мм рт. ст. (группа интенсивного режима терапии – ИРТ). Препараты, относящиеся ко всем основным классам антигипертензивных препаратов, были включены в соответствующий формуляр и бесплатно предоставлялись участникам (табл. 1). Допускалось назначение и других препаратов, не предоставляемых в ходе выполнения исследования. Было рекомендовано, но не являлось обязательным, использование антигипертензивных препаратов, для которых имеются доказательства того, что их применение приводит к снижению осложнений ССЗ, включая тиазидоподобные диуретики (хлорталидон; рекомендовался в качестве препарата 1-го ряда), петлевые диуретики (для больных с выраженной ХБП) и β -адреноблокаторы (у больных с ишемической болезнью сердца).

В качестве основного комбинированного показателя оценивали частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, острой декомпенсации сердечной недостаточности и смертность от осложнений ССЗ. В качестве дополнительных показателей оценивался комбинированный показатель, включающий компоненты основного показателя и общую смертность.

Через 1 год после рандомизации средний уровень САД в группе ИРТ и СРТ составил 121,4 и 136,2 мм рт. ст. и ДАД 68,7 и 76,3 мм рт. ст. соответственно. Через 3 года наблюдения в группах ИРТ и СРТ средний уровень САД составил 121,5 и 134,6 мм рт. ст. при использовании 2,8 и 1,8 антигипертензивного препарата соответственно. При этом частота использования препаратов, относящихся к каждому из классов, была выше в группе ИРТ.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, имели место в группах ИРТ и СРТ в 1,65 и 2,19% случаев (отношение риска 0,75 при 95% ДИ 0,64–0,89; $p<0,001$), причем различие между группами становилось достоверным через 1 год после рандомизации.

Различие между группами по смертности становилось отчетливым через 2 года после рандомизации. В группе ИРТ по сравнению с группой СРТ снижение ОР смерти от осложнений ССЗ достигало 43% ($p=0,005$).

Тяжелые нежелательные явления в группах ИРТ и СРТ развились у 38,3 и 37,1% больных соответственно (отношение риска 1,04; $p=0,25$). Артериальная гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое повреждение почек или острая почечная недостаточность чаще развивались в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ. При этом статистически значимых различий между группами по частоте травматических падений или развития брадикардии не было.

Авторами исследования был сделан вывод о том, что у больных с высоким риском развития ССО при отсутствии СД снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт. ст. приводит к достоверному снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе ИРТ.

Таблица 1. Исследование SPRINT: препараты для снижения АД				
Класс антигипертензивных препаратов	Препарат	Доступные дозировки	Суточная доза	Кратность приема
Диуретики	Хлорталидон	25 мг	12,5–25 мг	1
	Фуросемид	20, 40, 80 мг	20–80 мг	2
	Спиронолактон	25 мг	25–50 мг	1
	Триамтерен/гидрохлоротиазид	75/50 мг	37,5/25–75/50 мг	1
	Амилорид	5 мг	5–10 мг	1–2
ИАПФ	Лизиноприл	5, 10, 20, 40 мг	5–40 мг	1
БРА II	Лозартан	25, 50, 100 мг	25–100 мг	1–2
	Азилсартана медоксомил	40, 80 мг	40–80 мг	1
	Азилсартана медоксомил/хлорталидон	40/12,5, 40/25 мг	40/12,5–40/25 мг	1
Антагонисты кальция	Дилтиазем	120, 180, 240, 300 мг	120–540 мг	1
	Амлодипин	2,5, 5, 10 мг	2,5–10 мг	1
β-Адреноблокаторы	Метопролол тартрат	25, 50, 100 мг	50–200 мг	1–2
	Атенолол	25, 50, 100 мг	25–100 мг	1
	Атенолол/хлорталидон	50/25 мг	50/25 мг	1
Вазодилататоры	Гидралазин	25, 50, 100 мг	50–200 мг	2
	Миноксидил	2,5, 10 мг	2,5–80 мг	1–2
Агонисты α ₂ -адренорецепторов	Гуанфацин	1, 2 мг	0,5–2 мг	1
α-Адреноблокаторы	Доксазозин	1, 2, 4, 8 мг	1–16 мг	1
Препараты калия	Хлорид калия (таблетированная форма)	20 мэкв	20–80 мэкв	1–2
	Хлорид калия (10% раствор для приема внутрь)	20 мэкв/15 мл	20–80 мэкв	1–2

Таким образом, для достижения более жесткого контроля АД у пациентов с исходно высоким риском ССО для его снижения требуется терапия с использованием более 2 антигипертензивных препаратов с высокой частотой использования тиазиподобного диуретика хлорталидона, в том числе у части пациентов – в виде фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Значение SPRINT для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон:

- Для достижения целевого уровня АД < 120 мм рт. ст. необходимо использование в среднем 2,8 препарата (в группе ИРТ 77% получали блокаторы РАС и 67% – диуретики, в группе СРТ – соответственно 55 и 43%). Следовательно, чтобы минимизировать частоту назначения тройной свободной комбинации, которая потенциально уменьшает приверженность терапии, необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, к которым относится азилсартана медоксомил + хлорталидон (данные прямых сравнительных исследований приводятся ниже).
- В исследовании, главной целью которого являлось достижение целевого АД, среди рекомендованных антигипертензивных препаратов антагонистов рецепторов ангиотензина II применялся азилсартана медоксомил, диуретиков – хлорталидон и их комбинация.

ACCORDION

В исходном исследовании ACCORD пациенты с СД типа 2 были рандомизированы в группы интенсивного контроля гликемии (с целевым уровнем гликированного гемоглобина – HbA_{1c} < 6,5%) и стандартного лечения (целевой уровень HbA_{1c} в диапазоне 7–7,9%), интенсивного или стандартного снижения АД и гиполипидемической терапии. Длительность основного исследования ACCORD составила 4,9 года активного лечения, которое привело к недостоверному снижению первичной конечной точки (комбинация из сердечно-сосудистых событий) на 12%. В отношении инсультов преимущество более агрессивной тактики оказалось достоверным, но поскольку это была лишь одна

из 8 вторичных конечных точек, в отношении которых положительного эффекта получено не было, целесообразность интенсификации антигипертензивной терапии была отвергнута.

В исследовании ACCORDION пациенты уже имели одинаковые целевые уровни контроля гликемии. Эти пациенты, которые в основном исследовании были в группе интенсивного снижения АД, больше не имели цели достижения более низких целевых уровней, поэтому различия между группами постепенно нивелировались: к концу основного исследования разница между двумя группами составляла 14,5 мм рт. ст., а в конце долгосрочного наблюдения – лишь 4,2 мм рт. ст. Общая длительность наблюдения составила 8,8 года при участии 98% пациентов из исследования ACCORD, у которых не было случаев первичной конечной точки.

В течение этого срока на фоне интенсивного лечения снижение первичной конечной точки составило 9%, но оно не было статистически достоверным. Однако при длительном наблюдении оказалось достоверным взаимодействие между вмешательствами в отношении АД и гликемии (*p* для взаимодействия 0,037). Для пациентов из группы стандартной сахароснижающей терапии были получены доказательства преимущества интенсивного контроля АД (отношение рисков 0,79, 95% ДИ 0,65–0,96) в отношении первичной конечной точки. При этом положительное влияние на риск инсульта, которое отмечалось во время активного вмешательства, исчезло после того, как между группами значительно сократились различия по уровню АД, что стало подтверждением того, что наблюдавшийся в основной части исследования эффект не был случайным. Результаты дополнительного анализа исследования ACCORD продемонстрировали, что по сравнению с больными, у которых применялась тактика стандартной гипогликемической и гипотензивной терапии, изолированное применение тактики интенсивной антигипертензивной терапии приводит к статистически значимому снижению на 26% частоты развития тяжелых осложнений ССЗ в отсутствие дополнительных преимуществ от сочетания двух интенсивных режимов лечения.

Таблица 2. Данные клинических исследований азилсартана медоксомила

Исследования	Продолжительность, мес	Пациенты	Терапия	Первичные конечные точки	Исход
D.Sica и соавт., 2011 [7]	24	984 пациента Средний возраст: 58 лет Женщины: 48% ИМТ: 31 кг/м ² Раса: 77% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=327) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=329) Валсартан 320 мг/сут (n=328)	Изменение среднесуточного САД к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -14,9 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -15,3 мм рт. ст. Валсартан 320 мг/сут: -11,3 мм рт. ст.
W.White и соавт., 2011 [8]	6	1291 пациент Средний возраст: 56 лет Женщины: 46% ИМТ: 31 кг/м ² Раса: 65% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=280) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=285) Валсартан 320 мг/сут (n=282) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут (n=290) Плацебо (n=154)	Изменение среднесуточного САД к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -13,4 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -14,5 мм рт. ст. (p<0,009 vs олмесартана медоксомил, p<0,001 vs валсартан) Валсартан 320 мг/сут: -10,2 мм рт. ст. Олмесартана медоксомил 40 мг/сут: -12,0 мм рт. ст. Плацебо: -0,3 мм рт. ст.
G.Bakris и соавт., 2011 [9]	6	1275 пациентов Средний возраст: 50 лет Женщины: 50% ИМТ: 30 кг/м ² Раса: 73% европеоидов	Азилсартана медоксомил 20 мг/сут (n=283) Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=283) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=285) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут (n=282) Плацебо (n=142)	Изменение среднесуточного САД к 6 нед терапии	Азилсартана медоксомил 20 мг/сут: -12,2 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -13,5 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -14,6 мм рт. ст. (p<0,038 vs олмесартана медоксомил) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут: -12,6 мм рт. ст. Плацебо: -1,4 мм рт. ст.
H.Rakugi и соавт., 2012 [10]	16	622 пациента Средний возраст: 57 лет Женщины: 39% ИМТ: 25,5 кг/м ² Раса: 100% японцев	Азилсартана медоксомил до 40 мг/сут (n=313) Кандесартан до 12 мг/сут (n=309)	Изменение ДАД, измеренного в клинике в положении сидя, к 16 нед терапии	Азилсартана медоксомил: -12,9 мм рт. ст. Кандесартан: -9,7 мм рт. ст.; p<0,0003 (снижение САД к 16 нед: азилсартана медоксомил: -21,6 мм рт. ст.; кандесартан: -17,3 мм рт. ст.)
G.Bönnner и соавт., 2013 [11, 12]	24	884 пациента Средний возраст: 57 лет Женщины: 48% ИМТ: 30 кг/м ² Раса: >99% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=295) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=294) Рамиприл 10 мг/сут (n=295)	Изменение САД, измеренного в клинике в положении сидя, к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -10,2 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -10,5 мм рт. ст. Рамиприл 10 мг/сут: -4,9 мм рт. ст. (САД в клинике p<0,001)

Значение ACCORDION для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон:

• У больных СД интенсивный режим антигипертензивной терапии по сравнению с группой СРТ после ее прекращения сопровождается долгосрочным снижением сердечно-сосудистого риска на протяжении последующих 4 лет, а при непосредственном применении ИРТ имеется снижение риска инсульта. Известно, что хлорталидон и блокаторы рецепторов ангиотензина II доказали свои преимущества в отношении именно снижения риска инсульта и когнитивных нарушений.

Таким образом, результаты трех крупных и значимых для клинической практики исследований HOPE-3, SPRINT, ACCORDION диктуют целесообразность раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии и достижения более жесткого контроля АД у пациентов как с умеренным, так и высоким риском развития ССО. Одним из возможных современных и эффективных путей решения этих задач является использование комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Какие же клинически значимые преимущества есть у этой комбинации?

Азилсартана медоксомил (Эдарби®, «Такеда») является самым новым блокатором рецепторов ангиотензина II, одобренным FDA (Food and Drug Administration) 25 февраля 2011 г. для лечения артериальной гипертензии [5, 6]. Результаты прямых сравнительных клинических исследований азилсартана медоксомила с другими сартанами представлены в табл. 2.

В одном из наиболее крупных из них (W.White и соавт.) с участием 1291 пациента с исходным среднесуточным САД 145 мм рт. ст. азилсартана медоксомил, назначаемый по 40 или 80 мг 1 раз в сутки, сравнивали с плацебо, а также с максимально разрешенными дозами олмесартана медоксомила (40 мг 1 раз в сутки) и валсартана (320 мг 1 раз в сутки) [8]. Через 6 нед лечения азилсартана медоксомилом в дозе 80 мг продемонстрирована значительно более высокая эффективность по сравнению с валсартаном и олмесартаном медоксомилом, по данным как суточного мониторинга АД, так и офисного измерения АД. Схожие результаты были получены и в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании D.Sica и соавт., где через 24 нед лечения азилсартана медоксомил в дозах 40 или 80 мг 1 раз в сутки снижал офисное и 24-часовое АД почти на 10% больше, чем валсартан в дозе 320 мг [7].

Необходимо особо подчеркнуть, что в 4 из 5 приведенных исследований пациенты имели ожирение (индекс массы тела – ИМТ>30 кг/м²). Этот факт переводит азилсартана медоксомил в лидеры среди других антигипертензивных препаратов по степени доказанности его высокой антигипертензивной эффективности у пациентов с ожирением.

Важным для понимания антигипертензивной силы азилсартана медоксомила является прямое сравнительное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование азилсартана медоксомила 40 и 80 мг с рамиприлом 10 мг 1 раз в сутки у 1229 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени через 24 нед терапии. Было выявлено существенное преимущество азилсартана

Прямое сравнительное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование азилсартана медоксомила с рамиприлом у пациентов с артериальной гипертензией.

Изменение по сравнению с исходным показателем (стандартное отклонение), мм рт. ст.



медоксомила над рамиприлом во всех анализируемых подгруппах (см. рисунок) [11, 12].

Важно подчеркнуть, что эффективность азилсартана медоксомила подтверждена большим объемом данных клинических исследований III фазы с участием более 6 тыс. пациентов с артериальной гипертензией.

Органопротекция

Считается, что дополнительным преимуществом азилсартана медоксомила является кардиопротекторное действие, которое достигается посредством ряда механизмов, о которых речь пойдет позже, не зависящих от снижения АД. Наиболее впечатляющие результаты были получены при использовании азилсартана медоксомила у пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследовании изучали эффективность азилсартана медоксомила по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина. Были включены 17 пациентов с артериальной гипертензией на гипотензивной терапии и гемодиализе, которым назначались блокаторы рецепторов ангиотензина, за исключением азилсартана медоксомила, в течение более чем 6 мес до включения. После включения в исследование они были переведены на азилсартана медоксомил. Анализы крови, холтеровское мониторирование, электрокардиографию, амбулаторное мониторирование АД и эхокардиографию проводили исходно и через 6 мес наблюдения. К 6-му месяцу терапии уровень АД значительно снизился (среднее 24-часовое САД с 150,9±16,2 до 131,3±21,7 мм рт. ст., p=0,008, САД при пробуждении с 152,1±16,9 до 131,7±23,2 мм рт. ст., p=0,01, ночное САД с 148,1±19,7 до 130,0±20,1 мм рт. ст., p=0,005). Наблюдались значительное снижение уровня сыровоточного норадrenalина, а также уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка после перевода на азилсартана медоксомил (с 550,1±282,9 до 351,7±152,3 пг/мл, p=0,002; с 117,0±26,4 до 111,3±23,9 г/м², p=0,01 соответственно). Азилсартана медоксомил имел значительно более сильный гипотензивный эффект, чем другие блокаторы рецепторов ангиотензина. Таким образом, перевод на азилсартана медоксомил может не только улучшить прогноз у больных, находящихся на гемодиализе, но и обеспечить лучшую органопротекцию и уменьшение гиперактивации симпатоадреналовой системы [13]. При этом также у препарата имеется антипротеинурический эффект, причем, по данным D.Smith и соавт., азилсартана медоксомил уменьшает экскрецию белка с мочой в большей степени, чем олмесартана медоксомил [14].

Плейотропные эффекты

Клинически важно, что азилсартана медоксомил уменьшает инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома [15]. По сравнению с кандесартаном азил-

сартана медоксомил более эффективно снижал уровень глюкозы и жирных кислот в крови, уменьшал количество и объем адипоцитов, повышал экспрессию PPAR-рецепторов в адипоцитах независимо от уровней АД и инсулина в крови [16]. Кроме этого, при наличии ожирения азилсартана медоксомил оказывает инсулинсенситизирующий эффект независимо от ограничения потребления пищи, изменений массы тела и активации PPAR-рецепторов [17], что приводит к снижению гиперинсулинемии, улучшению показателей глюкозотолерантного теста и индекса инсулинорезистентности НОМА.

Показано, что азилсартана медоксомил может модулировать клеточный рост путем блокады индуцируемой ангиотензином II активации киназ в гладкомышечных клетках сосудов. Важно отметить, что азилсартана медоксомил является мощным ингибитором пролиферации клеток сосудов даже при назначении в низких дозах, и этот его эффект проявляется также в клетках, не имеющих рецепторов ангиотензина 1-го типа. В экспериментальных исследованиях азилсартана медоксомил уменьшал экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что приводило к стабилизации атеросклеротических бляшек [18], поскольку именно повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 в сосудистой стенке ассоциируется с ускоренным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек.

Логичным продолжением исследований по сравнительной эффективности азилсартана медоксомила в режиме монотерапии стали работы по оценке антигипертензивного эффекта разных комбинаций, основанных на нем. Так, 12-недельное рандомизированное двойное слепое исследование сравнивало комбинацию азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с хлорталидоном и олмесартана медоксомила (40 мг) и гидрохлоротиазида у 1071 пациента с артериальной гипертензией. Снижение САД составило соответственно 42,5, 44,0 и 37,1 мм рт. ст. от исходного уровня [19, 20]. В другом исследовании у 1085 пациентов с артериальной гипертензией 2-й степени сравнивались эти же фиксированные комбинации и были получены схожие результаты: азилсартана медоксомил (40 и 80 мг) с хлорталидоном (12,5 мг) снижал САД, соответственно, на 37,6 и 38,2 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, в то время как олмесартана медоксомил (40 мг) и гидрохлоротиазид (25 мг) – на 31,5 мм рт. ст. [21].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании [22] с участием 609 пациентов (средний возраст составил 56,7 года, 22% из них были в возрасте 65 лет и старше, средний ИМТ 31 кг/м², СД имели 11%, ХБП III стадии – 8% участников, исходно среднее клиническое АД составило

Таблица 3. Азилсартана медоксомил + хлорталидон в сравнении с другими комбинациями

Терапия	Доза, мг в день	Среднее снижение АД, мм рт. ст.		Респондеры, %
		САД	ДАД	
Кандесартан/гидрохлортиазид	8/12,5	20,6	9,9	56
Ирбесартан/гидрохлортиазид	150/12,5	16,1	12,4	66
Лозартан/гидрохлортиазид	50/12,5	16,5	12,0	70
Валсартан/гидрохлортиазид	80/12,5	19,7	13,6	66
Олмесартана медоксомил/гидрохлортиазид	20/12,5	20,1	16,4	79
Азилсартана медоксомил/хлорталидон	40/25	36,2	16,2	83

164,6/95,4 мм рт. ст. – клиничко-демографические характеристики весьма схожи с таковыми в исследовании SPRINT) с систолической артериальной гипертензией после «отмывочного» периода (14–21 день) и 2-недельного периода плацебо больные получали азилсартана медоксомил 40 мг в течение 2 нед, а затем после рандомизации принимали азилсартана медоксомил + хлорталидон или азилсартана медоксомил + гидрохлортиазид. Оба диуретика сначала назначали в дозе 12,5 мг, а при недостижении на 6-й неделе целевого АД (<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или ХБП) дозу диуретиков увеличивали до 25 мг. Титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе хлорталидона и 45,9% – в группе гидрохлортиазида ($p < 0,001$). На 6-й неделе в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона было отмечено достоверно большее снижение клинического САД (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/гидрохлортиазида (-29,5 мм рт. ст.), и 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 хлорталидо-

ном по сравнению с комбинацией с гидрохлортиазидом. В конце 10-й недели различие по клиническому АД также было в пользу группы азилсартана медоксомила/хлорталидона по сравнению с группой азилсартана медоксомила/гидрохлортиазида (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт. ст.; $p < 0,001$). По данным суточного мониторинга АД разница средних значений по среднесуточному САД составила 5,8 мм рт. ст. (95% ДИ от 8,4 до -3,2; $p < 0,001$) в пользу комбинации азилсартана медоксомила + хлорталидон. В конце 6-й недели целевое АД было достигнуто у 64,1% пациентов в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона и у 45,9% в группе комбинации с гидрохлортиазидом ($p < 0,001$), при том что в этой группе было больше лиц, которым потребовалось повышение дозы диуретика до 25 мг. На 10-й неделе целевого АД в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона достигли 71,5% против 62,3% на комбинации с гидрохлортиазидом. Очевидно, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном имеет большую антигипертензивную эффективность по сравнению с комбинацией с гидрохлортиазидом.

Сегодня доказано, что хлорталидон более эффективен, чем гидрохлоротиазид, в подавлении изоферментов карбоангидразы [23], имеет большую продолжительность действия (45–60 ч против 8–15 ч), меньший риск побочных эффектов, а гипотензивный эффект приема 50 мг гидрохлоротиазида эквивалентен приему 25 мг хлорталидона [24]. Более того, при длительном приеме для снижения САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо требуется 8,6 мг хлорталидона и 26,4 мг гидрохлоротиазида, а ДАД на 4 мм рт. ст. в сравнении с плацебо – 14 мг хлорталидона и 20,8 мг гидрохлоротиазида [25].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что комбинации с использованием азилсартана медоксомила и хлорталидона на сегодняшний день являются одними из самых мощных и эффективных в сравнении с другими комбинациями блокаторов рецепторов ангиотензина с диуретиком (табл. 3) [26].

Важно отметить, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном позволяет одновременно воздействовать на три ключевых звена повышения АД: гиперактивацию РАС, гиперактивацию симпатoadреналовой системы и задержку натрия. Более того, эта комбинация за счет наличия в ней хлорталидона эффективно снижает АД при нормо- и гипорениновой формах артериальной гипертонии [10].

Все это свидетельствует о том, что комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона может существенно расширить возможности современной антигипертензивной терапии у следующих групп пациентов с артериальной гипертонией:

- когда другие комбинации не обеспечивают контроль АД у пациентов с умеренным и высоким риском ССО;
- при наличии ожирения и метаболического синдрома;
- при гиперактивации симпатoadреналовой системы.

Литература/References

1. Yusuf S, Bosch J et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; p. NEJMoa1600176.
2. Yusuf S, Lonn E et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; p. NEJMoa1600177.
3. Lonn EM, Bosch J et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2009–20.
4. Wright JT, Williamson JD et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 272 (373): 2103–16.
5. Edarbi (azilsartan medoxomil), prescribing information. Deerfield, Ill.: Takeda; February 2011.
6. FDA approves Edarbi to treat hypertension. February 25, 2011. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244722.htm. Accessed May 4, 2011.
7. Sica D, White W et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 467–72.
8. White WB, Weber MA 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.
9. Bakris GL, Sica D et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (2): 81–8.
10. Rakugi H, Enya K, Sugiura K et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35 (5): 552–8.
11. Bönnner G, Bakris G 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.
12. Bönnner G, Bakris GL et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: 283.
13. Kusuyama T, Ogata H et al. Effects of Azilsartan Compared to Other Angiotensin Receptor Blockers on Left Ventricular Hypertrophy and the Sympathetic Nervous System in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2014; 18 (5): 398–403.
14. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1207–25.
15. Kusumoto K, Igata H et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669 (1): 84–93.
16. Iwanami J, Tsukuda K et al. Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension* 2007; 50 (6): 1099–105.
17. Zhao M, Li Y et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes and Metab* 2011; 13 (12): 1123–9.
18. French CJ, Zaman AT et al. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58 (2): 143–8.
19. Cushman WC, Bakris GL 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.
20. Cushman WC, Bakris GL et al. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed-dose combination lowers BP more than olmesartan/ hydrochlorothiazide fixed-dose combination in stage 2 systolic hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: 118.
21. Dorsch MP, Gillespie BW et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4): 689–94.
22. Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229e10.
23. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension* 2010; 56: 335–7.
24. Carter BL, Ernst ME et al. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
25. Peterzan MA, Hardy R et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104–9.
26. Greathouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vascular health and risk management*. 2006; 4: 401.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru