

Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию?

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Намазова Г. А.

Цель. По данным исследований, у пациентов с ожирением АД контролируется хуже, чем у пациентов с нормальной массой тела. Целью стала сравнительная оценка влияния фиксированных комбинаций азилсартана/хлорталидона и ирбесартана/гидрохлортиазида на офисное, суточное периферическое и центральное артериальное давление (АД), суточные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материал и методы. В исследование включено 46 пациентов с АГ и ожирением в возрасте от 35 до 55 лет. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. терапии азилсартаном/хлорталидоном (АЗЛ/Х) или ирбесартаном/гидрохлортиазидом (ИРБ/Г) проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее общий осмотр с антропометрическими измерениями, офисное измерение АД, электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование АД с анализом центрального АД и основных показателей жесткости аорты, биохимические анализы крови.

Результаты. Длительное применение двух фиксированных комбинаций сартана и диуретика сопровождалось достоверным снижением офисного и суточного АД, однако при лечении АЗЛ/Х это изменение оказалось более выраженным, чем при лечении ИРБ/Г. Также в группе АЗЛ/Х у достоверно большего количества пациентов произошла нормализация суточного профиля АД. Оба исследуемых препарата достоверно снизили центральное АД, что свидетельствует об их положительном влиянии на жесткость аорты. Однако существенного изменения суточной скорости пульсовой волны, определяемой системой Vasotens (Россия), выявлено не было. На фоне терапии в обеих группах было выявлено уменьшение индексированной на площадь поверхности тела массы миокарда левого желудочка, более заметное в группе АЗЛ/Х и при индексации на рост²⁷. В обеих группах отмечалось недостоверное снижение уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации, более заметное на фоне приема АЗЛ/Х. Никаких значимых колебаний уровня мочевой кислоты и калия выявлено не было, что подтверждает безопасность применения исследуемых комбинаций у пациентов с АГ и ожирением.

Заключение. АЗЛ/Х и ИРБ/Г являются эффективными и безопасными препаратами для лечения АГ у пациентов с ожирением. Однако длительное лечение АЗЛ/Х позволяет достичь более выраженного снижения периферического и центрального АД, улучшения структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, чем лечение ИРБ/Г.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболически активное ожирение, азилсартан/хлорталидон, геометрия левого желудочка, центральное артериальное давление, суточная скорость пульсовой волны.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке ООО "Такеда Фармасьютикалс", спонсором исследования является Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОСЧН).

ID исследования: NCT03006796 (clinicaltrials.gov).

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Шупенина Е. Ю.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6188-4610, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Намазова Г. А. — аспирант кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4870-0252.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЗЛ/Х — азилсартан/хлорталидон, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индексированная на площадь поверхности тела масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖр — индексированная на рост масса миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины, ИРБ/Г — ирбесартан/гипотиазид, МАУ — микроальбуминурия, ОЛМ/Г — ольмесартан/гидрохлортиазид, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, Alxao — аортальный индекс аугментации.

Рукопись получена 29.05.2019

Рецензия получена 19.07.2019

Принята к публикации 21.08.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):14–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21>

Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: can this comorbid pathology be effectively controlled?

Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Yushchuk E. N., Namazova G. A.

Aim. To assess the effect of azilsartan/chlortalidone and irbesartan/hydrochlorothiazide fixed combinations on office, daily peripheral and central blood pressure (BP), daily parameters of aortic stiffness and structural and functional state of the left ventricle in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Material and methods. The study included 46 patients with hypertension and obesity aged 35 to 55 years. In the beginning of the study and after 6 months of treatment with azilsartan/chlortalidone (AZL/C) or irbesartan/hydrochlorothiazide (IRB/H) all patients underwent a comprehensive clinical and instrumental and laboratory examination, including a general examination with anthropometric measurements, office measurement of BP, electrocardiography, echocardiography, 24-hour BP monitoring with analysis of central BP and the main parameters of aortic stiffness, biochemical blood tests.

Results. Long-term use of two fixed combinations of sartan and diuretic was accompanied by a significant decrease of office and daily BP. However, in the AZL/C use, this change was more pronounced than in the IRB/H. Also, in the AZL/H group, a significantly larger number of patients reach a normalization of 24-hour BP profile. Both studied drugs significantly reduced central BP, which indicates their positive effect on aortic stiffness. However, a significant change in the daily pulse wave velocity determined by the Vasotens system was not detected. During therapy, in both groups, a decrease in left ventricular myocardial mass indexed by body surface area was revealed. It was more noticeable in the AZL/H group and when height indexed²⁷. In both groups, an insignificant decrease in creatinine level and an increase in glomerular filtration rate, more noticeable with the administration of AZL/H, were noted. There were no significant fluctuations in the level of uric acid and

potassium, which confirms the safety of the use of the studied combinations in patients with AH and obesity.

Conclusion. According to studies, AH in obese patients is less well controlled than in patients with normal body weight. AZL/H and IRB/H are effective and safe drugs for the treatment of AH in obese patients. However, long-term treatment of AZL/H allows reaching a more pronounced decrease in peripheral and central BP, improving the structural and functional state of the left ventricular myocardium in comparison with IRB/H.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):14–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21>

Key words: arterial hypertension, metabolically active obesity, azilsartan/chlortalidon, left ventricular geometry, central blood pressure, daily pulse wave velocity.

Ожирение и ассоциированные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют серьезную угрозу здоровью на популяционном уровне. Среди причин смерти пациентов с ожирением на первом месте находятся ССЗ. Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее тесно связанных с ожирением заболеваний. По данным исследования ЭССЕ-РФ в группе пациентов с нормальной массой тела частота АГ составляет 32,9% и 26,0% среди мужчин и женщин, в группе с избыточной массой тела — 45,8% и 38,5%, у лиц с ожирением 3 степени АГ выявляется в 71,9% и 67,8% случаев [1]. Важным условием успешного лечения АГ является контроль уровня артериального давления (АД). Данные исследований показывают, что у лиц с ожирением АГ контролируется хуже. Так, в работе Booth NP, et al. проанализированы данные 153 тыс. пациентов в возрасте от 30 до 100 лет, проживающих в Великобритании [2]. Выяснилось, что по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) количество пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, возросло. При этом число пациентов, достигших целевых уровней АД, снижалось, приобретая наименьшее значение при ожирении 3 степени (69% при нормальном весе, 51% при морбидном ожирении).

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, большинству пациентов, за исключением больных АГ 1 степени низкого сердечно-сосудистого риска, показана терапия двумя препаратами с использованием фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина (АРА) с антагонистом кальция (АК) или диуретиком [3]. В соответствии с последними исследованиями азилсартан/хлорталидон (АЗЛ/Х) является эффективной и в настоящее время единственной фиксированной комбинацией АРА и тиазидоподобного диуретика. В многоцентровом исследовании Neutel J, et al. сравнивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций АЗЛ/Х и олесартана/гидрохлортиазида (ОЛМ/Г) у 837 пациентов с АГ 2 степени старше 18 лет. Продолжи-

Conflicts of Interest: the study was carried out with the financial support of OOO Takeda Pharmaceutical, the study was sponsored by Society of Heart Failure Specialists.

Study ID: NCT03006796 (clinicaltrials.gov).

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Namazova G. A. ORCID: 0000-0003-4870-0252.

Received: 29.05.2019 **Revision Received:** 19.07.2019 **Accepted:** 21.08.2019

тельность наблюдения составила 52 недели. Оба препарата эффективно и безопасно снижали АД, однако для достижения целевых уровней в группе АЗЛ/Х применялись более низкие дозы препарата, чем в группе ОЛМ/Г [4]. Похожие данные с теми же препаратами были получены и в исследовании Vakis G, et al. с участием 153 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3 стадии [5]. Влияние АЗЛ/Х на функцию почек оценивалось на моделях крыс с метаболическим синдромом или сахарным диабетом (СД). Исследуемая комбинация обладала более выраженными нефропротективным и противовоспалительным свойствами, чем монотерапия АЗЛ или хлорталидоном [6, 7]. В большинстве исследований с применением АЗЛ/Х изучалось влияние препарата на офисное и суточное периферическое АД. Целью нашего исследования являлась сравнительная оценка влияния АЗЛ/Х (Эдарби Кло, Такеда, Япония) и фиксированной комбинации ирбесартана/гипотиазида (ИРБ/Г, Коапровель, Санофи, Франция) на офисное, суточное периферическое и центральное АД, суточные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ и ожирением при длительном лечении.

Материал и методы

В исследование включено 46 пациентов с АГ и ожирением в возрасте от 35 до 55 лет. АГ диагностировалась по данным офисного измерения АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.), ожирение диагностировалось при повышении ИМТ >30 кг/м². Критерием исключения являлось наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), СД, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Большинство пациентов (43%) до включения в исследование находились на комбинированной антигипертензивной терапии, 25% — на монотерапии, 31% не принимали никаких препаратов. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Комбинированные

Таблица 1

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

| Показатель | Группа АЗЛ/Х (n=23) | Группа ИРБ/Г (n=23) |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст (годы) | 46,4±7,0 | 48,8±5,5 |
| Пол | муж. 13 (56%) жен. 10 (44%) | муж. 12 (52%) жен. 11 (48%) |
| ОТ (см) | муж. 113,1±12,9 жен. 110,6±10,9 | муж. 113,1±12,3 жен. 104,8±10,3 |
| ОТ/ОБ | муж. 0,98±0,07 жен. 0,95±0,09 | муж. 0,98±0,06 жен. 0,89±0,06 |
| ОТ/рост | 0,64±0,06 | 0,64±0,07 |
| Степень АГ, n (%) | 1 — 11 (48%) 2 — 12 (52%) | 1 — 13 (57%) 2 — 10 (43%) |
| САД (мм рт.ст.) | 152,4±12,5 | 152,5±10,6 |
| ДАД (мм рт.ст.) | 100,2±9,7 | 100,2±8,0 |
| Дислипидемия, n (%) | 15 (75%) | 14 (70%) |
| Общий холестерин (ммоль/л) | 5,7±0,9 | 5,6±1,0 |
| ЛПНП (ммоль/л) | 3,6±0,8 | 3,4±0,7 |
| Триглицериды (ммоль/л) | 2,1±0,9 | 1,8±0,9 |
| Микроальбуминурия, n, (%) | 10 (43%) | 8 (35%) |
| Креатинин (мкмоль/л) | 86,1±16,4 | 84,9±12,3 |
| СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | 94,8±13,0 | 95,5±9,9 |

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОБ — объем бедер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

препараты назначались по показаниям согласно инструкции по применению. Для сопоставимости исследуемых групп препараты назначались в строгой последовательности: первому включенному в исследование пациенту назначался оригинальный АЗЛ/Х, второму — оригинальный ИРБ/Г. Такая последовательность назначения двух фиксированных комбинаций сохранялась и в последующем.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. терапии проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее общий осмотр с антропометрическими измерениями, офисное измерение АД, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование с анализом центрального АД и основных показателей жесткости аорты.

Измерение АД. Офисное измерение АД проводилось при включении в исследование, через 1, 3 и 6 мес. терапии после 10-минутного отдыха в положении сидя с использованием автоматического тонометра Omron 5. Первое измерение из анализа исключалось, определялось среднее значение между 2-м и 3-м измерением. Между визитами пациенты проводили самоконтроль АД с помощью автоматического тонометра 2 раза в день (в утренние и вечерние часы) с последующим определением среднего значения между 2-м и 3-м измерением (первое из анализа исключалось), полученные данные записывались в дневник.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось при включении в исследование и через 6 мес. терапии с использованием системы VPLab. Анализировались следующие показатели: среднее суточное, дневное и ночное значение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), тип суточной кривой, дневная и ночная вариабельность САД и ДАД.

Анализ показателей жесткости аорты. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. антигипертензивной терапии проводился анализ жесткости аорты и центральной пульсовой волны в течение суток с использованием системы VPLab Vasotens. Оценивались следующие показатели: средние значения центрального САД, ДАД и ПАД, аортальный индекс аугментации (AI_{ао}), скорости пульсовой волны (СПВ).

Эхокардиография. ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате VIVID 7 фирмы “General Electric” (США) в соответствии с рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI). Определялись основные линейные и объемные показатели ЛЖ, его масса миокарда с последующей индексацией на площадь поверхности тела (иММЛЖ) или рост^{2,7} (иММЛЖр), рассчитывался индекс относительной толщины (ИОТ). Нарушение геометрии ЛЖ определялось по иММЛЖ и ИОТ. Также оценивались линейные и объемные размеры предсердий, функция правого желудочка.



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД



**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг + 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, олесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олесартан 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.

СОКРАЩЕННАЯ 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 действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; 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 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; 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 независимо от времени приема пищи. 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 сте-

пени (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/0519/0029

ООО «Тakeda 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: сентябрь 2019 г. RU/EDA/0619/0032

Таблица 2

Динамика офисного АД на фоне терапии исследуемыми препаратами

| Визит | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|------------------------|
| | САД (мм рт.ст.) | ДАД (мм рт.ст.) | САД (мм рт.ст.) | ДАД (мм рт.ст.) |
| Включение | 152,4±12,5 | 100,2±9,7 | 152,5±10,6 | 100,2±8,0 |
| Визит 2 (1 мес.) | 129,9±15,0* | 87,0±9,5* | 131,3±15,2* | 88,5±9,7* |
| Визит 3 (3 мес.) | 129,7±14,6* | 86,8±9,5* | 134,9±13,9* | 91,9±9,6* |
| Визит 4 (6 мес.) | 122,9±8,8* | 84,2±6,9* | 133,4±12,3* [#] | 91,9±7,8* [#] |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с визитом включения, [#] — p<0,05 в сравнении с группой АЗЛ-Х.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Лабораторное обследование. Всем пациентам при включении в исследование проводился биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля, уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, электролитов. Для оценки безопасности исследуемых комбинированных препаратов уровень креатинина, мочевой кислоты и электролитов крови повторно определялся через 3 и 6 мес. антигипертензивной терапии.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензионного пакета программ “Stastica 10.0” (Statsoft, США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости <0,05. Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. При множественных сравнениях применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Этическим Комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данная статья является фрагментом организованного ее авторами наблюдательного проспективного обсервационного исследования PUZZLE (Prospective observational study of aZilsartan/chlortalidone compared with irbesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with arterial hypertension and obesity in routine clinical practice). Это проспективное исследование, включая публикацию его предварительных результатов с вышеуказанной целью, задачами и дизайном, было одобрено международными экспертами и зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov под номером: NCT03006796.

Таблица 3

Количество пациентов, достигших целевого уровня АД в процессе лечения

| Визит | Группа АЗЛ/Х (n=23) | Группа ИРБ/Г (n=23) |
|------------------|---------------------|---------------------|
| Визит 2 (1 мес.) | 18 (78%) | 15 (65%) |
| Визит 3 (3 мес.) | 21 (91%) | 18 (78%) |
| Визит 4 (6 мес.) | 21 (91%) | 19 (83%) |

Результаты

В исследование были включены пациенты среднего возраста (47,6±6,25 лет) с АГ 1-2 степени и метаболически активной формой ожирения, что подтверждалось антропометрическими данными, наличием у пациентов метаболических нарушений, в частности, дислипидемии, которая была выявлена у большинства (75%) пациентов. Микроальбуминурия (МАУ) от 30 до 100 мг/дл отмечалась у 18 (39%) больных. При этом нарушений функции почек выявлено не было. При сравнении данных включенных в исследование пациентов достоверных различий между группой АЗЛ/Х и ИРБ/Г не отмечалось.

За все время наблюдения было выполнено 4 визита, на которых проводилось офисное измерение АД: визит включения, через 1, 3 и 6 мес. терапии (табл. 2). На фоне приема АЗЛ/Х и ИРБ/Г в течение месяца было выявлено достоверное снижение офисного САД и ДАД, в среднем, на 22,4 и 12,3 мм рт.ст., соответственно. Через 3 мес. в группе АЗЛ/Х АД стабилизировалось, тогда как в группе ИРБ/Г у части пациентов было выявлено повышение АД, что потребовало увеличения дозы препарата. К концу наблюдения (через 6 мес. терапии) на фоне приема АЗЛ/Х отмечалось достоверно более низкое АД, чем в группе ИРБ/Г (122,9 и 84,2 мм рт.ст. vs 133,4 и 91,9 мм рт.ст., соответственно).

За время наблюдения в группе АЗЛ/Х целевых значений офисного АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 21 (91%) пациентов, в группе ИРБ/Г — 19 (83%) пациентов (табл. 3). У большинства пациентов нормализация АД произошла в течение 1-го мес. терапии. В группе ИРБ/Г через 3 мес. терапии для достижения целевых уровней АД 7 пациентам (30%) потребовалась коррекция дозы препарата. Для сравнения,

Таблица 4

Динамика суточного мониторирования АД на фоне терапии исследуемыми препаратами

| Показатели | | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|---------------------------|-------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ср. сут. САД | | 140,5±12,0 | 126,1±6,7* | 139,4±11,5 | 128,7±7,4* |
| ср. сут. ДАД | | 98,1±10,8 | 78,7±6,5* | 89,1±5,2 | 82,1±4,2* |
| ср. САД день | | 143,1±11,3 | 128,7±7,7* | 143,6±10,2 | 134,6±8,4* |
| ср. ДАД день | | 93,7±10,2 | 82,6±9,1* | 93,5±5,7 | 87,5±5,3* |
| ср. САД ночь | | 134,3±13,6 | 119,8±11,0* | 123,8±12,9 | 114,2±7,9 |
| ср. ДАД ночь | | 85,3±12,5 | 74,5±10,2* | 76,7±6,8 | 70,1±5,7* |
| Тип | dipper | 6 (26%) | 14 (61%)* | 10 (43%) | 15 (66%) |
| | non-dipper | 13 (57%) | 8 (35%) | 11 (48%) | 7 (30%) |
| | over-dipper | 1 (4%) | 1 (4%) | 2 (9%) | 1 (4%) |
| | n.peakер | 3 (13%) | 0 | 0 | 0 |
| Вариабельность САД (день) | | 14,1±3,8 | 13,2±3,1 | 13,6±3,1 | 11,7±3,4 |
| Вариабельность САД (ночь) | | 12,1±4,3 | 11,6±3,6 | 11,8±4,3 | 10,8±2,4 |
| Вариабельность ДАД (день) | | 10,8±3,5 | 10,2±3,0 | 11,2±2,5 | 10,8±2,3 |
| Вариабельность ДАД (ночь) | | 9,9±3,5 | 8,7±3,3 | 10,8±4,2 | 9,0±2,6 |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с данными до лечения.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

Динамика центрального АД и показателей жесткости аорты на фоне терапии исследуемыми комбинациями

| Показатели | | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|----------------------------|--|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ср. сут. САДао (мм рт.ст.) | | 131,1±10,9 | 116,6±7,3* | 129,9±11,3 | 118,0±6,4* |
| ср. сут. ДАДао (мм рт.ст.) | | 94,3±10,5 | 82,5±7,9* | 92,9±5,1 | 84,4±4,3* |
| ср. САДао день (мм рт.ст.) | | 132,4±10,6 | 119,0±8,5* | 134,2±10,7 | 123,1±7,2* |
| ср. ДАДао день (мм рт.ст.) | | 96,6±10,3 | 84,9±8,8* | 97,7±5,7 | 89,8±5,5* |
| ср. САДао ночь (мм рт.ст.) | | 126,5±13,2 | 111,7±10,9* | 118,6±12,6 | 106,6±8,2 |
| ср. ДАДао ночь (мм рт.ст.) | | 87,9±12,8 | 76,7±10,2* | 81,5±5,6 | 72,3±5,2* |
| ср. сут. Alxao (%) | | 26 (18-30) | 16 (12-33) | 28 (19-34) | 14 (9-23) |
| ср. сут. СПВ (м/с) | | 10,4±1,0 | 10,3±1,1 | 9,9±1,1 | 9,8±1,4 |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с визитом до лечения.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, Alx — индекс аугментации, СПВ — скорость пульсовой волны.

в группе АЗЛ/Х коррекция дозы препарата на визите 3 не проводилась.

При анализе данных суточного мониторирования АД (табл. 4) в обеих группах отмечалось достоверное снижение средних суточных, дневных и ночных значений САД и ДАД, в среднем на 13,5 и 11,2 мм рт.ст. для САД и ДАД в течение суток. При анализе суточных колебаний АД на фоне 6-месячной антигипертензивной терапии в обеих группах было выявлено увеличение количества пациентов с нормализовавшимся суточным профилем АД (dipper), однако на фоне приема АЗЛ/Х таких пациентов оказалось значительно больше, чем в группе ИРБ/Г (26% пациентов с типом dipper до лечения, 61% — после лечения). В обеих группах отмечалась тенденция к снижению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время, однако достоверных различий между группами выявлено не было.

На фоне 6-месячной комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение центрального суточного, дневного и ночного САД и ДАД, в среднем, на 13,2 и 10,2 мм рт.ст. для САД и ДАД за сутки (табл. 5). Один из показателей жесткости аорты (Alxao) также снизился в обеих группах, однако достоверного различия между группами не отмечено. Кроме того, в обеих группах не было выявлено существенного изменения суточной СПВ на фоне терапии, что, возможно, связано с особенностями определения данного показателя в системе Vasotens.

При включении в исследование всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела: диета с ограничением калорийности пищи до 1500 ккал/сут. у женщин и 1800 ккал/сут. у мужчин, регулярные физические нагрузки до 30 минут в день, изменение пищевого поведения (уменьшение раз-

Таблица 6

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии исследуемыми препаратами

| Показатели | | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|---------------------------|-------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| иММЛЖ м | | 96,7±11,2 | 95,6±9,4 | 97,8±9,3 | 96,0±9,1 |
| иММЛЖ ж | | 87,6±9,1 | 86,7±8,8 | 86,1±8,9 | 85,7±9,0 |
| иММЛЖр м | | 47,5±5,1 | 43,2±4,8 | 41,9±5,4 | 46,1±4,3 |
| иММЛЖр ж | | 43,7±5,3 | 40,7±5,4 | 38,2±4,9 | 39,4±5,3 |
| Геометрия ЛЖ | Норма | 6 (26%) | 12 (53%)* | 8 (35%) | 11 (49%) |
| | КР | 11 (49%) | 7 (30%) | 10 (43%) | 7 (30%) |
| | КГ | 4 (17%) | 4 (17%) | 3 (14%) | 4 (17%) |
| | ЭГ | 2 (8%) | 0 | 2 (8%) | 1 (4%) |
| иКДО (мл/м ²) | | 59,2±8,4 | 56,9±8,2 | 59,8±8,9 | 60,5±9,2 |
| ФВ ЛЖ, % | | 63,7±5,7 | 64,4±4,4 | 62,7±4,2 | 61,3±4,9 |
| илП (мл/м ²) | | 28,6±5,9 | 28,3±4,6 | 26,3±5,8 | 25,8±5,9 |
| ипП (мл/м ²) | | 22,4±5,9 | 20,7±3,9 | 20,7±5,2 | 22,1±3,9 |
| ПЖ баз.диаметр (см) | | 3,5±0,3 | 3,6±0,4 | 3,4±0,4 | 3,6±0,5 |
| TAPSE | | 2,2±0,2 | 2,3±0,3 | 2,3±0,4 | 2,4±0,3 |

Примечание: * — p<0,05 в сравнении с визитом до лечения.

Сокращения: иММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка (ж — у женщин, м — у мужчин), КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, илП — индексированный объем левого предсердия, ипП — индексированный объем правого предсердия, TAPSE — систолическая экскурсия трикуспидального кольца.

Таблица 7

Динамика уровня креатинина и СКФ на фоне терапии исследуемыми препаратами

| Визит | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| | Креатинин (мкмоль/л) | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | Креатинин (мкмоль/л) | СКФ (мл/мин/1,73 м ²) |
| Включение | 85,5±15,2 | 95,6±17,1 | 84,9±12,3 | 95,5±9,9 |
| Визит 3 (3 мес.) | 73,5±10,9 | 102,4±15,8 | 85,3±11,2 | 94,6±8,1 |
| Визит 4 (6 мес.) | 78,1±10,9 | 102,4±13,2 | 82,1±11,3 | 101,1±4,5 |

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии исследуемыми препаратами

| Визит | Группа АЗЛ/Х (n=23) | | Группа ИРБ/Г (n=23) | |
|------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| | Мочевая кислота (ммоль/л) | Калий (ммоль/л) | Мочевая кислота (ммоль/л) | Калий (ммоль/л) |
| Включение | 383,8±41,1 | 4,4±0,5 | 340,8±45,3 | 4,7±0,4 |
| Визит 3 (3 мес.) | 367,2±43,1 | 4,6±0,4 | 365,4±31,6 | 4,3±0,6 |
| Визит 4 (6 мес.) | 352,9±43,0 | 4,5±0,3 | 374,5±44,2 | 4,4±0,3 |

мера порций, ограничение потребления пищи в вечерние и ночные часы, регулярные частые приемы небольшого количества пищи). В обеих группах отмечалось снижение массы тела, в среднем на 7,2±2,8 кг. При анализе структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ в динамике (табл. 6) ММЛЖ индексировалась не только на площадь поверхности тела (ППТ), но и на рост^{2,7}.

На фоне антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалось незначительное снижение иММЛЖ. При анализе динамики иММЛЖр было

выявлено более выраженное снижение этого показателя в группе АЗЛ/Х, однако достоверных различий между группами не отмечалось. Также в группе АЗЛ/Х у большего количества пациентов произошла нормализация геометрии ЛЖ: 2 пациента из подтипа “эксцентрическая гипертрофия” и 4 пациента из подтипа “концентрическое ремоделирование” перешли в “норму”. В группе АЗЛ/Х количество пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ до и после лечения не изменилось, а в группе ИРБ/Г увеличилось на 1 пациента, что, возможно, связано с недо-

статочного продолжительным периодом наблюдения и прогрессированием АГ. В обеих группах на фоне терапии не было выявлено какой-либо значимой динамики объемных показателей ЛЖ, правого желудочка, предсердий.

Для оценки безопасности комбинированных препаратов, а также их нефропротективного действия были проанализированы лабораторные данные пациентов при включении в исследование, через 3 и 6 мес. терапии. За все время наблюдения в обеих группах отмечалась тенденция к снижению уровня креатинина и увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРИ (табл. 7), более заметное на фоне приема АЗЛ/Х. В обеих группах на фоне терапии не было выявлено никаких значимых колебаний уровня мочевой кислоты и калия (табл. 8), что подтверждает безопасность применения исследуемых комбинаций у пациентов с АГ и ожирением.

Обсуждение

Важным условием успешного лечения АГ является контроль уровня АД. Большинству пациентов для достижения целевого уровня АД необходимо назначение как минимум двух антигипертензивных препаратов. В нашем исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности АЗЛ/Х и ИРБ/Г у больных с АГ и ожирением на фоне 6-месячной терапии. При анализе офисных измерений, а также данных суточного мониторирования АД выяснилось, что обе комбинации эффективно снижают периферическое и центральное АД, однако в группе АЗЛ/Х это снижение оказалось более стабильным и было достигнуто при приеме более низких доз препарата. Возможно, эффективность АЗЛ/Х у больных с ожирением объясняется дополнительными свойствами азилсартана: нефропротективным, противовоспалительным эффектом, а также способностью повышать чувствительность тканей к инсулину. В исследовании Kumar K, et al. участвовало 305 пациентов с АГ и СД 2 типа с избыточной массой тела (ИМТ $26,6 \pm 3,8$ кг/м²) [8]. 152 пациента

получали АЗЛ, остальные — телмисартан в течение 6 мес. В группе АЗЛ отмечалось более значимое снижение АД, а также уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), чем в группе телмисартана, что по мнению авторов связано с плеiotропным эффектом препарата [9]. В нашем исследовании стабильное снижение АД на фоне приема АЗЛ/Х привело к более значимому уменьшению массы миокарда ЛЖ, улучшению его структурно-функционального состояния, чем в группе ИРБ/Г. Однако существенного изменения параметров аортальной жесткости выявлено не было. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании анализировалась суточная СПВ. Значительные колебания показателя в течение суток не позволили выявить динамику на фоне лечения. В нашем исследовании длительное применение АЗЛ/Х и ИРБ/Г не сопровождалось гиперурикемией и электролитными нарушениями. В группе АЗЛ/Х было выявлено более существенное снижение креатинина и увеличение СКФ. Также в этой группе у 6 (26%) пациентов отмечалось уменьшение или полное исчезновение МАУ, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте препарата. В группе ИРБ/Г таких пациентов было только 2 (8%).

Заключение

По данным исследований у пациентов с ожирением АГ контролируется хуже, чем у пациентов с нормальным весом. Комбинированная терапия, в частности, с использованием АРА и диуретика, может помочь в достижении целевых уровней АД. АЗЛ/Х и ИРБ/Г являются эффективными и безопасными препаратами для лечения АГ у пациентов с ожирением. Длительное лечение АЗЛ/Х позволяет достичь более стабильного снижения периферического и центрального АД, улучшения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, чем лечение ИРБ/Г.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке ООО “Такеда Фармасьютикалс”, спонсором исследования является Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОССН).

Литература/References

- Balanova Yu.A, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ. J. Cardiol.* 2018;23(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study. *J.Hum.Hypertens.* 2016;30:40-5. doi:10.1038/jhh.2015.23.
- 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Neutel JM, Cushman WC, Lloyd E, et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide. *J. Clin. Hypertens.* 2017;19:874-83. doi:10.1111/jch.13009.
- 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.* 2018;20:694-702. doi:10.1111/jch.13230.
- Jin C, O'Boyle S, Kleven DT, Pollock JS. Antihypertensive and anti-inflammatory actions of combined azilsartan and chlorthalidone in Dahl salt-sensitive rats on a high-fat, high-salt diet. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014;41(8):579-88. doi:10.1111/1440-1681.12250.
- Hye Khan MA, Neckar J, Haines J. Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats. *Am. J. Hypertens.* 2014;27(8):1087-95. doi:10.1093/ajh/hpu016.
- Kumar K, Reddy P, Subrahmanyam B, et al. Efficacy of azilsartan and telmisartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Adv. Obes. Weight Mang Control.* 2018;8(5):274-7. doi:10.15406/aowmc.2018.08.00257.
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol.* 2016;7:235-9. doi:10.3389/fphar.2016.00235.