Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертонией

Кобалава Ж. Д.[1], Кулаков В. В.[2], Горева Л. А.[1], Виллевальде С. В.[2]

Достижение целевого артериального давления (АД) — одна из ключевых стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Цель. Изучение сравнительных антигипертензивных эффектов комбинации азилсартана медоксомила (АЗМ) с хлорталидоном (ХТД) или индапамидом-ретард (ИНД-ретард) у пациентов с АГ в реальной клинической практике.

Материал и методы. В открытое сравнительное исследование включено 50 пациентов с АГ, не контролируемой на предшествующей антигипертензивной терапии, рандомизированных к приему комбинации АЗМ с ХТД (Эдарби Кло 40/12,5 мг) или ИНД-ретард (Эдарби 40 мг + индапамид-ретард 1,5 мг) в течение 4 нед., после чего пациентам, не достигшим целевого АД <140/<90 мм рт.ст., была интенсифицирована доза исследуемого препарата: в первой группе — увеличение дозы ХТД до 25 мг, во второй — увеличение дозы АЗМ до 80 мг. Период наблюдения составил 12 нед. Эффективность терапии оценивали по достижению целевого клинического АД, динамике периферического и центрального АД при суточном мониторировании АД. Результаты считались статистически достоверными при p<0,05.

Результаты. Через 12 нед. 88% пациентов первой группы и 72% пациентов второй группы достигли целевого клинического АД. Среднесуточное АД в первой группе снизилось на 19,3/11,1 мм рт.ст., во второй — на 17,1/9,7 мм рт.ст.; среднее дневное периферического АД — на 20,1/11,4 мм рт.ст. и 19,1/9,9 мм рт.ст.; среднее ночное периферическое АД — на 19,5/9,1 мм рт.ст. и 17,6/8,9 мм рт.ст., соответственно (p<0,05). Среднесуточного АД <130/<80 мм рт.ст. достигли 40% пациентов, получавших терапию комбинацией АЗМ/ХТД по сравнению с 32% получавшими комбинацию АЗМ + ИНД-ретард (p<0,05). В обеих группах отмечено увеличение доли дипперов (с 60 до 64% и с 58 до 62%, соответственно, p<0,05).

Заключение. У пациентов с неконтролируемой АГ терапия комбинацией АЗМ с ХТД по сравнению с ИНД-ретард сопровождается более выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического и суточного периферического АД, а также нормализацией суточного профиля систолического АД.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):122–130
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-122-130

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, хлорталидон, индапамид-ретард, суточное мониторирование артериального давления, антигипертензивная эффективность.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; [2]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Кулаков В. В.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8633-1852, Горева Л. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5456-8545, Виллевальде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v_kulakov89@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЗМ — азилсартана медоксомил, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое АД, ДАДао — диастолическое центральное АД, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНД-ретард — индапамид-ретард, ПДао — пульсовое центральное АД, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, САДао — систолическое центральное АД, СД — сахарный диабет, СИ — суточный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование АД, ТД — тиазидные диуретики, ХТД — хлорталидон.

Рукопись получена 15.05.2019
Рецензия получена 24.05.2019
Принята к публикации 07.06.2019

CC BY 4.0

Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension

Kobalava Zh. D.[1], Kulakov V. V.[2], Goreva L. A.[1], Villevalde S. V.[2]

Achievement of target blood pressure (BP) is one of the key strategies of primary prevention of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension (AH).

Aim. To assess and compare antihypertensive effects of azilsartan medoxomil (AZM) with chlorthalidone or indapamide-retard combination in patients with AH in real clinical setting.

Material and methods. The open randomized comparative study included 50 patients with uncontrolled AH who were randomized to the starting therapy with combination of AZM with chlorthalidone (Edarbi Clo 40/12,5 mg) (group 1) or indapamide-retard 1,5 mg (group 2) for 4 weeks. After 4 weeks, up-titration of one of the drugs was done in the patients who didn't achieve target BP level (<140/<90 mm Hg): chlorthalidone from 12,5 mg to 25 mg in G1 and AZM from 40 to 80 mg in group 2. Duration of the study was 12 weeks. Treatment efficacy was assessed by the target office BP achievement and changes in 24-h peripheral and central BP. Results were considered statistically significant at p<0,05.

Results. At the end of the 12-week period target BP was achieved in 88% of group 1 and 72% of group 2 patients. According to 24-h blood pressure monitoring (ABPM) mean peripheral BP decline was 19,3/11,1 vs 17,1/9,1 mm Hg for 24h, 20,1/11,4 vs 19,1/9,9 mm Hg for daytime, 19,5/9,1 vs 17,6/8,9 mmHg for nighttime (p<0,05 for trend). Target 24-h BP levels <130/<80 mm Hg were achieved in 40 vs 32% of patients respectively (p<0,05). Increase of the portion of dippers was observed from 60 to 64% and from 58 to 62% respectively (p<0,05).

Conclusion. In patients with uncontrolled AH combination of AZM with chlorthalidone compared has led to more pronounced antihypertensive effect compared to combination of AZM with indapamide-retard.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):122–130
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-122-130

Key words: azilsartan medoxomil, chlorthalidone, indapamide-retard, 24-h blood pressure monitoring, antihypertensive efficacy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kulakov V. V. ORCID: 0000-0001-8633-1852, Goreva L. A. ORCID: 0000-0002-5456-8545, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

Received: 15.05.2019 **Revision Received:** 24.05.2019 **Accepted:** 07.06.2019

Согласно последним российским и европейским рекомендациям по артериальной гипертонии (АГ), экспертами сделан особый акцент на стратегию комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [1]. Наиболее рациональной является комбинация блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) с тиазидными (ТД)/тиазидоподобными диуретиками, которая может быть использована у пациентов с АГ и различными коморбидными состояниями, а также при непереносимости ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрирована фиксированная комбинация БРА и тиазидоподобного диуретика — азилсартана медоксомил/хлорталидон (АЗМ/ХТД) (Эдарби Кло) (компания "Такеда"), в состав которой входят АЗМ (40 мг) и ХТД (12,5 или 25 мг).

АЗМ — восьмой блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), демонстрирующий лучший контроль АД по сравнению с другими БРА [2]. Тиазидоподобные диуретики рекомендуются либо как препараты первого выбора, либо как одна из пяти групп препаратов первой линии терапии АГ. Если диуретики не используются в качестве стартовой терапии, то они позиционируются как следующий препарат для ее усиления с целью достижения желаемого антигипертензивного эффекта [1].

В различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучены многочисленные клинические и фармакологические эффекты гидрохлоротиазида и ХТД, которые вместе с АЗМ входят в состав комбинированной АГТ [3-5]. Антигипертензивная эффективность тиазидоподобного индапамида (ИНД) в комбинации с АЗМ не изучалась в РКИ, что подчеркивает актуальность данной работы.

Целью исследования явилось изучение сравнительных антигипертензивных эффектов комбинации АЗМ с ХТД или ИНД-ретард у пациентов с АГ в реальной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование 12-недельной терапии комбинацией АЗМ с ХТД или ИНД-ретард у пациентов с АГ (рис. 1).

В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с эссенциальной АГ 2 степени (систолическое АД (САД) ⩾160 и <180 мм рт.ст.), находящихся на комбинированной двухкомпонентной АГТ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Не включали пациентов с вторичной АГ, сахарным диабетом (СД), перенесенным инфарктом миокарда или инсультом в течение предшествующих 6 мес., симптомной хронической сердечной недостаточностью, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2, тяжелыми поражениями печени, противопоказаниями к назначению БРА и тиазидоподобных диуретиков.

Рандомизация. Методом простых конвертов пациенты были рандомизированы на две группы (табл. 1). Пациентам первой группы (n=25) была назначена стартовая терапия фиксированной комбинацией АЗМ/ХТД 40/12,5 мг 1 раз/сут. в течение 4 нед. Пациентам второй группы (n=25) была назначена стартовая терапия свободной комбинацией АЗМ 40 мг + ИНД-ретард 1,5 мг 1 раз/сут. в течение 4 нед. Всем участникам исследования было рекомендовано принимать исследуемое лекарственное средство один раз в день утром вне зависимости от приема пищи. Целевое клиническое АД составило <140/<90 мм рт.ст. [1]. По истечении 4 нед. для пациентов, не достигших целевого уровня АД, АГТ была усилена согласно следующей стратегии: в первой группе (N=10) — увеличение дозы тиазидоподобного диуретика ХТД до 25 мг, во второй группе (N=12) — увеличение дозы блокатора РААС — АЗМ до 80 мг (рис. 1).

Все пациенты получали стандартную АГТ: иАПФ — 64% пациентов, БРА — 44%, антагонисты кальция (АК) — 29%, ТД — 28%, бета-адреноблокаторы — 20%, другие антигипертензивные препараты — 8%. Наиболее частыми комбинациями были иАПФ+ТД — 28%, иАПФ+АК — 20%, БРА+АК — 16%, АК+ББ — 12%. 62% пациентов получали терапию статинами.

Первичную переменную интереса по эффективности терапии составлял процент пациентов, достигших целевого клинического АД <140/<90 мм рт.ст. мм рт.ст. через 1, 4 и 12 нед. терапии. Вторичная переменная интереса заключалась в определении доли пациентов, достигших среднесуточного АД <130/<80 мм рт.ст. через 12 нед. терапии.

Измерение клинического АД проводилось на каждом визите согласно дизайну исследования: исходно, через 1, 4, 12 нед. Для измерения клинического АД использовался валидированный автоматический

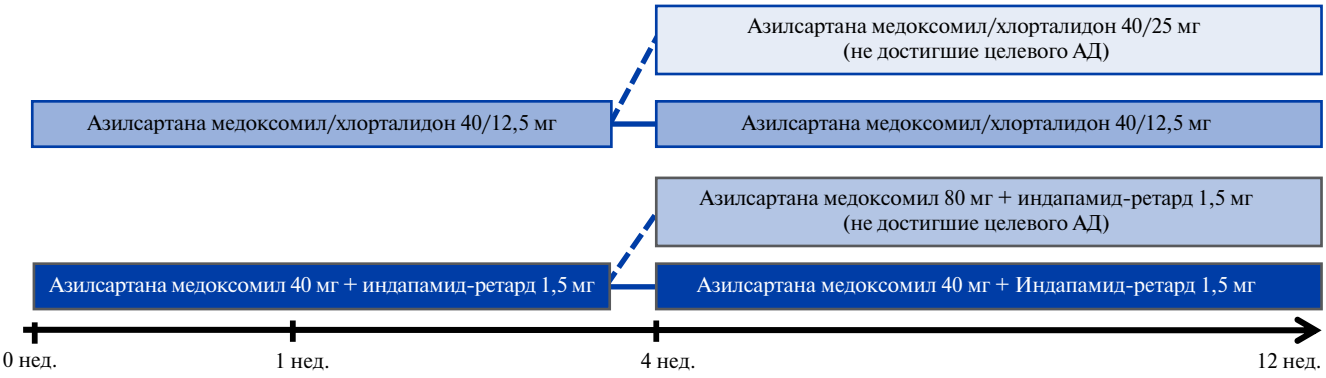


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение	
	АЗМ/ХТД (N=25)	АЗМ + ИНД-ретард (N=25)
Мужчины, n (%)	6 (24)	12 (48)
Возраст, годы (M±SD)	63,2±6,7	61,6±7,8
Длительность АГ, годы Me (IQR)	8 (6;10)	9 (5;11)
Индекс массы тела, кг/м^2 (M±SD)	31,5±5,5	29,4±6,5
Ожирение, n (%)	11 (44)	10 (40)
Курение, n (%)	2 (8)	2 (8)
САД/ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	163±11/86±6	163±12/87±6
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,6±1,2	6,1±1,1
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,8±0,9	3,8±1,7
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,4±0,3	1,3±0,2
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,9±0,8	2,0±1,3

Сокращения: M — среднее значение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал, SD — стандартное отклонение, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

осциллометрический прибор OMRON 705CP-II (Япония). Измерение АД выполнялось в утренние часы в период с 8.00 до 10.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов. АД измерялось на правой руке в положении сидя после не менее чем 10-минутного отдыха не менее 3 раз. Среднее значение АД в положении сидя принималось за его уровень на данном визите.

Измерение суточного периферического и центрального АД проводилось исходно и через 12 нед. Суточный профиль периферического и центрального АД оценивали с использованием прибора BPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”). Измеряли периферическое и центральное САД и диастолическое АД (ДАД) в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Использовали традиционную классификацию СИ в зависимости от степени ночного снижения АД: нормальная (дипперы; СИ 10-20%), недостаточная (нон-дипперы; СИ 0-<10%), повышенная (овер-дипперы) — СИ >20%, устойчивое повышение ночного АД (найт-пикеры; СИ <0) [6].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Динамика клинического САД. Через 1 нед. АГТ клиническое САД у пациентов обеих групп достоверно снизилось: в группе АЗМ/ХТД — со 163±11 мм рт.ст. до 151±18 мм рт.ст. ($p<0,001$), в группе АЗМ +

Takeda

МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ[1, 2]

АЗИЛСАРТАН

ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ[3, 4]

ХЛОРТАЛИДОН

ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ[5–9]
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ

Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

НОВИНКА

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. ** ССО – сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. **2.** Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. **4.** White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной: 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** для комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: очень часто: повышение концентрации креатинина; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки; для хлорталидона (монотерапия): очень часто: гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: выраженное снижение АД, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, снижение потенции, гипомагниемия; для азилсартана медоксомила (монотерапия): часто: головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); 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, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардио-миопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия, гипонатриемия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. № RU/EDA/0519/0030

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. + 7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625.
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: июнь 2019 г.
RU/EDA/0519/0031

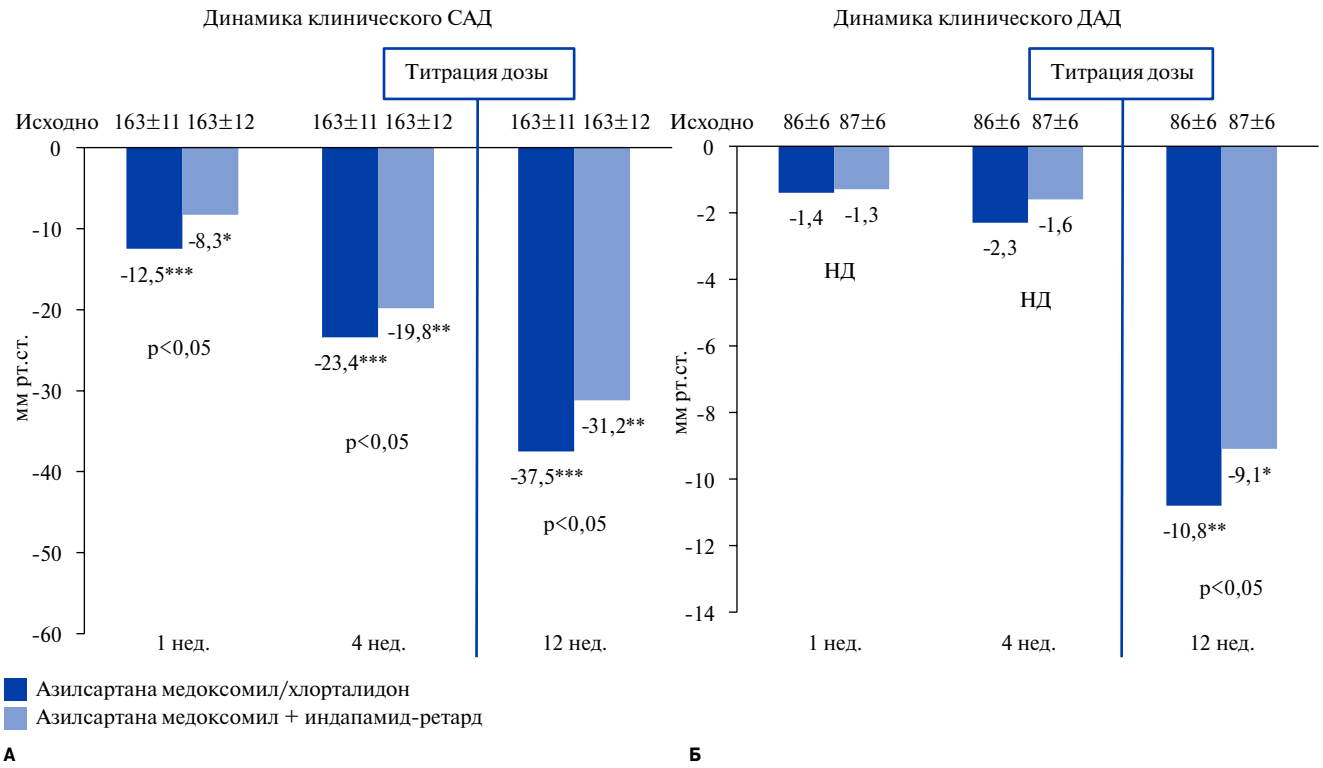
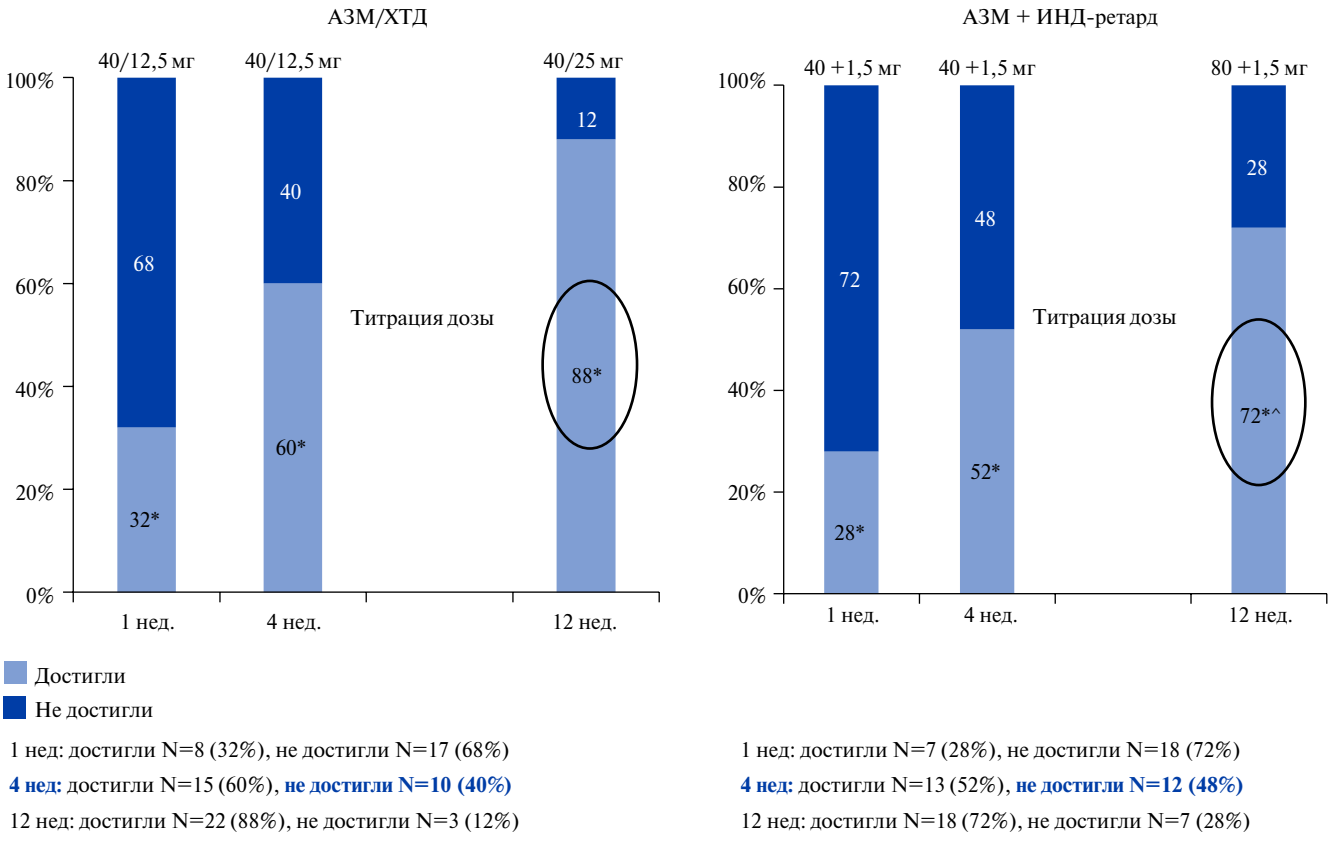


Рис. 2 (А, Б). Динамика клинического САД (**А**) и ДАД (**Б**).
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями.



1 нед: достигли N=8 (32%), не достигли N=17 (68%)
4 нед: достигли N=15 (60%), **не достигли N=10 (40%)**
12 нед: достигли N=22 (88%), не достигли N=3 (12%)

1 нед: достигли N=7 (28%), не достигли N=18 (72%)
4 нед: достигли N=13 (52%), **не достигли N=12 (48%)**
12 нед: достигли N=18 (72%), не достигли N=7 (28%)

Рис. 3. Достижение целевого клинического АД.
Примечание: * — p<0,05 по сравнению с исходными данными, ^ — p<0,05 по сравнению с группой с ХТД.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД в плечевой артерии

Параметры	АЗМ/хлорталидон		АЗМ + индапамид-ретард	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
24 САД, мм рт.ст.	151±20	133±19**	152±20	135±16**
САДд, мм рт.ст.	153±20	134±19***	154±20	134±14**
САДн, мм рт.ст.	145±20	125±18***	143±22	126±16*
24 ДАД, мм рт.ст.	83±7	72±8***	85±14	76±10*
ДАДд, мм рт.ст.	86±7	74±10**	88±15	78±11*
ДАДн, мм рт.ст.	76±9	67±7*	78±10	69±9**
СИ САД, %	6±4	5±2**	11±7	15±6**

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность снижения периферического АД по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: 24 АД — 24-часовое АД, АДд — среднедневное АД, АДн — средненочное АД.

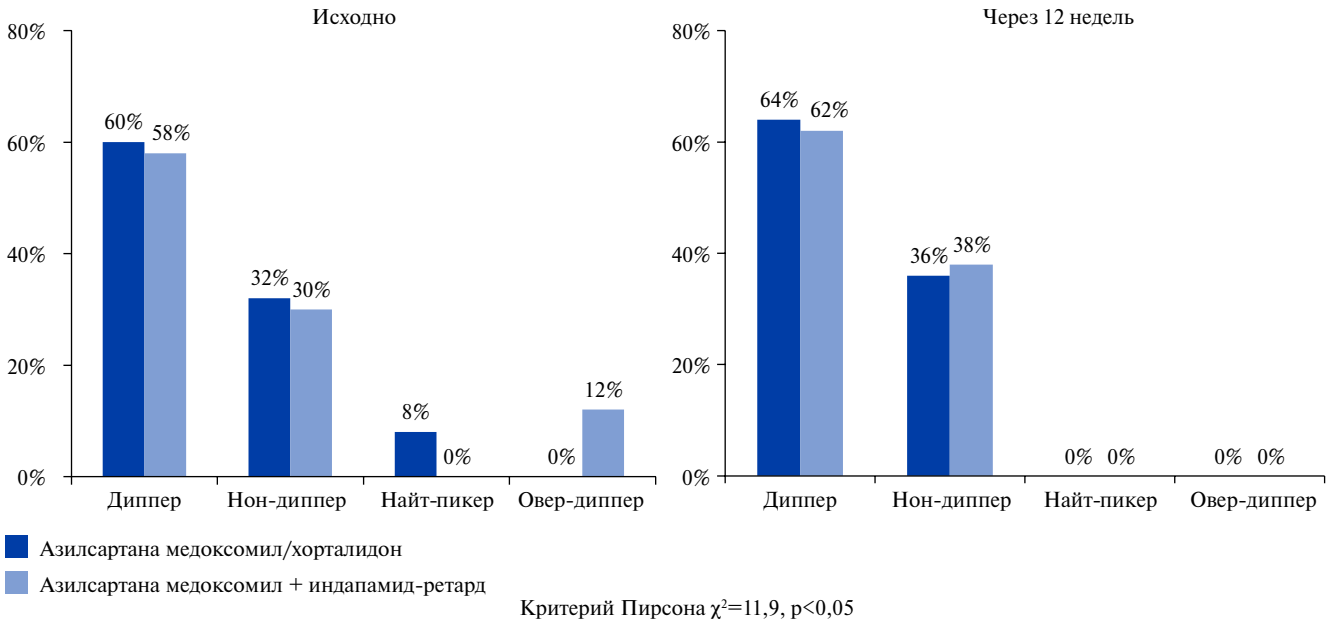


Рис. 4. Распределение пациентов по суточному индексу САД.

ИНД-ретард — со 163±12 мм рт.ст. до 158±18 мм рт.ст. (p<0,05). Через 4 нед. АГТ наблюдалось дальнейшее снижение клинического САД в обеих группах: у пациентов первой группы — до 140±14 мм рт.ст., у пациентов второй группы — до 143±14 мм рт.ст. (рис. 2А).

Через 4 нед. пациентам, не достигшим целевого уровня клинического АД, была интенсифицирована АГТ: в первой группе — увеличена доза ХТД до 25 мг; во второй — увеличена доза АЗМ до 80 мг. Через 12 нед. АГТ клиническое САД у пациентов первой и второй групп снизилось до 126±11 (p<0,001) и 128±9 мм рт.ст. (p<0,01), соответственно (рис. 2А). Следует отметить, что снижение клинического САД в группе ХТД было достоверно более выраженным по сравнению с группой ИНД-ретард через 1, 4 и 12 нед. наблюдения (p<0,05).

Через 1 нед. АГТ выявлено недостоверное снижение клинического ДАД у пациентов обеих групп: в группе АЗМ/ХТД — с 86±6 до 84±5 мм рт.ст. (p>0,05), в группе АЗМ + ИНД-ретард — с 87±6 до 86±5 мм рт.ст. (p>0,05). Через 4 нед. сохранялась тенденция недостоверного снижения клинического ДАД в обеих группах: до 83±5 мм рт.ст. (p>0,05) и до 85±4 мм рт.ст. (p>0,05). После интенсификации АГТ наблюдалось достоверное снижение клинического ДАД: с 86±6 до 75±5 мм рт.ст. (p<0,01) и с 87±6 до 79±4 мм рт.ст. (p<0,05) Более выраженное снижение ДАД наблюдалось у пациентов первой группы (p<0,05) (рис. 2Б).

Достижение целевого клинического АД (первичная переменная интереса). Через 1 нед. АГТ целевого клинического АД достигли 32 и 28% пациентов первой и второй групп (χ^2=9,8, p<0,05). Через 4 нед. пропорция пациентов, достигших целевого АД, увеличилась до 60 и 52% (χ^2=12,9, p<0,05). После интенсификации АГТ 88 и 72% пациентов достигли целевого уровня

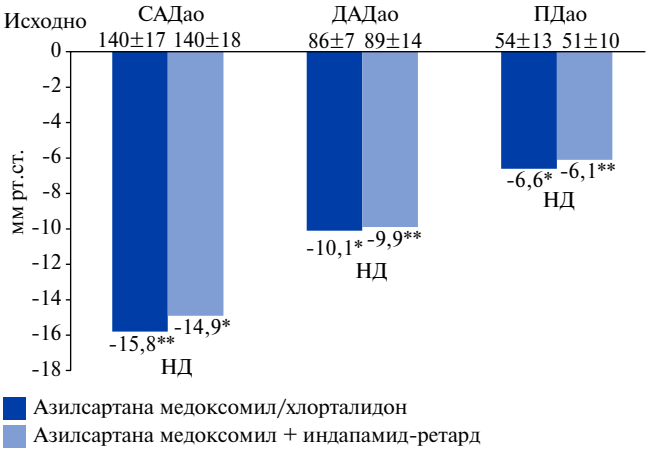


Рис. 5. Динамика параметров центрального АД через 12 недель.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 — достоверность снижения центрального АД по сравнению с исходными значениями.
Сокращения: САДао — систолическое центральное артериальное давление, ДАДао — диастолическое центральное артериальное давление, ПДао — пульсовое центральное давление.

клинического АД (χ^2=15,7, p<0,05). Различия в первичной переменной интереса между группами были достоверными (рис. 3).

Динамика параметров периферического АД при суточном мониторировании АД (СМАД). Пациенты были сопоставимы по исходным параметрам СМАД. У пациентов первой группы через 12 нед. наблюдалось снижение среднесуточного САД на 19,3 мм рт.ст. (p<0,01), среднесуточного ДАД на 11,1 мм рт.ст. (p<0,01), среднего дневного периферического САД на 20,1 мм рт.ст. (p<0,001), среднего дневного периферического ДАД на 11,4 мм рт.ст. (p<0,01), среднего ночного периферического САД на 19,5 мм рт.ст. (p<0,001), среднего ночного периферического ДАД на 9,1 мм рт.ст. (p<0,05) (табл. 2). У пациентов второй группы через 12 нед. также наблюдалось снижение среднесуточного САД на 17,1 мм рт.ст. (p<0,01), среднесуточного ДАД на 9,7 мм рт.ст. (p<0,05), среднего дневного периферического САД на 19,1 мм рт.ст. (p<0,01), среднего дневного периферического ДАД на 9,9 мм рт.ст. (p<0,05), среднего ночного периферического САД на 17,6 мм рт.ст. (p<0,05), среднего ночного периферического ДАД на 8,9 мм рт.ст. (p<0,01) (табл. 2).

Через 12 нед. большее количество пациентов, получающих терапию комбинацией АЗМ с ХТД по сравнению с ИНД-ретард, достигли значений среднесуточного АД <130/<80 мм рт.ст.: 40 против 32% (χ^2=12,7, p<0,05).

Улучшение параметров СМАД привело к нормализации СИ САД у пациентов обеих групп, что выразилось в увеличении доли дипперов (с 60 до 64% и с 58 до 62% соответственно). В обеих группах через 12 нед. не выявлено пациентов с профилями найт-пикер и овер-диппер за счет их перехода в категорию нон-диппер и диппер (χ^2=11,9, p<0,05) (рис. 4).

Динамика параметров центрального АД при СМАД. У пациентов, получавших комбинацию АЗМ как с ХТД, так и с ИНД-ретард через 12 нед. по данным СМАД выявлено достоверное снижение систолического центрального АД (САДао) со 140 до 123 мм рт.ст. (p<0,01), диастолического центрального АД (ДАДао) с 86 до 76 мм рт.ст. (p<0,05), пульсового центрального АД (ПДао) с 54 до 47 мм рт.ст. (p<0,05) — у пациентов группы АЗМ/ХТД; снижение САДао со 140 до 125 мм рт.ст. (p<0,05), ДАДао с 89 до 79 мм рт.ст. (p<0,01), ПДао с 51 до 46 мм рт.ст. — у пациентов группы АЗМ + ИНД-ретард (p<0,01). При этом различия в степени снижения параметров центрального АД в группах лечения ХТД и ИНД-ретард были недостоверны (рис. 5).

Применение комбинации АЗМ с ХТД и ИНД-ретард хорошо переносилось пациентами как первой, так и второй группы. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приводящие к прекращению приема препарата, а также клинически значимые нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Обсуждение

Согласно последним европейским рекомендациям по АГ, без эффективного контроля АД нельзя добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. В недавнем крупномасштабном эпидемиологическом исследовании в странах центральной и восточной Европы показано, что контроль за уровнем целевого АД по-прежнему является недостаточным, причем это относится к пациентам, получающим АГТ [7]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ составляет 44%, 73% пациентов осведомлены о наличии у них АГ, 50% принимают АГТ. Доля пациентов, у которых достигается целевой уровень АД (<140/<90 мм рт.ст. у пациентов с АГ и <140/<85 мм рт.ст. у пациентов с АГ и СД) составляет 23% [8]. Сочетание АГ и СД позволяет рассматривать пациента как имеющего высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск [1], поэтому одной из основных стратегий профилактики является достижение целевого АД. По результатам исследования SPRINT у пациентов без анамнеза СД и инсульта более интенсивный контроль САД с достижением 120 мм рт.ст. сопровождается дополнительным достоверным снижением смертности как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин [9].

Необходимость повышения эффективности АГТ и достижения целевых уровней АД приводит к разработке новых более мощных препаратов, в первую очередь в группе БРА, в числе последних — зареги-

стрированный в России в 2014г АЗМ [2, 10, 11]. В исследованиях была показана более высокая эффективность АЗМ в отношении параметров СМАД по сравнению с валсартаном, олмесартаном [12, 13] и рамиприлом [14].

Результаты многочисленных крупномасштабных РКИ в области гипертензиологии свидетельствуют о необходимости стартовой комбинированной АГТ для эффективного контроля АД. В российских и европейских рекомендациях по АГ назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения. Используются комбинации из двух и более антигипертензивных препаратов, одним из которых преимущественно является ТД или тиазидоподобный диуретик [1]. Недавно появившаяся комбинация АЗМ/ХТД (Эдарби Кло) в фиксированных дозах 40/12,5 мг и 40/25 мг в полной мере отвечает этим требованиям.

Ранее было выполнено прямое сравнение ХТД и гидрохлоротиазида в комбинации с БРА АЗМ в отношении антигипертензивной эффективности. В рандомизированном двойном-слепом исследовании с титрацией дозы препаратов до достижения целевого уровня АД сравнивали эффекты фиксированной комбинации АЗМ/ХТД и свободной комбинации АЗМ с гидрохлоротиазидом у 609 пациентов (средний возраст 56,4 лет, 48,6% мужчин, 10,8% имели в анамнезе СД, 7,9% хроническую болезнь почек, исходно среднее клиническое АД 164,6/95,4 мм рт.ст.) со 2 степенью АГ [3]. Через 2 нед. лечения АЗМ 40 мг всем пациентам добавляли диуретик 12,5 мг на 4 нед. (до недели 6) и тем, кто не достиг целевого уровня АД, увеличивали дозу диуретика до 25 мг еще на 4 нед. (до недели 10). Первичная переменная интереса была представлена динамикой клинического САД. Через 6 нед. терапии в группе АЗМ/ХТД отмечено достоверно более выраженное снижение клинического САД (-35,1 мм рт.ст.) по сравнению с группой АЗМ + гидрохлоротиазид (-29,5 мм рт.ст.), что согласуется с данными нашего исследования. Разница средних значений по клиническому АД составила -5,6/-3,7 мм рт.ст. для САД и ДАД ($p<0,001$) в пользу комбинации с ХТД по сравнению с комбинацией с гидрохлоротиазидом [3]. В конце 10 нед. различия по клиническому АД в пользу группы АЗМ/ХТД по сравнению с группой АЗМ + гидрохлоротиазид сохранялись (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт.ст.; $p<0,001$). По данным СМАД в конце 6 нед. в группе АЗМ/ХТД также отмечено более выраженное снижение среднесуточного САД (различия с группой АЗМ + гидрохлоротиазид составили 5,8 мм рт.ст. (95% ДИ (-8,4 — -3,2), $p<0,001$). Целевое АД было достигнуто у 64,1 против 45,9% ($p<0,001$) пациентов в группе АЗМ/ХТД по сравнению с гидрохлоротиазидом. Прекращение приема препаратов вследствие нежелательных явлений зарегистрировано в 9,3 и 7,3% случаев ($p=0,38$). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о большей антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации АЗМ/ХТД по сравнению со свободной комбинацией АЗМ с гидрохлоротиазидом при отсутствии различий в частоте нежелательных явлений.

В исследовании Скибицкого В.В. и др. [15] у 60 пациентов с АГ и метаболическим синдромом было показано, что использование АЗМ 40 мг в комбинации с ИНД-ретард 1,5 мг сопровождалось достижением целевых уровней АД, улучшением основных показателей СМАД, центрального АД, нормализацией суточного профиля АД у большинства пациентов независимо от режима дозирования в течение суток.

По результатам выполненного нами исследования более выраженную антигипертензивную эффективность продемонстрировала комбинация АЗМ с ХТД по сравнению с ИНД-ретард в отношении как клинического АД, так и суточного периферического АД. Кроме того, наблюдались благоприятные изменения СИ САД.

Заключение

У пациентов с неконтролируемой АГ терапия комбинацией АЗМ с ХТД по сравнению с ИНД-ретард сопровождается более выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического систолического и диастолического АД, суточного периферического АД, а также нормализацией суточного профиля АД. Большее количество пациентов достигают целевого уровня АД на комбинации АЗМ/ХТД.

Фиксированная комбинация АЗМ/ХТД в дозировках 40/12,5 мг и 40/25 мг может рассматриваться в качестве выбора комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39 (33):3021-104, doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Kobalava ZD, Villevalde SV. Azilsartana Medoxomil: a New Possibilities in the Treatment of Hypertension. Pharmacological Properties. Kardiologiia 2014;12:57-62. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В. Азилсартана медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. Фармакологические свойства. Кардиология. 2014;12:57-62. doi:10.18565/cardio.2014.12.57-62.
3. Bakris G, Sica D, White W, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med. 2012;125:1229e1-1229e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
4. Ernst M, Neaton J, Grimm R, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. Hypertension. 2011;58:1001-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
5. Ernst M, Carter B, Goerdt C, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006;47:352-8. doi:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
6. Gorbunov VM. 24-hour blood pressure monitoring: modern aspects. M.: Logosphera, 2015. 240 p. (In Russ.) Горбунов В. М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015. 240 с.
7. Sever P, Messerli F. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur Heart J 2011;32 (20):2499-506. doi:10.1093/eurheartj/ehr177.
8. 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. (In Russ.) Муромцева 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 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
9. SPRINT Research Group: Wright J., Williamson J., Whelton P. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373 (22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
10. Karpov Yu.A. Fixed-drug combination of azilsartan medoxomil/chlorthalidone — new possibilities in blood pressure control in arterial hypertension. Atmosphere. Cardiology news. 2016;1:39-44 (In Russ.) Карпов Ю. А. Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона — новые возможности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2016;1:39-44.
11. Kobalava ZD, Villevalde SV, Kulakov VV. Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2017;57 (11):12-8. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Кулаков В. В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой антериальной гипертонией. Кардиология. 2017;57 (11):12-8. doi:10087/cardio.2017.11.10049.
12. Sica D, White W, Weber M, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13 (7):467-72. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
13. White W, Cuadra R, 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.
14. Bonner G, Bakris G, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013;27:479-86. doi:10.1038/jhh.2013.6.
15. 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. Kardiologiia. 2016;10:35-40. (In Russ.). Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Сиротенко Д. В. и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Кардиология. 2016;10:35-40. doi:10.18565/cardio.2016.10.35-40.