

DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.45-50

Преимущества азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией: как правильно осуществить выбор и оптимизировать антигипертензивную терапию?

Т.В.Мартынюк[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]trukhiniv@mail.ru

Азилсартана медоксомил – препарат из класса блокаторов рецепторов ангиотензина (сартанов), обладающий выраженным антигипертензивным эффектом и безупречным профилем переносимости. По сравнению с другими препаратами (кандесартан, олмесартан, рамиприл, хлорталидон, валсартан) по данным сравнительных исследований и метаанализов азилсартана медоксомил демонстрирует высокую антигипертензивную эффективность с точки зрения 24-часового контроля артериального давления (АД), что позволяет рекомендовать его назначение у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. Это связано со способностью препарата не только надежно снижать АД в дневные и ночные часы, но и нормализовать суточный профиль. Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила в виде повышения чувствительности рецепторов к инсулину, положительного влияния на метаболизм глюкозы, улучшения функции эндотелия позволяют рассматривать его назначение у пациентов с нарушениями углеводного обмена, избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом. Препарат показан как пациентам, ранее не получавшим антигипертензивную терапию, так и в том случае, если предшествующее лечение другими блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не приводило к надежному достижению целевого уровня АД. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности азилсартана медоксомила могут обеспечить лучшую приверженность пациентов долгосрочной терапии и достижение оптимальных результатов лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, азилсартана медоксомил, блокаторы рецепторов ангиотензина II, суточное мониторирование артериального давления, нон-дипперы, найт-пикеры.

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Преимущества азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией: как правильно осуществить выбор и оптимизировать антигипертензивную терапию? Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.45-50

Advantages azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension: how to make a choice and to optimize antihypertensive therapy?

[Review]

T.V.Martynyuk[✉], I.E.Chazova

National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]trukhiniv@mail.ru

For citation: Martynyuk T.V., Chazova I.E. Advantages azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension: how to make a choice and to optimize antihypertensive therapy? Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.45-50

Abstract

Azilsartan medoxomil is a drug from class of angiotensin II receptor antagonist (sartans), have a anti-hypertensive effect and excellent tolerability profile. In comparison with other drugs (candesartan, olmesartan, ramipril, chlorthalidone, valsartan) according to comparative studies and meta-analyses azilsartan medoxomil demonstrated high antihypertensive efficacy, in terms of 24-hour BP control, which allows to recommend its purpose in patients of hypertension 1–2 degrees. This is due to the ability of the drug not only safely reduce AD during day and night hours, but also to normalize the circadian profile. Pleiotropic effects of azilsartan medoxomil in the form of increased sensitivity of receptors to insulin, a positive effect on glucose metabolism, improved endothelial function allow us to consider its purpose in patients with carbohydrate metabolism disorders, overweight, obesity, and metabolic syndrome. The drug is indicated for as patients who have not previously received antihypertensive therapy and if previous treatment with other RAAS blockers did not lead to reliable achievement of target BP levels. High efficiency and safety of azilsartan medoxomil can provide better patient adherence to long term therapy and achieve optimal results of therapy.

Key words: arterial hypertension, azilsartan medoxomil, angiotensin II receptor antagonist, daily monitoring of blood pressure, non-dippers, night-peaker.

Задача улучшения контроля артериального давления (АД) остается проблемой глобального значения. Масштабные эпидемиологические и клинические исследования доказали, что повышенное АД драматически увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных [1]. В частности, доказана прямая взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) и риском сердечно-сосудистых событий, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные болезни и поражение почек [2]. При сравнительной оценке риска потери здоровья, связанной с повышенным САД, у 8,69 млн пациентов – участников 844 исследований из 154 стран показано, что за последние 25 лет распространенность САД >110–115 и 140 мм рт. ст. значительно возросла [3]. Так, в 2015 г. около 3,5 млрд взрослых имели САД по меньшей мере от 110 до 115 мм рт. ст., у 874 млн САД превышало 140 мм рт. ст., несмотря на проведение профилактических

мероприятий и доступность недорогостоящих, эффективных антигипертензивных препаратов (АГП).

В современном обществе распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45% среди взрослого населения [4]. В российской популяции среди мужчин распространенность АГ в ряде регионов достигает 47%, а среди женщин – около 40%. Пристальное внимание к этой проблеме в нашей стране обусловлено тем, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, как и болезни системы кровообращения, часто осложняют течение АГ и являются ведущими причинами смертности населения, составляя 55% от числа умерших от всех причин.

Поэтому в настоящее время чрезвычайную важность имеет задача выбора оптимального АГП для эффективной терапии АГ в зависимости от клинической ситуации. Для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ) в виде

моно- или комбинированной терапии рекомендуется применение 5 классов АГП, которые доказали способность улучшать прогноз в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1, 4]. Диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью с достижением целевого уровня АД при назначении в режиме монотерапии у 30–50% больных АГ 1–2-й степени [1]. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – БРА и ИАПФ являются мощными и наиболее часто используемыми классами препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 4]. В многочисленных РКИ показана их способность замедлять темп развития и прогрессирования поражений органов-мишеней, таких как выраженность гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, микроальбуминурия и протеинурия, снижение функции почек. К дополнительным свойствам ИАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью.

В течение последнего десятилетия популярность БРА значительно возросла. Это связано с их высокой антигипертензивной эффективностью при однократном назначении, сравнимом с плацебо профилем переносимости, что обеспечивает высокую приверженность пациентов терапии. Антигипертензивный эффект БРА не зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста пациентов [1]. При назначении БРА отсутствует феномен «ускользания» эффекта, поскольку антигипертензивное действие не зависит от пути образования ангиотензина II. По данным фармакоэпидемиологического исследования АГ ПИФАГОР IV за период с 2008 г. к 2015 г. частота назначения БРА в виде монотерапии увеличилась с 8 до 16% [5]. По данным фармакоэпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ российские врачи часто выбирают режим монотерапии (54%) с выбором ИАПФ (46,4%) или БРА (41,3%), реже всего – диуретика (11,8%) [6].

В 2011 г. Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) был одобрен новый представитель класса сартанов – азилсартана медоксомил [2]. Препарат одобрен в США и странах Евросоюза для лечения пациентов с гипертонической болезнью в возрасте старше 18 лет. В Японии назначается активный метаболит азилсартан, который отличается от соединения, имеющего лицензию в Европе и США (азилсартана медоксомил). В нашей стране применение азилсартана медоксомила с 2014 г. (Эдарби®) позволило значительно расширить возможности контроля АД, в том числе у пациентов, получавших лечение БРА без достижения устойчивого снижения АД. Рассмотрим уникальные свойства азилсартана медоксомила, отличающие его от других БРА. Особенности и преимущества азилсартана медоксомила помогут охарактеризовать потенциальных пациентов с АГ, у которых назначение препарата поможет обеспечить надежный контроль АД. Азилсартана медоксомил представляет собой пролекарство, которое после перорального приема подвергается быстрому гидролизу в желудочно-кишечном тракте с образованием активной формы – азилсартана [7, 8]. Последний надежно связывается с рецепторами ангиотензина II 1-го типа (AT_1 -рецепторами) и медленно диссоциирует в сравнении с другими БРА [9]. Азилсартан – сильнодействующий и высокоселективный БРА с биодоступностью 60%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5–3 ч, период полувыведения составляет 12 ч. Через желудочно-кишечный тракт выводится из организма 55% препарата, 42% – через почки. Фармакокинетика препарата не зависит от приема пищи.

Такие свойства азилсартана, как высокое сродство и надежное связывание с AT_1 -рецепторами, обеспечивают мощное и продолжительное антигипертензивное действие, что убедительно

показано в исследованиях, посвященных сравнительному анализу эффективности и переносимости азилсартана медоксомила и других сартанов или ИАПФ рамиприла в режимах монотерапии.

В исследовании G.Bönnner и соавт. 884 пациентам с АГ 1–2-й степени в течение первых 2 нед лечения назначался азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки или рамиприл 2,5 мг 1 раз в сутки [11]. Дозу титровали до 40 или 80 мг азилсартана медоксомила и 10 мг рамиприла 1 раз в сутки, АГТ продолжалась еще в течение 22 нед. В результате 24-недельного исследования было показано, что клиническое САД в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг снизилось на $20,60 \pm 0,95$ и $21,10 \pm 0,95$ мм рт. ст. соответственно, в группе рамиприла 10 мг – на $12,20 \pm 0,95$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ в сравнении с дозовыми режимами азилсартана медоксомила). Достоверная динамика наблюдались при оценке клинического диастолического АД (ДАД): снижение на 10,2, 10,5 и 4,9 мм рт. ст. в указанных группах лечения ($p < 0,001$). Пациенты прекращали лечение по причине побочных эффектов достоверно реже в группах азилсартана медоксомила (2,4% для 40 мг и 3,1% для 80 мг) по сравнению с группой рамиприла (4,8%). Следовательно, при лечении АГ 1–2-й степени азилсартана медоксомила оказался более эффективным и лучше переносился по сравнению с ИАПФ рамиприлом.

Важной особенностью клинических исследований по изучению эффективности азилсартана медоксомила является применение суточного мониторирования АД (СМАД) для сравнительной оценки динамики среднесуточного АД в качестве первичной конечной точки при назначении азилсартана медоксомила и других АГП [7, 8, 10–12]. Преимущества использования СМАД очевидны: среднесуточное АД лучше, чем клиническое АД, коррелирует с заболеваемостью и смертностью, поэтому полученные данные являются более надежным предиктором сердечно-сосудистых исходов по сравнению с традиционным клиническим АД [1, 4, 13]. Причем в исследованиях, учитывающих в одной и той же статистической модели уровни дневного и ночного АД, было установлено, что последнее является более сильным предиктором, чем дневное [1]. При оценке степени снижения ночного АД наиболее подтвержденным считается тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с более выраженным его снижением [14, 15]. Данные СМАД убедительно показали, что среди нон-дипперов выше распространенность гипертрофии левого желудочка, эпизодов ишемии миокарда, утолщения комплекса интима–медиа, когнитивных нарушений, нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [15–18]. Кроме того, применение СМАД в РКИ позволяет избежать включения пациентов с АГ «белого халата», что исключает возможные ошибки при оценке динамики АД [8]. Метод обеспечивает более низкую дисперсию при повторных исследованиях по сравнению с клиническими показателями АД и с точки зрения клинических испытаний позволяет уменьшить выборку пациентов для достижения статистически значимого результата при изучении препарата.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании в параллельных группах у 984 пациентов с эссенциальной АГ на протяжении 24 нед назначался азилсартана медоксомил (40 или 80 мг 1 раз в сутки) или валсартан (320 мг 1 раз в сутки) [10]. Критериями включения в исследование были: возраст 18 лет и старше, эссенциальная АГ (клиническое САД в положении сидя более 150 и менее 180 мм рт. ст.; среднее 24-часовое САД – более 130 и менее 170 мм рт. ст.). Больные, соответствующие критериям включения, прекращали прием ранее назначенных АГП за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Далее пациентов рандомизировали в группы азилсартана медоксомила 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед; азилсартана медоксомила 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до

80 мг 1 раз в сутки через 2 нед; валсартана 80 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед. Критериями исключения были: вторичная АГ, тяжелая диастолическая АГ (ДАД > 114 мм рт. ст.), сердечно-сосудистое событие в анамнезе (давностью 6 мес и менее), клинически значимая почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин на 1,73 м²), сахарный диабет типа 1 или плохо контролируемый сахарный диабет типа 2, плохая приверженность лечению в начальном периоде с приемом плацебо (менее 70 или более 130%), гиперкалиемия.

Первичным критерием эффективности было изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня по данным СМАД. Среди вторичных конечных точек эффективности в том числе оценивали изменение среднего 24-часового ДАД от исходного уровня по данным СМАД. Конечными точками для оценки безопасности были частота нежелательных явлений и результаты лабораторных исследований [10]. К 24-й неделе клиническое САД в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг достоверно снизилось на 14,9 и 16,9 мм рт. ст. соответственно; на 11,6 мм рт. ст. – в группе валсартана ($p=0,015$; $p<0,001$ соответственно для обоих дозовых режимов азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном). Среднее 24-часовое амбулаторное САД снизилось на 14,9, 15,3 и 11,3 мм рт. ст. для обеих групп азилсартана медоксомила и валсартана соответственно (во всех случаях $p<0,001$ по сравнению с валсартаном). В группах азилсартана медоксомила достоверно большим по сравнению с валсартаном оказалось снижение клинического и среднесуточного амбулаторного ДАД ($p<0,001$). Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех группах лечения. Большинство нежелательных явлений оценивались как легкие/умеренные. Таким образом, азилсартана медоксомил в дозах 40–80 мг обладает более высокой эффективностью по сравнению с валсартаном при сопоставимой частоте побочных эффектов.

В исследовании H.Rakugi и соавт. 622 пациента в течение 16 нед получали азилсартан (20–40 мг 1 раз в сутки с форсированным титрованием) или кандесартан (8–12 мг 1 раз в сутки с форсированным титрованием) [12]. В результате лечения к 16-й неделе клиническое САД снизилось на 21,8 мм рт. ст. в группе азилсартана и на 17,5 мм рт. ст. в группе кандесартана (разница -4,4 мм рт. ст., 95% доверительный интервал – ДИ от -6,53 до -2,20; $p<0,0001$). Клиническое ДАД снизилось на 12,4 и 9,8 мм рт. ст. соответственно (разница -2,6 мм рт. ст., 95% ДИ от -4,08 до -1,22; $p=0,0003$). Снижение амбулаторного давления (среднее за 24 ч, за дневной период, ночной период и ранние утренние часы) к 14-й неделе лечения также было достоверно большим в группе азилсартана по сравнению с кандесартаном. Исследуемые препараты обладали одинаково хорошей переносимостью, большинство побочных эффектов в обеих группах пациентов носило легкий/умеренный характер. Авторы сделали вывод о том, что назначение азилсартана 1 раз в сутки обеспечивает более выраженный 24-часовой антигипертензивный эффект по сравнению с кандесартаном при одинаковой степени безопасности [12].

В исследовании G.Vakris и соавт. были включены 1275 пациентов, которым в течение 6 нед назначался азилсартана медоксомил (20, 40 или 80 мг 1 раз в сутки) или олмесартан (40 мг 1 раз в сутки) [19]. К 6-й неделе эффективность азилсартана медоксомила 80 мг превысила таковую олмесартана 40 мг в отношении снижения среднего 24-часового амбулаторного САД (разница 2,1 мм рт. ст., 95% ДИ от -4,0 до -0,1; $p=0,038$). Эффективность азилсартана медоксомила в дозе 40 мг в день и олмесартана в дозе 40 мг в день в отношении снижения среднего 24-часового амбулаторного САД была сопоставимой. Профиль побочных эффектов при применении БРА во всех дозировках не отличался от плацебо. Следовательно, азилсартана медоксомил хорошо переносился и в дозе 80 мг был более эффективным по сравнению с максимальной дозой олмесартана.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании W.White и соавт. у 1291 пациента в сред-

нем возрасте 56 лет, 54% из которых составляли мужчины, изучались эффекты двух дозовых режимов азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) в сравнении с валсартаном 320 мг и олмесартаном 40 мг [20]. Результаты исследования показали, что плацебо-скорректированное среднее 24-часовое амбулаторное САД снижалось на 14,3 мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила 80 мг, на 11,7 мм рт. ст. – олмесартана 40 мг, на 10 мм рт. ст. – валсартана 320 мг ($p=0,009$ и $p<0,001$ соответственно для азилсартана медоксомила по сравнению с другими БРА). При этом эффективность азилсартана медоксомила в дозе 40 мг/сут и олмесартана в дозе 40 мг/сут в отношении снижения среднего 24-часового амбулаторного САД была одинаковой. При измерении клинического САД азилсартана медоксомил в обеих дозировках был более эффективным, чем олмесартан и валсартан. Безопасность и переносимость всех препаратов не отличалась от плацебо. Таким образом, эффективность азилсартана медоксомила в максимальной дозе превышает таковую олмесартана и валсартана, при этом частота побочных эффектов не возрастает. Азилсартана медоксомил может обеспечить самую высокую частоту достижения контроля АД среди других сартанов [20].

В 2011 г. был выполнен метаанализ исследований по изучению эффективности и переносимости БРА азилсартана медоксомила [8]. Результаты показали, что азилсартана медоксомил в дозах 40 и 80 мг/сут приводит к достоверному снижению САД и ДАД по сравнению с плацебо. Доза 80 мг/сут обладает большей эффективностью по сравнению с другими БРА, включая олмесартан 40 мг/сут и валсартан 320 мг/сут. Применение азилсартана медоксомила приводило к снижению среднего 24-часового амбулаторного и клинического АД, при этом значительно больший процент пациентов достигали целевого уровня АД. При сочетании азилсартана медоксомила с диуретиком хлорталидоном может быть достигнут дополнительный антигипертензивный эффект. Профиль побочных эффектов азилсартана медоксомила не отличается от других сартанов, включает головную боль, головокружение, инфекции мочевыводящих путей и утомляемость. Авторы метаанализа заключили, что азилсартана медоксомил является безопасным и эффективным БРА, имеющим уникальный фармакологический профиль по сравнению с другими сартанами, включая повышенную специфичность к АТ₁-рецепторам и медленную диссоциацию от них, что позволяет рассматривать его как высокоэффективный АГП для клинической практики.

Интерес представляют данные H.Takagi и соавт., которые выполнили метаанализ проспективных РКИ с применением азилсартана, включая азилсартана медоксомил, при АГ [21]. Пациенты с АГ рандомизировались в группы лечения азилсартаном или другими АГП (группа контроля); при этом основные результаты были посвящены оценке динамики клинического АД или 24-часового среднего АД по данным СМАД. Из первично отобранных 27 статей в анализ вошли 7 сообщений о РКИ с применением азилсартана или азилсартана медоксомила, включавших в общей сложности 6152 пациента [8, 10–12, 21]. Среди них следует отметить 5 контролируемых исследований с применением других сартанов (олмесартан в виде монотерапии и в сочетании с гидрохлоротиазидом в сравнении с азилсартаном и хлорталидоном, кандесартан, валсартан), 1 РКИ с ИАПФ рамиприлом и 1 РКИ с хлорталидоном. Продолжительность лечения варьировалась от 6 до 24 нед.

Объединенный анализ показал статистически значимое снижение клинического САД на 4,20 мм рт. ст. (95% ДИ 6,05–2,35; $p<0,00001$) и ДАД на 2,58 мм рт. ст. (95% ДИ 3,69–1,48; $p<0,00001$) при применении 40 мг азилсартана. Доза азилсартана 80 мг приводила к снижению САД и ДАД на -4,37 (95% ДИ от -7,01 до -1,73; $p<0,00001$) и -3,56 (95% ДИ от 4,69 до -2,43; $p<0,00001$) соответственно относительно контрольной терапии. При объединенном анализе данных СМАД для групп лечения азилсартаном 40 и 80 мг снижение уровней САД/ДАД по сравнению с контрольной терапией составило

-3,33/-2,12 мм рт. ст. (для САД – 95% ДИ от -4,74 до -1,93; $p < 0,00001$; для ДАД – 95% ДИ от -2,74 до -1,49; $p < 0,00001$).

Для изучения влияния качественной неоднородности групп пациентов при объединенном анализе оценивалась чувствительность исследования. При исключении исследования H.Rakugi [12] с применением азилсартана 40 мг с объединением данных остальных РКИ был получен статистически значимый результат в пользу терапии азилсартана медоксомилом 40 мг (для клинического САД -4,17 мм рт. ст.; 95% ДИ от -6,40 до -1,95; $p < 0,0002$; для клинического ДАД -2,58 мм рт. ст.; 95% ДИ от -3,95 до -1,21; $p < 0,0002$). При оценке среднесуточного АД по данным СМАД снижение САД составило 3,30 мм рт. ст. (95% ДИ от -4,97 до -1,64; $p = 0,002$); снижение ДАД -2,12 мм рт. ст. (95% ДИ от -2,91 до -1,33; $p < 0,00001$). При исключении РКИ D.Sica и соавт. [22] с применением хлорталидона в объединенном анализе других исследований сохранялось статистически значимое преимущество для 80 мг азилсартана (для клинического САД -5,52 мм рт. ст.; 95% ДИ от -7,49 до -3,54; $p < 0,00001$; для среднесуточного САД -4,31 мм рт. ст.; 95% ДИ от -6,26 до -2,35; $p < 0,0001$). В целом исключение любого одного исследования из анализа не изменило общие результаты, указывающие на высокую эффективность азилсартана/азилсартана медоксомила по сравнению с группами контроля (кандесартан, олмесартан, рамиприл, хлорталидон, валсартан) при сопоставимом профиле безопасности.

В дополнение к мощному антигипертензивному действию азилсартана медоксомила в исследованиях на животных и в клеточных экспериментах доказано способность положительно влиять на клеточные механизмы развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и чувствительность к инсулину [7]. Азилсартан БРА – с плейотропными эффектами, в частности антипролиферативным действием, причем в сосудистых клетках этот эффект напрямую не зависит от блокады АТ₁-рецепторов. Азилсартан в отличие от валсартана длительно блокирует индуцированную ангиотензином II протеинкиназу в клетках гладкой мускулатуры сосудов после вымывания препарата из инкубационной среды.

Азилсартана медоксомила вызывает уменьшение экспрессии ингибитора активатора плазминогена типа 1 в плазме крови, левом желудочке и аорте мышей, которые исходно характеризовались повышенной экспрессией ингибитора активатора плазминогена типа 1 или дефицитом аполипопротеина Е [23]. Препарат благоприятно воздействует на атеросклеротически измененную сосудистую стенку, что выражается в увеличении числа клеток в зоне поражения, и тенденцию к увеличению продукции коллагена. В соответствии с эволюцией атеросклеротической бляшки от стабильной к

нестабильной азилсартана медоксомила снижает экспрессию ингибитора активатора плазминогена типа 1 в стенке левого желудочка сердца, что потенциально уменьшает вероятность развития фиброза в ответ на острое повреждение при остром инфаркте миокарда [24].

Азилсартан способствует дифференцировке адипоцитов в большей степени в сравнении с валсартаном. Он оказывает стимулирующее воздействие на экспрессию генов, кодирующих рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами – PPAR- α , PPAR- γ , лептин, адипсин и адипонектин, в то время как валсартан таким действием не обладает [25]. Эти эффекты на дифференцировку адипоцитов и экспрессию генов показаны при применении концентраций азилсартана, которые не вызывали активацию PPAR в образцах трансактивированных клеток. Кроме того, лечение азилсартаном улучшает метаболизм глюкозы при ожирении, что было показано на модели крыс со спонтанной АГ с нонсенс-мутациями рецептора лептина, что проявлялось в виде гиперфагии, ожирения, гиперинсулинемии/инсулинорезистентности и гиперлипидемии [24]. Этот инсулинергический эффект не зависел от снижения потребления пищи, увеличения массы тела или активации PPAR- γ в жировой ткани. В отличие от телмесартана азилсартан предотвращает адипогенез и прирост массы тела за счет активации PPAR- γ -зависимых липолитических путей и улучшения энергетического обмена в ряде тканей [26].

В заключение следует отметить, что высокая антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила по сравнению с другими АПГ (кандесартан, олмесартан, рамиприл, хлорталидон, валсартан) с точки зрения 24-часового контроля АД позволяет рекомендовать его назначение у пациентов с АГ 1–2-й степени. Это обусловлено способностью препарата не только надежно снижать АД в дневные и ночные часы, но и нормализовать суточный его профиль. Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила в виде повышения чувствительности рецепторов к инсулину, положительного влияния на метаболизм глюкозы, улучшения функции эндотелия позволяют рассматривать его назначение у пациентов с нарушениями углеводного обмена, избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом. Наконец, предпочтение в пользу азилсартана медоксомила следует отдавать в случае пациентов с АГ, у которых предшествующий прием БРА не приводил к надежному достижению целевого уровня АД. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности азилсартана медоксомила могут обеспечить наилучшую приверженность пациентов долгосрочной терапии и достижение оптимальных результатов лечения.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure. *Lancet* 1990; 335 (8693): 827–38.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165–82.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации 2013 г. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii 2013 g. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> [in Russian]
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *РМЖ*. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov D.Ju. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. *RMZh*. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ошечкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Perry CM. Azilsartan medoxomil: a review of its use in hypertension. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 621–39.
- Baker WL, White WB. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1506–15.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 801–8.
- Sica D, White WB, Weber MA et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs. valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467–72.
- Bönnér G, Bakris GL, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 479–86.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
- Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876–85.
- Остроумова О.Д., Копченков И.И., Шукина Г.Н. Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 8–13. / Ostroumova O.D., Kopchenov I.I., Shchukina G.N. Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (5): 8–13. [in Russian]
- Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Human Hypertens* 2003; 17: 245–51.

17. Pierdomenico S, Buccì A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (7): 1627–34.
18. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43 (6): 382–7.
19. Bakris GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 81–8.
20. White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartanmedoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
21. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Res* 2014; 37: 432–7.
22. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartanmedoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284–92.
23. French CJ, Zaman AK, Sobel BE. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 143–8.
24. Kajija T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.
25. Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsy rats. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1123–9.
26. He H, Yang D, Ma L et al. Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-delta-dependent pathways. *Hypertension* 2010; 55: 869–79.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: chazova@hotmail.com