

Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа

Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Москва, Россия

Сочетание сахарного диабета (СД) с артериальной гипертонией (АГ) приводит к четырехкратному увеличению сердечно-сосудистого риска. Достижение целевого артериального давления (АД) — одна из основных стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Эффективность азилсартана медоксомила превосходит эффективность других представителей класса.

Цель. Изучить изменения суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности при замене блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в составе двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ) на 40 мг/сут. азилсартана медоксомила пациентам с АГ и СД 2 типа с повышением дозы до 80 мг при недостижении целевого АД.

Материал и методы. 30 пациентов с АГ и СД 2 типа, не достигших целевого АД <140/85 мм рт.ст. на фоне двухкомпонентной АГТ (53% женщин, средний возраст 60,4±7,6 лет, 40% курящих). Замена блокатора РААС на азилсартана медоксомил 40 мг с увеличением дозы до 80 мг через 6 нед. при недостижении целевого АД <140/85 мм рт.ст. Период наблюдения составил 12 нед. Суточный профиль периферического и центрального АД и параметры артериальной ригидности оценивали с помощью прибора BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин»). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Через 12 нед. терапии 25 (83%) пациентов достигли целевого периферического АД <140/85 мм рт.ст. Увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг на 6 нед. потребовалось 11 (37%) пациентам. Через 12 нед. отмечено достоверное снижение клинического периферического и центрального АД, среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт.ст., центрального —

на 18/13 мм рт.ст., среднего ночного АД на 24/9 мм рт.ст. и 19/10 мм рт.ст. соответственно. Отмечено достоверное снижение дневной и ночной вариабельности САД (с 15±4 до 10±3 мм рт.ст. и с 11±3 до 8±2 мм рт.ст., соответственно), скорости распространения пульсовой волны (с 10,2±2,3 до 9,5±2,2 м/с) и индекса аугментации (с 24,6±8,6 до 13±7,0%); $p < 0,05$ для всех приведенных различий. Достоверных изменений амплификации пульсового давления не выявлено. Улучшение суточного индекса систолического АД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом зарегистрировано в 53% случаев. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность и хорошую переносимость.

Заключение. Замена блокатора РААС на азилсартана медоксомил у пациентов с АГ и СД 2 типа, получающих двухкомпонентную АГТ, приводит к достижению целевого клинического АД у 83% пациентов, нормализации показателей суточного профиля периферического и центрального АД и улучшению параметров артериальной ригидности у большинства больных. Терапия азилсартаном медоксомилом хорошо переносится и обладает метаболической нейтральностью.

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, центральное артериальное давление, суточный профиль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, артериальная ригидность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 74–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-74-81>

Поступила 06/01-2017

Принята к публикации 16/01-2017

Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile of peripheral and central arterial pressure and arterial stiffness in hypertensives with type 2 diabetes

Troitskaya E. A., Starostina E. S., Kobalava Zh. D.

Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Comorbidity of diabetes mellitus (DM) with arterial hypertension (AH) leads to four-time increase of cardiovascular risk (CVR). Achievement of target blood pressure (BP) is one of the main strategies of cardiovascular complications prevention in DM patients. Efficacy of azilsartan medoxomil is higher than of other drugs from the group.

Aim. To study changes in peripheral and central BP daily profile and parameters of arterial stiffness in replacement of RAAS blocker as a part

of two component antihypertension therapy (AHT) by 40 mg azilsartan medoxomil for patients with AH and type 2 DM, with dose titration to 80 mg if target BP not reached.

Material and methods. Thirty AH+DM2 patients not having target BP <140/85 mmHg on two component AHT (53% females, mean age 60,4±7,6 y.o., 40% smokers). Replacement of RAAS blocker by azilsartan medoxomil 40 mg with dose increase to 80 mg in 6 weeks if BP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: troitskaya_ea@rudn.university

[Троицкая Е. А. — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Старостина Е. С. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Кобалава Ж. Д. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института].

<140/85 mmHg not achieved. Follow-up lasted for 12 weeks. 24-hour profile of peripheral and central BP and parameters of arterial stiffness were assessed with BPLab Vasotens (JSC "Piotr Telegin"). The results were statistically significant in $p < 0,05$.

Results. In 12 weeks of therapy, 25 patients (83%) reached the target peripheral BP <140/85 mmHg. The increase of azilsartan medoxomil at week 6 was needed in 11 (37%) patients. In 12 weeks there was significant decrease in clinical peripheral and central BP (from $160 \pm 16/89 \pm 9$ mmHg to $125 \pm 7/73 \pm 6$ mmHg and from $144 \pm 11/84 \pm 4$ mmHg to $115 \pm 9/67 \pm 5$ mmHg, respectively), decrease of the mean daily peripheral BP by 22/9 mmHg, central by 18/13 mmHg, mean nocturnal BP by 24/9 mmHg and 19/10 mmHg, respectively. There was significant decrease of daily and night variability of SBP (from 15 ± 4 to 10 ± 3 mmHg and from 11 ± 3 to 8 ± 2 mmHg, resp.), decrease of PWV (from $10,2 \pm 2,3$ to $9,5 \pm 2,2$ m/s) and augmentation index (from $24,6 \pm 8,6$ to $13 \pm 7,0\%$), $p < 0,05$ for all differences. There were no significant changes in PP amplification.

Improvement of 24-hour BP (ABPM) led to increase of the dippers portion: improvement of SI SBP at azilsartan medoxomil was found in 53% cases. There was decrease of the level of morning SBP raise: from 34 ± 13 mmHg to 25 ± 10 mmHg ($p < 0,05$). The drug demonstrated metabolic neutrality and good tolerability.

Conclusion. Replacement of RAAS by azilsartan medoxomil in AH and DM2 patients taking bicomponent AHT leads to achievement of target clinical BP in 83% of patients, normalization of 24-hour profiles of peripheral and central BP and improvement of parameters of arterial stiffness in most patients. Azilsartan medoxomil therapy tolerated good and is metabolically neutral.

Key words: azilsartan medoxomil, arterial hypertension, diabetes type 2, central arterial pressure, ambulatory blood pressure profile, ambulatory blood pressure monitoring, arterial stiffness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 74–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-74-81>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ1 — ангиотензин 1, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИА — индекс аугментации, ОХС — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СИ — суточный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СС — сердечно-сосудистый, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТД — тиазидный диуретик, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, SD — стандартное отклонение, ON-TARGET — do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial.

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире в настоящее время носит характер эпидемии. Количество больных СД в 2010г составило 3163,3 тыс и 371 млн человек в России и мире, соответственно, а к 2030г ожидается рост числа больных до 552 млн [1]. Более 60% больных СД страдают артериальной гипертензией (АГ) [2-3]. При сочетании СД и АГ артериальное давление (АД) становится одним из основных факторов, определяющих развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогноз пациентов. Известно, что наличие СД увеличивает сердечно-сосудистый риск в 2-3 раза в зависимости от пола, а сочетание СД+АГ приводит к четырехкратному увеличению риска. Достижение целевого АД — одна из основных стратегий профилактики ССО у пациентов с СД [4-7]. При этом частота достижения целевого АД у пациентов с СД 2 типа (СД-2) ниже, чем среди пациентов с неосложненной АГ и составляет по разным данным 40-60% [8-10]. Это является основанием для поиска новых более эффективных АД-снижающих стратегий лечения в данной популяции пациентов. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — являются основными антигипертензивными препаратами у пациентов с СД-2 с уровнем и классом доказанности IA [4-5]. Азилсартан — восьмой сартан, одобренный для клинического применения в США, Европе, Японии и РФ в 2011, 2012 и 2014гг, соответственно (во всех странах, кроме Японии, в форме азилсартана медоксомила). Препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью, превосходя-

щей другие препараты этого класса, что объясняется его высоким сродством к рецепторам АТ1 и низкой скорости диссоциации из связи с рецепторами, неконкурентным механизмом связи с рецепторами и обратным антагонизмом в отношении рецепторов АТ1 [11-13]. Таким образом, назначение азилсартана медоксомила в составе комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) является одной из возможных терапевтических стратегий при недостижении целевого АД у пациентов с СД-2+АГ. Влияние азилсартана медоксомила на параметры центральной пульсовой волны и артериальную ригидность являются предметом активного изучения.

Целью настоящего исследования было изучение изменений суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности при замене другого блокатора РААС на азилсартан медоксомил в дозах 40-80 мг/сут. в составе комбинированной двухкомпонентной терапии пациентам с АГ+СД-2, не достигшим целевого АД.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов >18 лет с СД-2 и леченной АГ, не достигших целевого АД <140/85 мм рт.ст. [5-6] на фоне комбинированной терапии иАПФ (76%) или БРА (24%) в средних терапевтических дозах и антигипертензивным препаратом другого класса. Среди иАПФ наиболее часто принимаемым препаратом являлся эналаприл (78%), среди БРА — лозартан (66%). Не включали пациентов с непереносимостью или противопоказаниями для назначения БРА, вторичной АГ, фибрилляцией предсердий, перенесенным инсультом или инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (ФК) (NYHA).

Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов была проведена смена блокатора РААС на азилсартан медоксомил в стартовой дозе 40 мг/сут. в утренние часы. Доза второго препарата в составе комбинации не менялась. Период наблюдения составил 12 нед., промежуточный анализ результатов проводили через 6 нед. В случае недостижения целевого АД через 6 нед. дозу азилсартана медоксомила увеличивали до 80 мг/сут. Перед назначением азилсартана медоксомила до измерения исследуемых параметров проводилась временная отмена АГТ на нед. Исследуемые параметры измеряли исходно накануне назначения азилсартана медоксомила на фоне временной (в течение 1 нед.) отмены предшествующей АГТ и через 12 нед. терапии. Безопасность терапии оценивали по уровню креатинина, рСКФ_{СКД} ЕРІ, электролитов, общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак исходно и через 12 нед. терапии. Приверженность лечению оценивали по опроснику Мориски-Грина.

Для измерения клинического АД использовался валидированный автоматический осциллометрический

прибор для измерения АД на плече OMRON 705CP-II (Япония). Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполняли в утренние часы в период с 8.00 до 11.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов. АД измеряли в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха на правой руке не менее 3 раз. Среднее значение АД в положении сидя принималось за его уровень на данном визите.

Суточный профиль периферического и центрального АД оценивали с использованием прибора VPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”). Измеряли периферическое и центральное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, вариабельность САД и ДАД (рассчитана как среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за указанный период времени), суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Кроме того, оценивали основные параметры артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями, индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд./мин (ИА@75) и амплификацию пульсового давления (ПД), представляющую собой отношение ПД в плечевой артерии к центральному ПД и отражающую прирост давления от центра к периферии. Показатель рассчитывался как отношение ПД периферического/ПД центральное, умноженное на 100%.

У всех пациентов рутинно оценивали показатели липидного обмена: ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды (ТГ), гликемию натощак и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), функцию почек на основании уровня креатинина и расчета СКФ по формуле СКД ЕРІ. В соответствии с критериями РКО 2012г, дислипидемию определяли при наличии любого из указанных признаков: ОХС >5,0 ммоль/л, ЛНП >3,0 ммоль/л или ТГ >1,7 ммоль/л [14].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Изменение клинического АД. Добавление азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению как периферического, так и центрального

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение (n=30)
Мужчины/женщины, n (%)	14 (47)/16(53)
Возраст, годы, (M±SD)	60,4±7,6
Курение, n (%)	12 (40)
ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	30,6±4,4
Абдоминальное ожирение, n (%)	14 (47)
Продолжительность АГ, годы, Me (IQR)	10 (1;20)
Антигипертензивная терапия помимо блокатора РААС:	
ТД, n (%)	17 (57)
ББК, n (%)	9 (30)
ББ, n (%)	4 (13)
Продолжительность СД, годы, Me (IQR)	3 (0,6;12)
HbA _{1c} , %, (M±SD)	8,3±1,5
Дислипидемия, n (%)	16 (53)
Терапия статинами, n (%)	12 (40)

Примечание: ББ — β-адреноблокаторы, М — среднее значение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Таблица 2
Динамика клинического периферического и центрального АД в общей группе на фоне 12-недельной терапии азилсартаном медоксомилом (n=30)

Параметр	Исходно	6 нед.	12 нед.
САД плеч., мм рт.ст., M±SD	160±16	144±12*	132±7**
ДАД плеч., мм рт.ст., M±SD	89±9	83±7*	72±6**
ПД плеч., мм рт.ст., M±SD	70±14	61±8*	52±6**
САД ао, мм рт.ст., M±SD	144±11	128±10*	124±9**
ДАД ао, мм рт.ст., M±SD	84±4	78±5*	72±5**
ПД ао, мм рт.ст., M±SD	60±10	56±6*	48±8**

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями и 6-ой неделей при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, М — среднее значение.

Таблица 3

Динамика клинического АД в зависимости от достижения целевого АД к 12-ой нед.

Параметр	АД <140/85 мм рт.ст. (n=25)		АД >140/85 мм рт.ст. (n=5)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
САД плеч., мм рт.ст., M±SD	156±14	126±12*	166±7	144/90* ^{<}
ДАД плеч., мм рт.ст., M±SD	86±7	74±8*	96±8	90±6* ^{<}
САД ао, мм рт.ст., M±SD	140±14	118±9*	148±9	132±6* ^{<}
ДАД ао, мм рт.ст., M±SD	82±6	70±7*	88±5	84±8* ^{<}

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, [<] — $p < 0,05$ по сравнению с группой достижения целевого АД при проведении анализа по Манну-Уитни, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, М — среднее значение.

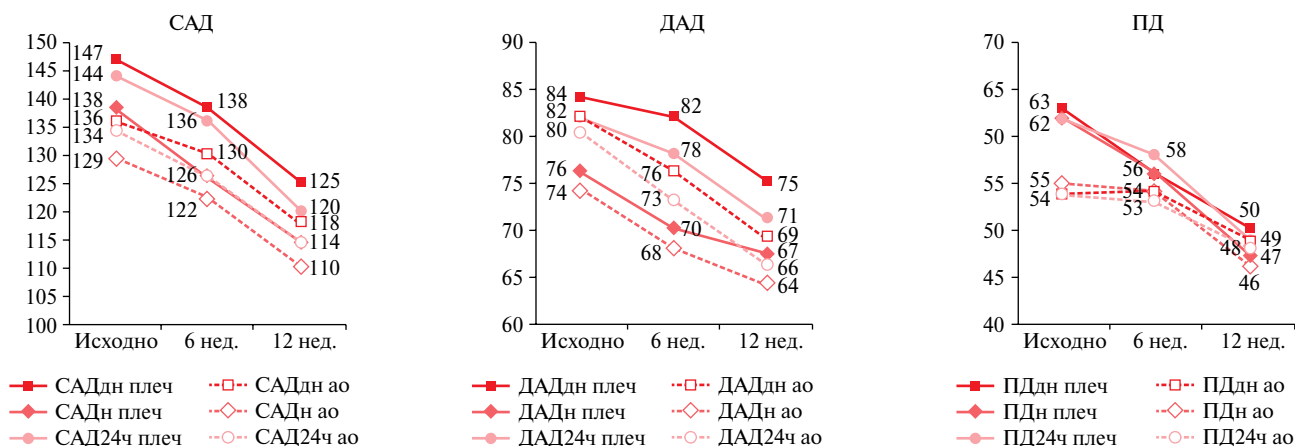


Рис. 1. Динамика показателей периферического и центрального дневного, ночного и среднесуточного АД и ПД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом*.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями для всех показателей при сравнении по Вилкоксоу, ДАД — диастолическое артериальное давление, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, АД дн — среднее дневное АД, АД н — среднее ночное АД, АД24ч — среднесуточное АД.

АД и ПД уже 6 нед. терапии (таблица 2). Достижение целевого клинического АД на 6 нед. отмечено у 19 (63%) пациентов.

Увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг/сут. на 6 нед. потребовалось 11 (37%) пациентам. Через 12 нед. терапии 25 (83%) пациентов достигли целевого периферического АД <140/85 мм рт.ст. У 5 оставшихся пациентов отмечалось значительное снижение периферического АД по сравнению с исходным уровнем (таблица 3). Таким образом, к 12 нед. терапии 63% пациента достигли целевого АД на дозе азилсартана медоксомила 40 мг/сут., 20% — на дозе 80 мг/сут., а 17% не достигли целевого АД.

Группа пациентов, достигших целевого АД на фоне назначения 40 мг/сут. азилсартана, и группа, потребовавшая увеличения дозы препарата, были сопоставимы по всем клиническим и демографическим параметрам. Не выявлено достоверных различий между группой достижения и недостижения целевого АД к 12 нед. терапии.

Изменение параметров суточного профиля АД. У всех пациентов отмечалось достоверное снижение показателей периферического и центрального АД

($p < 0,05$ для всех приведенных различий) уже к 6 нед.; к 12 нед. у большинства пациентов было достигнуто целевое дневное, ночное и среднесуточное АД. Соответственно, отмечалось достоверное снижение периферического и центрального ПД (рисунок 1).

Таким образом, назначение азилсартана медоксомила привело к снижению среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт.ст., центрального — на 18/13 мм рт.ст. Для среднего ночного АД аналогичные изменения составили 24/9 мм рт.ст. и 19/10 мм рт.ст.; для среднесуточного — 24/11 мм рт.ст. и 20/14 мм рт.ст., соответственно.

Нормализация дневного АД (<135/85 мм рт.ст.) отмечена у 27 (90%) пациентов, ночного АД (<120/70 мм рт.ст.) — у 22 (73%), среднесуточного АД (<130/80 мм рт.ст.) — у 28 (93%) пациентов [5-6]. Назначение азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению дневной и ночной вариабельности периферического САД. Отмечалась тенденция к повышению СИ (таблица 4).

Улучшение параметров суточного мониторингирования АД (СМАД) привело к нормализации СИ САД и ДАД у ряда пациентов: доля дипперов увели-

Таблица 4

Динамика вариабельности периферического САД
и СИ САД и ДАД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом (n=30)

Параметр	Исходно	6 нед.	12 нед.
Вар САД дн, мм рт.ст., M±SD	15±4	13±2	10±3*
Вар САД ноч, мм рт.ст., M±SD	11±3	10±4	8±2*
СИ САД, %, Me (IQR)	5,7 (2,4;12)	7,0 (4,3;12,5)	9,2 (5,4;11,3)
СИ ДАД, %, Me (IQR)	10,1 (8,2;16,2)	10,8 (8,7;15,9)	12,5 (7,1;15,4)

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, Вар САД дн — вариабельность дневного САД, Вар САД ноч — вариабельность ночного САД, M — среднее значение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Таблица 5

Динамика показателей артериальной
ригидности на фоне назначения
азилсартана медоксомила

Параметр	Исходно	12 нед.
СРПВ, м/с, M±SD	10,2±2,3	9,5±2,2*
ПД ао, M±SD	60±10	48±8*
ИА@75 уд./мин, %, M±SD	24,6±8,6	13±7,0*
Изменение амплификации ПД, %, M±SD	128,7±5,4	137,2±6

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, ИА@75 уд./мин — индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд./мин, M — среднее значение.

Таблица 6

Влияние азилсартана медоксомила
на функцию почек и метаболические параметры

Параметр	Исходно	12 нед.
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	93,2±8,3	91,7±9,7
СКФ _{СКД} EPI, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	67,9±15,5	67,2±14
Калий, ммоль/л, M±SD	4,8±1,2	4,6±0,9
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	8,5±2,8	7,2±1,0
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,1±1,8	5,0±1,6
ЛНП, ммоль/л, M±SD	2,9±1,3	3,0±1,2
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,6±0,9	1,5±0,8

Примечание: ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, M — среднее значение.

чилась с 27% до 40%, доля найт-пикеров снизилась с 20% до 0%, доля нон-дипперов возросла с 53% до 60%. В целом улучшение СИ САД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом зарегистрировано более чем в половине случаев (53%).

Таким образом замена используемого блокатора РААС на азилсартан медоксомил 40 и 80 мг/сут. у пациентов с АГ+СД-2 приводила к достоверному снижению как клинического, так и суточного периферического и центрального АД и ПД и сопровождалась достижением целевого АД у большинства больных и нормализацией СИ САД в 53% случаев.

Изменение параметров артериальной ригидности.

Исходно нормальные значения артериальной ригидности — СРПВ <10 м/с; центральное ПД

<50 мм рт.ст. [5-6, 15] зарегистрированы у 40% и 48% пациентов, соответственно. Назначение азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению СРПВ, центрального ПД и индекса аугментации (таблица 5). К окончанию наблюдения нормальная СРПВ выявлена у 67% пациентов, нормальное центральное ПД — у 93% пациентов. При этом достоверных изменений амплификации ПД выявлено не было. Исходная амплификация ПД составила 128,7±5,4%, конечная — 137,2±6%), что объясняется пропорциональным снижением периферического и центрального АД на фоне лечения.

Безопасность и переносимость терапии азилсартаном медоксомилом. Назначение азилсартана медоксомила в дозе 40 мг/сут. хорошо переносилось пациентами. Нежелательные явления (НЯ) не были зарегистрированы ни у одного пациента. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность, не оказывая существенного влияния на уровень липидов и гликемии натощак, что подтверждает безопасность его назначения пациентам с СД. Также за время наблюдения не было зарегистрировано электролитных нарушений и значимых изменений функции почек (таблица 6).

Обсуждение

Сочетание СД+АГ автоматически переводит пациента в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска [5], в связи с чем одной из основных стратегий профилактики является достижение целевого АД. Анализ исследования ON-TARGET показал, что СД — один из важнейших факторов, препятствующих достижению целевого АД — ОР 0,68, 95% ДИ 0,65-0,72 для целевого АД <140/90 мм рт.ст. и ОР 0,70, 95% ДИ 0,66-0,74 для целевого АД <130/80 мм рт.ст. [16]. Необходимость повышения эффективности АГТ у пациентов с СД приводит к разработке новых более мощных препаратов, в первую очередь в группе БРА; в числе последних — относительно недавно зарегистрированный азилсартан медоксомил. Ряд исследований продемонстрировал и его превосходство над некоторыми другими представителями класса как по антигипертензивной эффективности, так и по переносимости, близкой к плацебо [11-12, 17-20].



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, кандесартан, олмесартан.

**Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан и олмесартан^{2,3}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.

3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.

4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

5. Rakugi H., et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552–8.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжёлые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжёлой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



В данном исследовании анализировалась эффективность 12-недельной терапии азилсартаном медоксомилом в отношении суточного профиля периферического и центрального АД и артериальной ригидности у пациентов с СД-2, не достигших целевого АД на фоне двухкомпонентной АГТ, в состав которой входил иАПФ или БРА. Замена блокатора РААС на азилсартан медоксомил привела к значительному снижению клинического АД и достижению его целевого значения у большинства пациентов. Столь выраженная антигипертензивная эффективность препарата объясняется более прочной связью с рецепторами к ангиотензину II и медленной скоростью диссоциации от этих рецепторов [12, 21]. В исследовании препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении суточного профиля и периферического, и центрального АД, что выразилось в стойком значительном снижении дневного и ночного АД и ПД. В работе [20] снижение суточного САД на фоне назначения азилсартана медоксомила в дозе 40 мг/сут. составило 13,5 мм рт.ст., а в дозе 80 мг/сут. — 14,6 мм рт.ст., в другой работе через 12 нед. лечения препаратом в дозе 40 мг/сут. среднее снижение дневного САД составило 12,3 мм рт.ст., ночного САД — 10,9 мм рт.ст. [22]. В настоящем исследовании азилсартан медоксомил назначали после короткого “отмывочного” периода, чем можно объяснить более значительное снижение АД. Нельзя исключить вклад возможного повышения приверженности терапии после включения пациентов в исследование.

Снижение 24-часовой вариабельности АД на фоне назначения азилсартана медоксомила свидетельствует о стабильном антигипертензивном эффекте препарата в течение сут., который может способствовать более выраженной органопroteкции, что особенно важно для пациентов с АГ+СД, относящихся к категории очень высокого риска ССО. Полученные результаты соотносятся с данными других аналогичных исследований, показавших более высокую эффективность препарата в отношении параметров СМАД по сравнению с валсартаном [18, 23] и рамиприлом [17]. Схожие результаты продемонстрированы в работах российских ученых [22]. Благоприятное влияние азилсартана медоксомила на ночное АД выразилось в увеличении количества пациентов с достаточным снижением АД в ночное время (дипперов), что обеспечивает дополнительную защиту органов-мишеней в ночное время.

Литература

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 72011; 94: 311-21.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4-11.

Важным выводом работы является демонстрация благоприятных эффектов азилсартана медоксомила в отношении артериальной ригидности: препарат значимо снижал СРПВ, индекс аугментации и центральное ПД. Аналогичные эффекты азилсартана были продемонстрированы в работе [23]. Снижение артериальной ригидности можно было бы связать с приемом статинов (40% пациентов). Однако, препараты принимались пациентами длительно, доза их за время исследования не менялась, первичное назначение статинов за время исследования не проводилось. Значимых различий по параметрам ригидности в зависимости от приема статинов получено не было. Таким образом, снижение параметров артериальной ригидности, вероятно, было обусловлено назначением азилсартана медоксомила, что может свидетельствовать о его вазопротективных свойствах. Для оценки влияния препарата на прогноз необходимы проспективные долгосрочные исследования.

Работа продемонстрировала метаболическую нейтральность азилсартана медоксомила в отношении показателей липидного и углеводного обмена, что особенно важно для пациентов с СД-2. Это в целом соотносится с данными, полученными в других исследованиях: некоторые из них демонстрировали метаболическую нейтральность препарата, некоторые — улучшение показателей углеводного обмена и снижение инсулинорезистентности [24].

Основными ограничениями исследования являются отсутствие контрольной группы, малая выборка и относительно короткий период наблюдения.

Заключение

Замена блокатора РААС на азилсартан медоксомил 40 мг/сут. с возможной титрацией до 80 мг/сут. у пациентов с АГ+СД-2, получающих двухкомпонентную АГТ, приводит к достижению целевого клинического АД в 83% случаев, нормализации показателей суточного профиля периферического и центрального АД и улучшению параметров артериальной ригидности у большинства больных. Терапия азилсартаном медоксомилом хорошо переносится и обладает метаболической нейтральностью, что позволяет рекомендовать назначение препарата пациентам с АГ+СД-2, не достигшим целевого АД <140/85 мм рт.ст. на фоне комбинированной терапии блокатором РААС и препаратом другого класса.

Russian (Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).

3. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav>

4. Rydén L, Grant P, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34: 3035-87.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34(28): 2159-219.
6. Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5-26. Russian. (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
7. ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001; 19: S21-8.
8. Cummings DM, Doherty L, Howards G, et al. Blood pressure control in diabetes: temporal progress yet persistent racial disparities: national results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Diabetes Care. 2010 Apr; 33(4): 798-803.
9. Izzo R, de Simone G, Chinali M, et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. Diabetes Care. 2009 May; 32(5): 845-50.
10. Choma N, Griffin M, Kaltenbach L, et al. Blood pressure control among patients with hypertension and newly diagnosed diabetes. Diabet Med. 2012; 29(9): 1126-33.
11. Kurtz TW, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 133-43.
12. Kobalava ZD, Villevalde SV. Azilsartan medoxomil: new horizons in the treatment of arterial hypertension. Pharmacological properties. Kardiologiya 2014; 12: 57-62. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В. Азилсартана медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. Фармакологические свойства. Кардиология 2014; 12: 57-62).
13. Nedogoda SV. Azilsartan: Whether it Will Expand Treatment Options for Arterial Hypertension? Kardiologiya. 2015; 55(4): 97-100. Russian (Недогода С. В. Азилсартан: расширит ли он возможности лечения артериальной гипертензии? Кардиология 2015; 55(4): 97-100).
14. Kuharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, et al. on behalf of experts. Guidelines of Russian Cardiology Society, National Society of Atherosclerosis, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnosis and treatment of impairment of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis 2012; 8(2): 63-94. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В., и др. Рекомендации Российского кардиологического общества, Национального Общества по изучению Атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Атеросклероз 2012; 8(2): 63-94).
15. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse outcome: the Strong Heart Study. J Av Coll Cardiol 2009; 54: 1730-4.
16. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011; 124: 1727-36.
17. Bonner G, Bakris GL, 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: 479-86.
18. Sica D, White WB, Weber MA, 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(7): 467-72.
19. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57(3): 413-20.
20. 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.
21. 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.
22. Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, et al. Chronotherapeutic aspects of the efficacy of combination treatment with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Kardiologiya 2016; 10: 35-40. Russian (Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Сиротенко Д. В. и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Кардиология 2016; 10: 35-40).
23. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J Hypertens 2016; 34(4): 788-97.
24. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. Front Pharmacol. 2016 Aug 3; 7: 235.