СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.

Современные подходы к антигипертензивной терапии подразумевают использование комбинации препаратов, обеспечивающих значимое позитивное влияние на показатели артериального давления (АД) в дневные и ночные часы, оптимизацию суточного профиля АД, достижение целевого уровня АД у большинства пациентов. Кроме того, немаловажно обеспечение органопротекции, в частности, вазопротекции. Всем этим критерием отвечает азилсартана медоксомил и его фиксированная комбинация с хлорталидоном. Комбинация азилсартан/хлорталидон обладает выраженным антигипертензивным эффектом, в том числе у пациентов с метаболическими нарушениями, способствует оптимизации АД в ночные часы, уменьшению сосудистой жесткости. Совокупность позитивных качеств данной комбинации позволяет широко использовать ее в реальной клинической практике для повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертонией.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 84–89
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-84-89

Ключевые слова: целевые уровни, антигипертензивная терапия, азилсартана медоксомил.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexandra2310@rambler.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ЦАД — центральное аортальное давление.

Рукопись получена 21.11.2017
Рецензия получена 22.11.2017
Принята к публикации 27.11.2017

MODERN OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERTENSION THERAPY: THE PLACE OF AZILSARTAN MEDOXOMIL

Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.

Modern approaches to antihypertension therapy suppose the usage of combination drugs, making significant positive influence on the values of systemic blood pressure (BP) in daily and nocturnal periods, optimization of 24-hour BP profile, achieved target BP in most of patients. Also, it is important to fulfill organ protection and vessel protection. To all these criteria does respond azilsartan medoxomil and its combination with chlorthalidone. The combination azilsartan/chlorthalidone shows serious antihypertension properties, including the patients with metabolic disorders, facilitates optimization of BP at night, decrease of vascular stiffness. Collection of positive properties of the combination makes it to apply broadly in real clinical practice to increase efficacy of hypertension patient's management.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 84–89
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-84-89

Key words: target levels, antihypertension therapy, azilsartan medoxomil.

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Несмотря на значительные успехи в лечении артериальной гипертонии (АГ), в последние десятилетия проблема эффективного контроля артериального давления (АД) остается актуальной и продолжает активно обсуждаться медицинским сообществом. В настоящее время в арсенале врача имеется достаточное количество средств для терапии АГ. Вместе с тем, эпидемиологические исследования, проводимые в различных странах, свидетельствуют о высокой распространенности неконтролируемой АГ. Так, согласно результатам одного из крупнейших национальных эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, в России целевого уровня АД достигает около половины мужчин и женщин, получающих антигипертензивную терапию [1]. В Европейском исследовании EUROASPIRE IV среди пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, несмотря на проводимое лечение, у 42,7% регистрировались значения АД ≥140/90 мм рт.ст. [2].

В последнее время активно дискутируется вопрос о целевых значениях АД и целесообразности их более строгого обозначения. Основанием для подобных дискуссий послужили результаты исследования SPRINT, в котором были продемонстрированы преимущества снижения систолического АД в среднем до уровня 121,4 мм рт.ст. у пациентов высокого риска без сахарного диабета и мозгового инсульта в анамнезе [3]. Подобный достаточно жесткий контроль АД сопровождался достоверным снижением риска общей летальности на 27%, первичной конечной точки (частота развития инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточ-

ности, смерти от кардиоваскулярных осложнений) на 25%. Несмотря на то, что в группе пациентов с интенсивным контролем АД по сравнению со стандартным режимом терапии чаще регистрировались случаи гипотонии и повреждения почек, результаты SPRINT нельзя недооценивать и сбрасывать со счета. Более того, к настоящему моменту накапливается все больше данных о необходимости дифференцированного подхода к определению целевого уровня АД с учетом сердечно-сосудистого риска, наличия коморбидной патологии, возрастной категории пациентов. Так, данные одного из последних метаанализов, включившем 18 исследований с участием 15924 больных с хронической болезнью почек 3-5 стадий, свидетельствуют, что интенсивное снижение АД определяет улучшение прогноза даже в такой сложной клинической ситуации [4]. Согласно результатам проспективного исследования Health ABC study, длительное (в течение 10 лет) поддержание уровня систолического АД на уровне 120 мм рт.ст. и ниже у пожилых (старше 70 лет) больных АГ обеспечивало сохранение у них когнитивных функций в отличие от группы менее интенсивного контроля АД [5].

Таким образом, можно предполагать, что у достаточно большой когорты больных с АГ может быть целесообразным достижение значений АД не просто менее 140/90 мм рт.ст., но и, возможно, менее 120-130 мм рт.ст. (систолического АД) в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Вместе с тем, существует мнение, что улучшение прогноза у пациентов с АГ определяется собственно эффективной терапией, обеспечивающей снижение АД до целевого уровня, а не только тем, какой именно из современных классов антигипертензивных препаратов используется [6].

В настоящее время, согласно современным рекомендациям, при выборе варианта антигипертензивной терапии в реальной клинической практике учитывается тяжесть течения АГ, риск кардиоваскулярных осложнений и наличие сопутствующих заболеваний. Если принимать во внимание, что немаловажный вклад в поддержание длительное время целевых значений АД вносит приверженность пациентов лечению, во многом зависящая от наличия или отсутствия побочных эффектов препаратов, становится очевидной необходимость использования лекарственных средств с “мощным” антигипертензивным действием и оптимальным профилем безопасности. Безусловно, способность обеспечивать регресс поражения органов-мишеней и улучшение прогноза остается одним из ключевых требований к современным антигипертензивным препаратам.

Потому определенный интерес представляет появившийся относительно недавно в России новый представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомил. Учитывая то, что в распоряжении клиницистов имеется достаточно большое количество оригинальных и генерических сартанов, возникает вопрос: каковы отличительные черты азилсартана медоксомила в сравнении с другими представителями данного класса?

Следует отметить, что в настоящее время азилсартана медоксомил может быть отнесен к одному из самых эффективных сартанов. Так, в исследовании *in vitro* азилсартан прочно связывался с рецепторами ангиотензина II и медленно диссоциировал из этой связи, причем данные эффекты были более выражены в сравнении с олмесартаном, валсартаном, ирбесартаном и телмисартаном [7]. Более того, в данном исследовании была показана наибольшая необратимость данного взаимодействия азилсартана с АТ1 рецептором и способность к обратному агонизму, т.е. возможности блокировать неактивные АТ1 рецепторы. Именно благодаря этим свойствам азилсартан способен удерживать связь с АТ1 рецептором, несмотря на возрастающую концентрацию АТII в ситуациях, сопровождающихся подъемом АД. Высокая аффинность к АТ1 рецепторам, необратимость взаимодействия и обратный агонизм, скорее всего, ответственны за быстрый и стабильный эффект препарата и значительный потенциал в антигипертензивном действии [8, 9]. По-видимому, именно этими эффектами могут быть обусловлены органопротекторные и антифибротические свойства препарата [10].

В многоцентровом рандомизированном двойном-слепом исследовании, включавшем 1285 пациентов с АГ 1-2 степени, применение азилсартана медоксомила в суточной дозе 40 мг обеспечивало более выраженное снижение клинического систолического и диастолического АД в сравнении с 40 мг олмесартана или 320 мг валсартана. По результатам суточного мониторирования АД, азилсартан в дозе 80 мг/сут. также превосходил олмесартан и валсартан в максимальных дозах (рис. 1) [11].

Кроме того, в сравнительном двойном слепом рандомизированном исследовании было продемонстрировано достоверно более существенное снижение АД как по уровням клинического, так и суточного АД на фоне применения обеих доз азилсартана по сравнению с одним из “эталонных” ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом в дозе 10 мг/сут. [12].

Важным представляется и показанная в клинических исследованиях эффективность азилсартана медоксомила у “проблемных” с практической точки зрения категорий пациентов, в частности, при нарушениях углеводного обмена (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет), недостаточном снижении АД в ночные часы (суточный профиль non-dipper).Объединенный анализ трех рандомизированных исследований, включавший 3821 больного

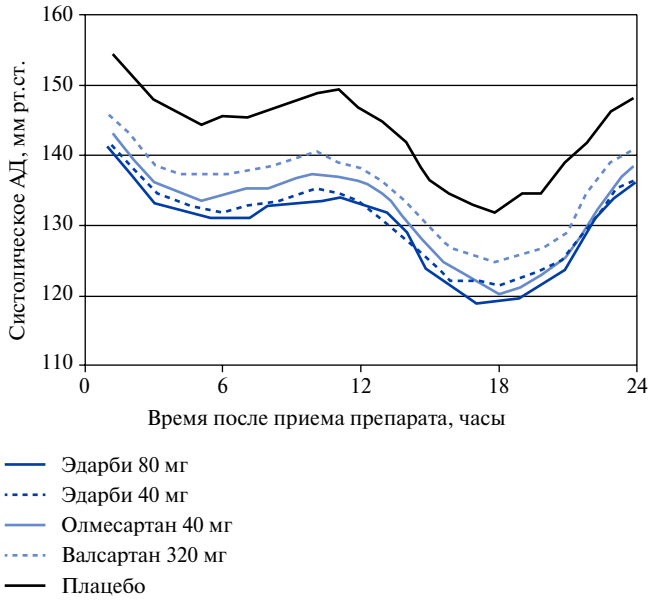

Рис. 1. Динамика систолического АД по данным суточного мониторирования АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., олмесартаном 40 мг/сут. валсартаном 320 мг/сут.

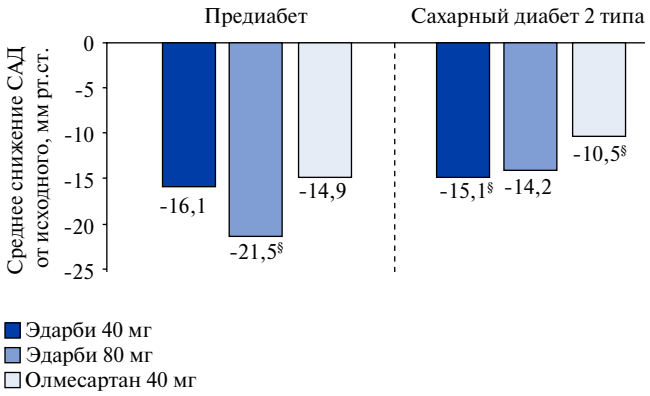

Рис. 2. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., олмесартаном 40 мг/сут. у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: § — p<0,05 — достоверность различий по сравнению с олмесартаном.

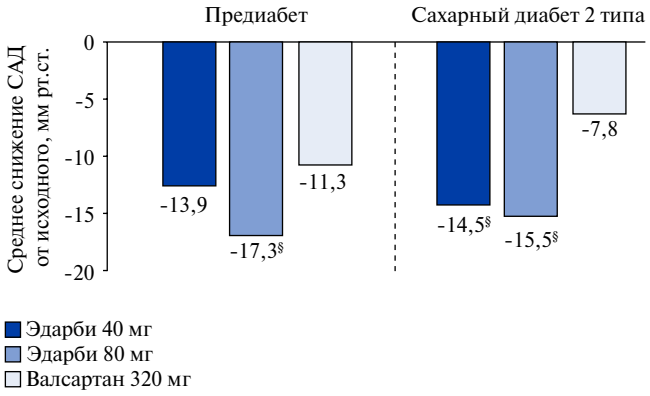

Рис. 3. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии азилсартана медоксомилом 40-80 мг/сут., валсартаном 320 мг/сут. у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: § — p<0,05 — достоверность различий по сравнению с валсартаном.

с АГ, в том числе, с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа, показал, что лечение азилсартаном в суточной дозе 80 мг сопровождалось достоверно более выраженным позитивным влиянием на показатели систолического АД по сравнению с олмесартаном и валсартаном (рис. 2, 3) [13]. Кроме того, на фоне терапии азилсартаном регистрировалось достоверное уменьшение уровней инсулина и глюкозы плазмы натощак, что отчасти подтвердило полученные ранее в эксперименте данные о способности азилсартана повышать чувствительность тканей к инсулину [13, 14].

Негативное влияние ночной гипертонии на частоту развития кардиоваскулярных осложнений и прогноз у пациентов с АГ хорошо известно. Возможность антигипертензивного препарата оптимизировать соотношение ночного АД к дневному, то есть способствовать формированию физиологического суточного профиля — одно из ключевых требований, предъявляемых к современной антигипертензивной терапии. В одном из клинических исследований была продемонстрировала способность азилсартана медоксомила статистически значимо снижать уровень систолического АД у больных АГ 1-2 степени с профилем “non-dipper”, причем преимущественно в ночные часы: днем значение систолического АД уменьшалось в среднем на 9,9 мм рт.ст., тогда как ночью — на 20,2 мм рт.ст. (p<0,01 по сравнению с исходным) [15].

Нельзя не отметить, что в настоящее время одним из критериев эффективного лечения АГ является не только контроль АД в плечевой артерии, но и снижение центрального аортального давления (ЦАД), что предполагает влияние на один из значимых прогностических механизмов — сосудистую жесткость. В нашем клиническом рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов с АГ 1-2 степени применение азилсартана медоксомила в течение 3 месяцев в комбинации с диуретиком сопровождалось не только улучшением основных показателей суточного мониторирования АД, оптимизацией суточного профиля АД, но и достоверным уменьшением систолического, диастолического и среднего АД в аорте, индекса аугментации, а также скорости распространения пульсовой волны [16]. Кроме того, нами оценивались возможности хронотерапевтического подхода у данной категории пациентов. Назначение азилсартана непосредственно перед сном обеспечивало статистически более значимое уменьшение таких прогностически важных показателей, как индекс времени гипертонии в дневные и ночные часы, систолическое и диастолическое АД ночью, вариабельность АД в ночные часы, время и скорость

***Валсартан, олмесартан.**
****Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг[3,4].**

Информация для специалистов здравоохранения
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.
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.

СОКРАЩЁННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **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®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **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 (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); 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 (в том числе рвота, диарея), 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.
Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
№ RU/EDA/0317/0007.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: декабрь 2017.

Таблица 1

Сравнительная характеристика гидрохлортиазида, хлорталидона и индапамида

Критерий	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Индапамид
Период полувыведения, час	3-10	24-55	6-15
Длительность действия, час	12-18	24-72	24-36
Антигипертензивный эффект	Слабый	Выраженный	Промежуточный
Плейотропный эффект	Нет	Да	Да

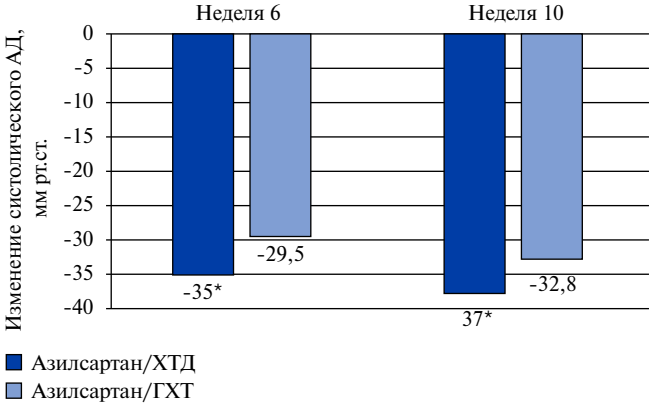

Рис. 4. Изменение клинического систолического АД на фоне терапии комбинациями азилсартана медоксомила/хлорталидоном и азилсартана медоксомила/гидрохлортиазида у пациентов с АГ 2 степени.
Примечание: * — p<0,001 — достоверность различий между группами.
Сокращения: ХТД — хлорталидон, ГХТ — гидрохлортиазид.

утреннего подъема АД. Вместе с тем, позитивное влияние на показатели ЦАД оказалось сопоставимым при назначении азилсартана как в утренние, так и вечерние часы.

Таким образом, доказан значимый антигипертензивный эффект, в том числе при наличии патологических вариантов суточного профиля АД, у пациентов с АГ и коморбидной патологией, как и позитивное влияние на сосудистую жесткость и ЦАД, что определяет целесообразность широкого применения азилсартана медоксомила в клинической практике.

Еще одним преимуществом азилсартана является возможность его использования в форме фиксированной комбинации с одним из самых мощных и изученных диуретиков — хлорталидоном. При сравнении фармакологических особенностей активно используемых в России гидрохлортиазида, индапамида и хлорталидона становятся очевидными преимущества последнего: значительный период полувыведения и, как результат — длительность действия до 72 часов, выраженный антигипертензивный эффект и наличие плейотропного эффекта (ренопротективного, вазопротективного, антиагрегантного) (табл. 1) [17]. Кроме того, анализ 9 крупных рандомизированных исследований (3 из них с гидрохлортиазидом, 6 — с хлорталидоном) свидетельствует о преимуществе хлорталидона перед гидрохлортиазидом в отношении предупреждения кардиоваскулярных событий, причем это преимущество сохранялось независимо от того, с чем комбинировали диуретик — с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или антагонистом кальция [18]. Хлорталидон показал себя как довольно мощный антигипертензивный препарат, превосходя по основному эффекту даже амлодипин. Важно, что по результатам исследования MRFIT применение хлорталидона, в отличие от гидрохлортиазида, обеспечивало снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение прогноза у пациентов с АГ высокого риска [19]. Несмотря на “молодость” фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон, накоплена достаточная доказательная база по ее эффективности у разных категорий пациентов. В рандомизированном исследовании с участием 609 пациентов с АГ 2 степени сравнивались эффекты назначения азилсартана с хлорталидоном 12,5 мг/сут. или гидрохлортиазидом в аналогичной дозе в течение 10 недель [20]. Допускалась возможность через 6 недель наблюдения увеличивать дозу диуретика. В результате титрация дозы хлорталидона проводилась в 30,8% случаев, тогда как увеличение дозы гидрохлортиазида — у 45,9% больных (p<0,001). Более того, применение комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон обеспечивало как через 6, так и через 10 недель достоверно более выраженное по сравнению с использованием гидрохлортиазида снижение систолического АД (рис. 4).

Еще в одном крупном 12-недельном рандомизированном исследовании, включавшем 1071 пациента с АГ 2-3 степени, сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций: азилсартана медоксомил/хлорталидон (40/25 мг и 80/25 мг) и олмесартан/гидрохлортиазид (40/25 мг). К моменту окончания наблюдения клиническое систолическое АД на фоне применения двух доз комбинаций с азилсартаном снизилось в среднем на 42,5 и 44 мм рт.ст., тогда как назначение олмесартана с гидрохлортиазидом сопровождалось снижением АД на 37,1 мм рт.ст. (p<0,001). Аналогичные результаты были получены и при анализе показателей суточного мониторирования АД [21]. Таким образом, соединение в фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона превосхо-

дило комбинацию довольно мощного блокатора ангиотензиновых рецепторов с гидрохлортиазидом, что позволяет говорить о потенциально большей ее эффективности в обеспечении контроля АД у большинства больных с АГ.

Важным представляется и отличная переносимость фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон. Частота неблагоприятных событий в клинических исследованиях колебалась от 4,1 до 14,5%. Чаще всего регистрировались такие явления, как головокружение и повышение уровня креатинина, которые тем не менее были невыраженными и носили преходящий характер [20, 21].

Резюмируя вышесказанное, можно полагать, что применение в клинической практике азилсартана медоксомила в виде свободной комбинации с другими антигипертензивными препаратами или в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии АГ. Нельзя забывать, что данная комбинация может оказаться предпочтительной у ранее не лечившихся пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (мощный антигипертензивный эффект в данной ситуации может обеспечить достижение целевых значений АД при сохранении приверженности терапии), при наличии патологического профиля АД “non-dipper”, у больных с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, а также у целого ряда больных АГ, нуждающихся в эффективной и безопасной комбинации антигипертензивных препаратов.

Литература

1. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и соавт. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr; 23 (6): 636-48. DOI: 10.1177/2047487315569401
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26; 373 (22): 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
4. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017 Sep 5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4377. [Epub ahead of print]
5. Hajjar I, Rosenberger KJ, Kulshreshtha A, et al. Association of JNC-8 and SPRINT Systolic Blood Pressure Levels With Cognitive Function and Related Racial Disparity. JAMA Neurol. 2017 Aug 21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1863. [Epub ahead of print]
6. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2017 Jul 1; 2 (7): 775-781. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421.
7. 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 Mar; 336 (3): 801-8. DOI: 10.1124/jpet.110.176636.
8. Perez A, Cao C. Azilsartan in Patients With Mild to Moderate Hypertension Using Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Jan; 19 (1): 82-9. DOI: 10.1111/jch.12873.
9. Satoh M, Haga T, Hosaka M, et al. The velocity of antihypertensive effects of seven angiotensin II receptor blockers determined by home blood pressure measurements. J Hypertens. 2016 Jun; 34 (6): 1218-23. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000902.
10. Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel Angiotensin Receptor Blocker. J Assoc Physicians India. 2016 Mar; 64 (3): 96-8.
11. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension. 2011 Mar; 57 (3): 413-20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
12. Bönner 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 Aug; 27 (8): 479-86. DOI: 10.1038/jhh.2013.6.
13. 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 Apr; 34 (4): 788-97. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000839.
14. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. Am J Hypertens. 2007 May; 20 (5): 579-86. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
15. 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 Sep; 22 Suppl 1: 22-8. DOI: 10.3109/08037051.2013.818758.
16. Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, Skibitskiy AV. Hronotherapy Aspects of Efficiency Azilsartan Medoxomil in Combination Therapy in Patients With Hypertension and Metabolic Syndrome. Kardiologiia. 2016 Oct; 56 (10): 35-40. (In Russ.) Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Сиротенко Д. В., Скибицкий А. В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Кардиология 2016; 56 (10): 35-40. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40
17. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O’Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. Future Cardiol. 2015 Mar; 11 (2): 203-17. DOI: 10.2217/fca.14.83.
18. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012 Jun; 59 (6): 1110-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
19. From the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Risk Factor Changes and Mortality Results. JAMA. 1982; 248 (12): 1465-77. DOI:10.1001/jama.1982.03330120023025.
20. Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229.e1-1229.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
21. 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 Aug; 60 (2): 310-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.