



В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон

Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т.

В статье проведен анализ данных клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности комбинированного гипотензивного препарата азилсартана медоксомил/хлорталидон и его компонентов. По данным анализируемых источников как отдельные его компоненты, так и их комбинация доказали свою эффективность и безопасность у больных с артериальной гипертензией, в т.ч. с коморбидной патологией. Азилсартана медоксомил продемонстрировал большую эффективность при сопоставимой безопасности в плане снижения артериального давления, как офисного, так и амбулаторного, по сравнению с кандесартаном, валсартаном, олмесартаном. Хлорталидон показал большую гипотензивную эффективность в сравнении с гидрохлоротиазидом и доказал свой протективный эффект в плане снижения сердечно-сосудистого риска. Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон, в свою очередь, доказала свою безопасность и большую гипотензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид, так и азилсартана медоксомил/гидрохлоротиазид.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, азилсартана медоксомил, хлорталидон.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм", но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Смирнова М.Д.* — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

ORCID: 0000-0001-6515-3882, Фофанова Т.В. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Агеев Ф.Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Naliya1@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Олм+ГХТ — олмесартан + гидрохлоротиазид, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХЛТ — хлорталидон.

Рукопись получена 25.10.2024

Рецензия получена 20.11.2024

Принята к публикации 29.11.2024



Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. В поисках оптимальной антигипертензивной комбинации. Фокус на азилсартана медоксомил/хлорталидон. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6190. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6190. EDN ETEEFS

Looking for an optimal antihypertensive combination. Focus on azilsartan medoxomil/chlorthalidone

Smirnova M. D., Fofanova T. V., Ageyev F. T.

The article analyzes data from clinical studies on the efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination and its components. According to the analyzed sources, both individual components and their combination have proven their efficacy and safety in patients with hypertension, including those with comorbid pathology. Azilsartan medoxomil demonstrated greater efficacy with comparable safety in terms of lowering blood pressure, both office and ambulatory, compared to candesartan, valsartan, olmesartan. Chlorthalidone showed greater hypotensive efficacy compared to hydrochlorothiazide and proved its protective effect in cardiovascular risk reduction. The combination of azilsartan medoxomil/chlorthalidone, in turn, has proven its safety and greater hypotensive efficacy compared to both the combination of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and azilsartan medoxomil/hydrochlorothiazide.

Keywords: antihypertensive therapy, azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm, but this did not affect the results of the systematic review and the authors' opinion. The authors' opinion may not coincide with the opinion of the company.

Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia.

Smirnova M. D.* ORCID: 0000-0001-6515-3882, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Ageyev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Corresponding author:

Naliya1@yandex.ru

Received: 25.10.2024 **Revision Received:** 20.11.2024 **Accepted:** 29.11.2024

For citation: Smirnova M. D., Fofanova T. V., Ageyev F. T. Looking for an optimal antihypertensive combination. Focus on azilsartan medoxomil/chlorthalidone. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6190. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6190. EDN ETEEFS

Новые Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2024г [1] предписывают достижение уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст., а оптимально, при хорошей пере-

носимости — <130/80 мм рт.ст. для всех пациентов моложе 65 лет. В качестве целевых значений систолического АД (САД) у лиц с повышенным АД и хронической болезнью почек экспертами Kidney Disease:

Ключевые моменты

- Азилсартан оказывает более сильное антигипертензивное действие, чем другие блокаторы рецепторов к ангиотензину II, в т.ч. у коморбидных больных. Имеются экспериментальные доказательства плеiotропного эффекта азилсартана.
- Данные, позволившие низким дозам диуретиков занять место антигипертензивного препарата первой линии, главным образом, получены в рандомизированных клинических исследованиях с использованием именно хлорталидона.
- Хлорталидон показал большую антигипертензивную эффективность в сравнении с гидрохлортиазидом.
- Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон доказала свою большую антигипертензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомил/гидрохлортиазид, так и азилсартана медоксомил/гидрохлортиазид.

Key messages

- Azilsartan has a stronger antihypertensive effect than other angiotensin II receptor blockers, including in comorbid patients. There is experimental evidence of pleiotropic effects of azilsartan.
- The data that allowed low diuretic doses taking the place of first-line antihypertensive drugs were mainly obtained in randomized clinical trials using chlorthalidone.
- Chlorthalidone showed greater antihypertensive efficacy compared to hydrochlorothiazide.
- Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination proved its greater antihypertensive efficacy compared to both the combination of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and azilsartan medoxomil/hydrochlorothiazide.

Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 предложен уровень <120 мм рт.ст. [2]. Снижение АД на каждый дополнительный 1 мм рт.ст. улучшает не только прогноз больного артериальной гипертензией (АГ), но и, что не менее важно, качество его жизни. Так, в исследовании Arija V, et al. [3] при снижении САД (-8,7 мм рт.ст.) не только уменьшался риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно росли такие важные показатели качества жизни по шкале HRQoL, как физическая активность, жизнеспособность, отсутствие болевого синдрома, общее состояние здоровья. По данным проспективного рандомизированного исследования CHIEF [4], включавшего почти 10 тыс. пациентов, на фоне оптимальной антигипертензивной терапии наблюдались значительные улучшения показателей уровня качества жизни с тенденцией к дальнейшему росту этих показателей с течением времени. Более того, многофакторный анализ показал, что степень снижения САД или диастолического АД (ДАД) независимо связана с увеличением показателя качества жизни по использованным шкалам.

Таким образом, цели становятся все амбициознее, снижать АД требуется все интенсивнее, а значит, нам все важнее "мощность" используемого препарата. Сейчас у нас в арсенале 4 основные комбинации антигипертензивных препаратов, с которых нам рекомендовано стартовать (рис. 1). Одна из самых заслуженно популярных — комбинация блокаторов ре-

цепторов к ангиотензину II (БРА) и малых доз тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Однако препараты, относящиеся к этим группам, не идентичны ни по своей гипотензивной эффективности, ни по плеiotропности эффекта, ни по доказательной базе.

БРА: особенности азилсартана медоксомила

Главное преимущество БРА, обеспечивающее им первое место по удержанию пациентов на терапии, это — благоприятный спектр побочных эффектов, сопоставимых с побочными эффектами плацебо, и простота приема [5]. Сартаны снижают АД как минимум так же эффективно, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые чаще дают побочные эффекты [5]. В настоящее время эта группа препаратов представлена 8 молекулами, которые, обладая общими свойствами ("класс-эффектами"), не равны по силе гипотензивного воздействия. В метаанализе, опубликованном в 2021г Whang JG, et al. [6], сравнивались 7 БРА (азилсартана медоксомил, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, кандесартан и лозартан). Первое место по степени снижения АД, как офисного, так и амбулаторного, занял азилсартана медоксомил. Так, разница офисного САД/ДАД по сравнению с валсартаном 80 мг для азилсартана медоксомил 80 и 40 мг, соответственно, составила -9,9/-7,2 и -8,2/-6,0 мм рт.ст. Для амбулаторного САД/ДАД разница составила -9,2/-5,4 и -8,8/-5,3 мм рт.ст., соответственно.

Следует напомнить, что азилсартана медоксомил является модифицированной версией кандесартана. Азилсартан, в отличие от кандесартана, имеет уникальный фрагмент, 5-оксо-1,2,4-оксадиазол, вместо тетразольного кольца. Хотя азилсартан и кандесар-

Стандартное лечение АГ I-II стадий

ЦЕЛЬ:

<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.
Каждый шаг терапии 2-4 нед., достижение целевого АД за 3 мес.

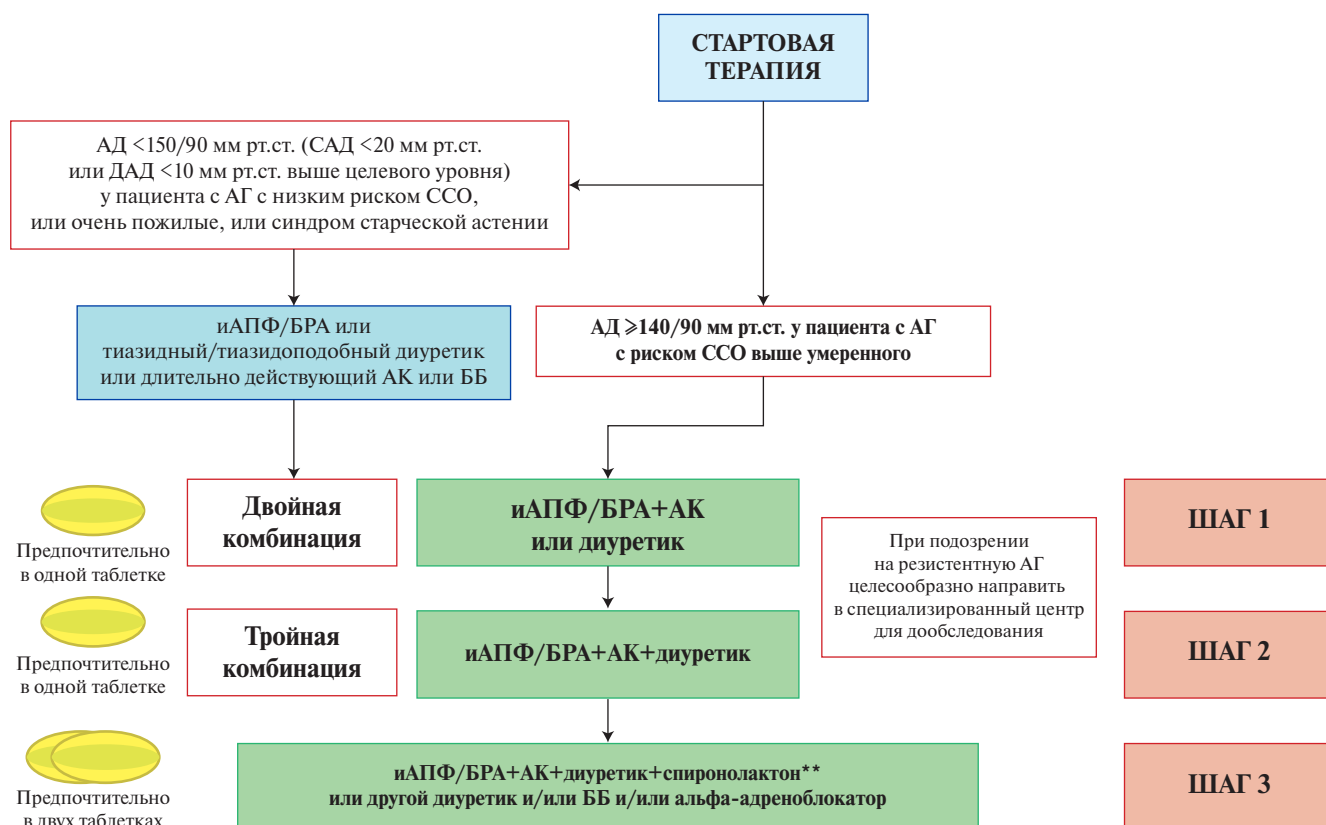


Рис. 1. Стандартное лечение АГ 1-2 стадий [1].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

тан взаимодействуют с одними и теми же участками в рецепторе АТ(1) (Tyr(113), Lys(199) и Gln(257)), водородная связь между оксадиазолом азилсартана и Gln(257) сильнее, чем между тетразолом кандесартана и Gln(257) [7]. Таким образом, азилсартан обладает уникальным свойством связываться с АТ(1) рецептором благодаря своему 5-оксо-1,2,4-оксадиазольному фрагменту и вызывает более сильный обратный агонизм. Это свойство азилсартана может лежать в основе его более высокой эффективности в снижении АД, по сравнению с кандесартаном и другими БРА [7].

Более высокая эффективность азилсартана медоксомила, по сравнению с кандесартаном, была подтверждена в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [8] с участием 622 больных АГ 1-2 степени, которые были рандомизированы на группы приема 20 мг азилсартана медоксомила или 8 мг кандесартана в течение 8 нед. Затем

в течение следующих 8 нед. дозы постепенно увеличивали до 40 или 12 мг, соответственно. Снижение САД при офисном измерении на 16 нед. составило -21,8 мм рт.ст. в группе азилсартана и -17,5 мм рт.ст. в группе кандесартана ($p < 0,0001$), снижение ДАД составило -12,4 мм рт.ст. и -9,8 мм рт.ст., соответственно. Переносимость терапии была одинаково хорошей в обеих группах. В исследование Rakugi H, et al. (2012) [9] было включено 636 больных АГ 1-2 ст., оценка эффективности 14-нед. терапии азилсартаном либо кандесартаном проводилась с использованием суточного мониторинга АД (СМАД). Отмечено значительное снижение ночного и предутреннего АД в группе азилсартана по сравнению с кандесартаном. Еще одно РКИ, проведенное в Японии, также подтвердило большую эффективность азилсартана по сравнению с кандесартаном при равной безопасности. Результаты исследования подтвердили, что прием азилсартана 1 раз в день обеспечивает устойчивый 24-ч антиги-

пертензивный эффект, более выраженный, чем при приеме кандесартана в эквивалентной дозе [10].

Интересны результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с участием 1555 больных эссенциальной АГ [11]. Сравнивался гипотензивный эффект азилсартана медоксомила в одной из пяти доз (2,5; 5; 10; 20 или 40 мг), еще одного препарата, претендующего на звание самого эффективного в плане антигипертензивного воздействия — олмесартана в дозе 20 мг и плацебо. Через 8 нед. все группы азилсартана медоксомила, за исключением 2,5 мг, продемонстрировали свой антигипертензивный эффект, по сравнению с плацебо по данным и офисного измерения, и СМАД. Азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, по данным СМАД, превзошел олмесартан. В другом крупном исследовании [12] азилсартана медоксомил 40 мг не уступал по степени снижения АД олмесартану 40 мг.

При сравнении эффективности азилсартана медоксомила в дозах 40 или 80 мг в сут. и валсартана 320 мг/сут. в многоцентровом РКИ (964 больных АГ, 24 нед.), азилсартана медоксомил продемонстрировал эффективность выше, чем валсартан, и сильнее снижал среднесуточное САД ($-14,9$ и $-15,3$ мм рт.ст. vs $-11,3$ мм рт.ст.; $p < 0,001$). В то же время отмечалось более частое повышение креатинина в сыворотке крови при применении азилсартана медоксомила, впрочем, обратимое. Другие параметры безопасности и переносимости были одинаковы во всех трех группах [13].

В РКИ с участием 3821 пациента с АГ и предиабетом или сахарным диабетом 2 типа сравнивалось антигипертензивное воздействие азилсартана медоксомила (40 и 80 мг), олмесартана (40 мг), валсартана (320 мг) и плацебо [14]. Наибольшую эффективность по данным офисного измерения АД и СМАД продемонстрировал азилсартана медоксомил в дозировке 80 мг. Подтвержден был и плеiotропный эффект азилсартана медоксомила, который, являясь частичным агонистом рецепторов PPAR γ , благотворно влияет на углеводный и жировой обмен. В группе азилсартана медоксомила 80 мг у пациентов с предиабетом отмечено снижение уровня свободного инсулина и индекса чувствительности к нему по сравнению с больными, принимавшими олмесартан. У больных сахарным диабетом 2 типа в группе азилсартана медоксомила отмечалось умеренное, но статистически значимое уменьшение концентрации глюкозы натощак по сравнению с группой олмесартана и плацебо, что также сопровождалось тенденцией к увеличению чувствительности тканей к инсулину по индексу НОМА. Также в группе азилсартана медоксомила снижение скорости клубочковой фильтрации было значимо меньше по сравнению с группой олмесартана.

Очень важные данные были опубликованы Kusumata T, et al. в 2014г. Они касаются возможности

использования азилсартана медоксомила у очень тяжелого контингента пациентов — с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [15]. В это исследование были включены 17 пациентов с АГ, получавших БРА, за исключением азилсартана медоксомила, более 6 мес. После перехода на азилсартана медоксомил наблюдалось значительное снижение уровня норадреналина в сыворотке крови, а также индекса массы миокарда левого желудочка ($с\ 550,1 \pm 282,9$ пг/мл до $351,7 \pm 152,3$ пг/мл, $P = 0,002$; $с\ 117,0 \pm 26,4$ г/м² (2) до $111,3 \pm 23,9$ г/м² (2), $P = 0,01$, соответственно). Азилсартана медоксомил оказывал значительно более сильное гипотензивное действие, чем другие БРА. Таким образом, переход на азилсартана медоксомил может улучшить прогноз у пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы работы предполагают, что сильный антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила обусловлен сочетанием эффекта основного класса БРА и более сильного подавления симпатической нервной системы.

В ряде экспериментальных работ получены указания на возможности еще ряда компонентов плеiotропного эффекта препарата. Так, возможно, азилсартан способен ослаблять окислительное повреждение эндотелиальных клеток посредством регуляции функции митохондрий и воспалительных реакций. Liu H, et al. (2016) [16] обнаружили, что лечение азилсартана медоксомилом подавляло окислительное повреждение эндотелиальных клеток головного мозга мышей, вызванное трет-бутилгидропероксидом (t-BHP), за счет повышения жизнеспособности клеток, снижения высвобождения лактатдегидрогеназы и ингибирования клеточного апоптоза [16]. Азилсартан значительно подавлял образование активных форм кислорода и перекисное окисление липидов, но не оказывал влияния на антиоксидантную систему. Liu H, et al. (2016) также обнаружили сохранение функции митохондрий после лечения азилсартана медоксомилом, о чем свидетельствует увеличение емкости митохондриальных мембран [16]. В другой работе [17] были получены данные, что лечение азилсартана медоксомилом предотвращало индуцированную конечными продуктами гликации воспалительную реакцию в хрящевой ткани при остеоартрите. Изучается также возможность нейропротекторного действия азилсартана в отношении глобального повреждения головного мозга, вызванного ишемией головного мозга у крыс [18]. Азилсартан сохранял поведенческие функции, снижал окислительный стресс, уменьшал апоптоз, нейровоспаление, зону инфаркта и восстанавливал гистологические изменения. Кроме того, азилсартан был способен защищать активность митохондриальных комплексов и в сочетании с переносчиком электронов коферментом Q10 значительно сохранял дыхательную функцию митохондрий, стимулируя окислительное фосфорилирование.

У В Е Р Е Н Н О Е превосходство*



ПРЕВОСХОДСТВО В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁶
над другими препаратами*



СТАБИЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АД
в течение 24 часов^{7,8}



СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ АГ**
Минздрава РФ^{9,10}

ИНСТРУКЦИЯ*

Эдарби®



Эдарби® Кло



*Азилсартана медоксомил (Эдарби®) превосходит в снижении АД другие сартаны по результатам сетевого мета-анализа (валсартан, олмесартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан и кандесартан)¹, а также некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно рамиприл) по результатам регистрового исследования². Азилсартана медоксомил + хлорталидон (Эдарби® Кло) превосходит в снижении АД другие препараты по результатам прямых сравнительных исследований (олмесартан медоксомил + гидрохлортиазид, ирбесартан + гидрохлортиазид, азилсартана медоксомил + гидрохлортиазид, периндоприла аргинин + индапамид)³⁻⁶. **Азилсартана медоксомил и хлорталидон включены в Стандарты медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии⁹, азилсартана медоксомил включен в Стандарты медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа Минздрава РФ¹⁰. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

1. Wang J.G, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 May;23(5):901-914. 2. Gitt A.K. BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:56. 3. Bakris G.L, et al. Am J Med. 2012 Dec;125(12):1229.e1-1229.e10. 4. Cushman WC, et al. Hypertension. 2012 Aug;60(2):310-8. 5. Драгунов Д. О., с соавт. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):307-318. 6. Васюк Ю. А., с соавт. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):14-21. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® (азилсартана медоксомил). ЛП-002359 от 03.02.2014 (переоформлено 14.05.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=3345ffde-2b59-43c5-b132-1fd0e4bc7f0c (дата обращения: 16.10.2024). 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эдарби® Кло (азилсартана медоксомил + хлорталидон). ЛП-002941 от 02.04.2015 (переоформлено 26.09.2024). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=2797840a-3102-4612-bcde-4b5f341b7000 (дата обращения: 16.10.2024). 9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2020 г. N 1193н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии". 10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 октября 2020 г. N 1054н "Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 2 типа".

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

АО «Нижфарм», 603105, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. nizhpharm.ru. Дата выпуска материала: ноябрь 2024. POS-20250721-1059.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики — один из вариантов препаратов первого ряда для применения в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наравне с блокаторами кальциевых каналов (БКК). Тиазидный диуретик гидрохлоротиазид (ГХТ) и тиазидоподобный диуретик хлорталидон (ХЛТ) имеют "равные права" и представляются взаимозаменяемыми, однако на самом деле они имеют значительные фармакокинетические и фармакодинамические различия. Во-первых, 1 мг ХЛТ в 1,5-2,0 раза эффективнее, чем 1 мг ГХТ. Во-вторых, он имеет значительно более длительный период полувыведения (45-60 ч vs 8-15 ч) и продолжительность действия (48-72 ч vs 16-24 ч) при длительном приеме. ХЛТ обычно приводит к несколько большему снижению САД и уровня калия, чем ГХТ. Анализ эквивалентности был выполнен для клинически рекомендованных низких доз в диапазоне 12,5-25 мг [19-21].

Проведен метаанализ для сравнения зависимости "доза-эффект" для трех диуретиков, ГХТ, ХЛТ и бендрофлуметиазида в плане их воздействия на АД, а также концентрацию калия и мочевой кислоты в сыворотке крови. Анализируемые исследования включали в общей сложности 4683 пациента в более чем 53 группах сравнения. В 26 исследованиях изучался ГХТ, в 3 — ХЛТ и в 1 — бендрофлуметиазид. По силе влияния на САД препараты расположились следующим образом: бендрофлуметиазид > ГХТ > ХЛТ. Расчетная доза каждого препарата, которая, по прогнозам, должна снизить САД на 10 мм рт.ст., составила 1,4, 8,6 и 26,4 мг, соответственно. Показатели эффективности для ДАД, сывороточного калия и мочевой кислоты были аналогичны [21]. В крупном ретроспективном когортном исследовании (126808 человек, 5 лет наблюдения) устойчивое или достаточное снижение АД чаще наблюдалось в группе ХЛТ по сравнению с ГХТ (72,0 и 62%, соответственно, $p < 0,001$) [22]. Еще в одном 6-нед. исследовании с прямым сравнением тиазидных диуретиков у пожилых больных снижение среднесуточного и амбулаторного САД чаще наблюдалось в группе ХЛТ (12,5-25 мг/сут.) по сравнению с ГХТ (25-50 мг/сут.): -12,4 vs -7 мм рт.ст. при $p = 0,054$ [23].

Таким образом, мы можем ожидать от ХЛТ большего гипотензивного эффекта, однако риск развития таких побочных эффектов, как гипокалиемия и гиперурикемия тоже будет потенциально большим. Следовательно, в ходе терапии понадобится более тщательный контроль этих параметров.

Очевидно, что снижение цифр АД — это не самоцель. Наша задача — максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Данные, позволившие низким дозам диуретиков занять место в антигипертензивной терапии первой линии, глав-

ным образом, получены в РКИ с использованием именно ХЛТ и (в меньшей степени) индапамида. Коротко приведем здесь результаты самых значимых исследований.

Двойное слепое РКИ ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [24] было проведено с целью сравнения эффективности БКК (амлодипин), иАПФ (лизиноприл), альфа-адреноблокаторов (доксазозин) и тиазидного диуретика ХЛТ. В группе ХЛТ уровень снижения САД через 5 лет наблюдения оказался больше, чем в группе лизиноприла (на 2 мм рт.ст., $p < 0,001$) и амлодипина (на 0,8 мм рт.ст., $p = 0,03$). Снижение ДАД в группах ХЛТ и лизиноприла через 5 лет было сопоставимо, а в группе амлодипина было больше на 0,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Между тремя группами (ХЛТ, БКК и иАПФ) не было различий ни по первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни сердца + нефатальный инфаркт миокарда), ни по общей смертности. Однако в группе ХЛТ был ниже риск развития хронической сердечной недостаточности: на 38% по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% — по сравнению с группой, получавшей иАПФ [24]. В РКИ SHEP [25] сравнивался ХЛТ 12,5-25 мг vs плацебо. Относительный риск нефатального и смертельного инсульта в группе ХЛТ снижался на 64% ($p = 0,0003$).

В ретроспективном когортном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) проводилось прямое сравнение ХЛТ и ГХТ в плане предотвращения ССО [26]. В исследовании приняли участие 12866 мужчин от 35 до 57 лет с высоким риском ССО. Средняя продолжительность наблюдения составила 6 лет. В результате исследования было установлено, что ХЛТ обеспечивал снижение риска ССО на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал: 0,88-0,92; $p = 0,0018$) по сравнению с ГХТ. Как конечные точки в этом исследовании рассматривались сердечно-сосудистая смертность, общая смертность и смерть от ишемической болезни сердца + нефатальный инфаркт миокарда.

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение >4 лет сравнивалась антигипертензивная эффективность и безопасность пяти препаратов: амлодипина 5-10 мг, эналаприла 5 мг, ХЛТ 15 мг, ацебутолола 400 мг, доксазозина 1 мг и плацебо [27]. Наибольшее снижение САД было в группе ХЛТ. Кроме того, ХЛТ сильнее снижал массу миокарда левого желудочка, чем другие изучаемые препараты в используемых в этом исследовании дозах.

Превосходство ХЛТ перед ГХТ в плане предотвращения ССО подтвердил также ряд метаанализов [28, 29].

Мы рассмотрели исследования, подтверждающие высокую антигипертензивную эффективность азил-

сартана медоксомила и ХЛТ. Их фиксированная комбинация представляется теоретически обоснованной. Но не только теоретически. В доступной литературе мы нашли целый ряд исследований, доказывающих ее более высокую эффективность в сравнении с ближайшими аналогами. С каким из диуретиков выгоднее комбинировать азилсартана медоксомил? Есть исследование, отвечающее на этот вопрос [30]. В этом исследовании проводится прямое сравнение ХЛТ и ГХТ в комбинации с азилсартана медоксомилом. В двойном слепом РКИ участвовали 609 больных АГ 2 ст. После 2 нед. монотерапии азилсартаном 40 мг все участники получали 12,5 мг диуретика в течение 4 нед. и 25 мг в течение еще 4 нед.), если им не удавалось достичь целевого уровня АД. Целевое АД определялось как офисное АД <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. у участников с диабетом или хроническими заболеваниями почек. Средний возраст участников составил 56,4 года, а среднее исходное АД 164,6/95,4 мм рт.ст. На 6-й нед. большее снижение САД было достигнуто при приеме комбинации азилсартана медоксомила с ХЛТ (-35,1 мм рт.ст.), по сравнению с комбинацией с ГХТ (-29,5 мм рт.ст.) ($p<0,001$). Процент участников, достигших целевого АД на 6-й нед., был выше при применении комбинации с ХЛТ, чем с ГХТ (64,1% vs 45,9%, $P<0,001$). Случаи прекращения приема препарата из-за побочных эффектов статистически значимо не различались между группами (9,3% vs 7,3%, $P=0,38$), гипокалиемия в обеих группах была редкостью. Таким образом, азилсартана медоксомил в сочетании с ХЛТ обеспечивает лучшее снижение АД и более высокую вероятность достижения контроля АД, чем в сочетании с ГХТ при равном профиле безопасности.

Интересна серия исследований, сравнивающих эффективность и безопасность комбинации азилсартана медоксомила + ХЛТ с комбинацией другого БРА с выраженным антигипертензивным эффектом, олмесартана, с ГХТ (Олм+ГХТ). Так, в 12-нед. рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с АГ 2 ст. азилсартана медоксомил + ХЛТ (40/25 мг) показал большую антигипертензивную эффективность по сравнению с максимальной дозой Олм+ГХТ (40/25 мг), (САД -42,5 мм рт.ст. vs -37,1 мм рт.ст.; $p<0,001$) [31]. В следующем РКИ [32] оценивалась долгосрочная (52 нед.) безопасность, переносимость и эффективность азилсартана медоксомила + ХЛТ по сравнению с Олм+ГХТ с использованием подхода титрования до целевого у пациентов с эссенциальной АГ. В исследовании участвовали 1423 пациента. Уже на 2-4 нед. в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ наблюдалось большее снижение и САД, и ДАД, по сравнению с группой Олм+ГХТ, и это различие сохранялось до 52 нед. На 4-й нед. снижение САД от исходного уровня составило $-38,7\pm 14,8$ мм рт.ст. в группе азилсартана медоксоми-

ла + ХЛТ, по сравнению с $-32,2\pm 14,9$ мм рт.ст. в группе Олм+ГХТ, а снижение ДАД — $-15,9\pm 8,8$ мм рт.ст. по сравнению с $-12,0\pm 9,5$ мм рт.ст., соответственно. Снижение САД от исходного уровня на 52 нед. составило $-44,2\pm 12,1$ мм рт.ст. (азилсартана медоксомил + ХЛТ) vs $-39,4\pm 12,1$ мм рт.ст. (Олм+ГХТ), а ДАД — $-19,0\pm 8,5$ мм рт.ст. vs $-16,0\pm 9,3$ мм рт.ст., соответственно. Обе комбинации хорошо переносились пациентами, доля нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах. В группе азилсартана медоксомила + ХЛТ серьезных нежелательных эффектов было немного меньше (0,4% vs 1,2%). С другой стороны, доля пациентов, прекративших прием препарата из-за побочных эффектов, была выше в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ (18,9%), чем в группе Олм+ГХТ (10,3%). Наиболее частыми нежелательными явлениями (азилсартана медоксомил + ХЛТ по сравнению с Олм+ГХТ) были головокружение (16,3% vs 12,6%), повышение уровня креатинина в крови (21,5% vs 8,6%), гипотензия (2,2% vs 1,0%), что, по всей видимости, являлось оборотной стороной большей эффективности этой комбинации. Хотя повышение уровня креатинина было более частым в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ, оно, как правило, не прогрессировало или было обратимым после прекращения лечения. В то же время головная боль встречалась реже в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ. Случаи гипокалиемии были редкостью в обеих группах (1,0% vs 0,7%). О повышении уровня мочевой кислоты от нормального (исходно) к высокому (при последнем посещении) чаще сообщалось в группе азилсартана медоксомила + ХЛТ.

Заключение

Таким образом, по данным многочисленных рандомизированных внутригрупповых исследований, азилсартана медоксомил показал большую эффективность в плане снижения АД, как офисного, так и амбулаторного, по сравнению с кандесартаном, валсартаном, олмесартаном. Комбинация азилсартана медоксомил/ГХТ, в свою очередь, доказала свою безопасность и большую гипотензивную эффективность по сравнению как с комбинацией олмесартана медоксомил/ГХТ, так и азилсартана медоксомил/ГХТ. Фиксированная комбинация азилсартана медоксомил + ХЛТ (Эдарби Кло®) — антигипертензивный препарат, подтвердивший свою эффективность и безопасность в многочисленных рандомизированных исследованиях, проводимых у пациентов с изолированной и сочетанной патологией. В настоящее время в "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" начато исследование, которое позволит оценить антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/ГХТ (Эдарби® Кло) не только по офисным измерениям

АД или данным СМАД, но и по результатам длительного мониторингирования АД с помощью технологии "Дистанционный мониторинг и контроль артериального давления и частоты пульса". В ходе исследования будут проанализированы данные о динамике АД и частоты сердечных сокращений, полученные посредством автоматизированного многосуточного домашнего мониторингирования показателей АД и частоты сердечных сокращений больных, получающих терапию фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/ГХТ валидированными тонометрами с автоматической передачей объективных данных.

Такой метод объединяет плюсы методик самоконтроля АД с ведением дневника и СМАД и позволяет преодолеть их ограничения. Это даст возможность объективно оценить способность препарата удерживать целевые значения АД в течение длительного времени.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм", но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение авторов. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Arija V, Villalobos F, Pedret R, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):184. doi:10.1186/s12955-018-1008-6.
- Yan R, Gu HQ, Wang W, et al. Health-related quality of life in blood pressure control and blood lipid-lowering therapies: results from the CHIEF randomized controlled trial. Hypertens Res. 2019;(42):1561-71. doi:10.1038/s41440-019-0281-z.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. Am J Hypertens. 2003;16(12):1066-73. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.07.012.
- Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(5):901-14. doi:10.1111/jch.14227.
- Miura S, Okabe A, Matsuo Y, et al. Unique binding behavior of the recently approved angiotensin II receptor blocker azilsartan compared with that of candesartan. Hypertens Res. 2013;36(2):134-9. doi:10.1038/hr.2012.147.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. 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;35:552-8. doi:10.1038/hr.2012.8.
- Rakugi H, Kario K, Enya K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension. Blood Press. 2013;22 Suppl.1:22-8. doi:10.3109/08037051.2013.818758.
- Rakugi H, Kario K, Enya K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. Blood Press Monit. 2014;19:164-9. doi:10.1097/MBP.0000000000000042.
- Perez A, Cao C. Azilsartan in patients with mild to moderate hypertension using clinic and ambulatory blood pressure measurements. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19:82-9. doi:10.1111/jch.12873.
- 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;13:81-8. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
- 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. 2011;13:467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
- 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. doi:10.1097/HJH.0000000000000839.
- Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014;18(5):398-403. doi:10.1111/1744-9987.12168.
- Liu H, Mao P, Wang J, et al. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. Neurochem Int. 2016;94:48-56. doi:10.1016/j.neuint.2016.02.005.
- Lei J, He M, Xu L, et al. Azilsartan prevented AGE-induced inflammatory response and degradation of aggrecan in human chondrocytes through inhibition of Sox4. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(8):e22827. doi:10.1002/jbt.22827.
- Gupta V, Dhull DK, Joshi J, et al. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms. Neurochem Int. 2020;132:104604. doi:10.1016/j.neuint.2019.104604.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension. 2004;43:4-9. doi:10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens. 2010;23:440-6. doi:10.1038/ajh.2010.1.
- 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. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.90637.
- Lund BC, Ernst ME. The comparative effectiveness of hydrochlorothiazide and chlorthalidone in an observational cohort of veterans. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14:623-9. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00679.x.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006;47(3):352-8. doi:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
- Major outcomes 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. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991;265(24):3255-64.
- Ernst ME, Neaton JD, Grim RH, et al. For the MRFIT Research Group. Long-term effects of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor interventional trial. Hypertension. 2011;57:689-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
- 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(6):713-24.
- Roush GC, Buddhharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? Curr Opin Cardiol. 2013;28:426-32. doi:10.1097/HCO.0b013e3283622075.
- Roush GC, Holford TR, Guddati K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012;59:1110-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med. 2012;125(12):1229.e1-1229.e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
- 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. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
- Bakris GL, Zhao L, Kupfer S, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide in chronic kidney disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:694-702. doi:10.1111/jch.13230.