

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Кочергина А. М.^{1,2*}, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Изучить влияние азилсартана медоксомила (АЗЛ-М) на показатели суточного профиля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2 типа и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Всего в исследовании приняли участие 183 пациента с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа, 100 мужчин (54,64%) и 83 женщины (45,36%). Всем пациентам были ранее назначены статины, антитромбоцитарная терапия, бета-блокатор и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА). Исходно доля лиц, принимавших БРА, составила 30%, а иАПФ получали 70% включенных пациентов. Всем участникам исследования отменялся ранее назначенный БРА или иАПФ и назначался АЗЛ-М (Эдарби®) в дозе 40 мг, они продолжали его принимать на протяжении 6 месяцев. На протяжении этого периода согласно плану исследования пациенты посещали медицинский центр для оценки эффективности и безопасности терапии, динамики показателей АД.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял 65,0 лет (60-69 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) – 31,24 кг/м². Средний возраст женщин-участниц исследования был выше, чем средний возраст мужчин 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 лет (p = 0,002). Средний ИМТ у женщин был выше и составил 33,08 кг/м², в то время как у мужчин 30,74 кг/м² (p = 0,001). На фоне приема АЗЛ-М в течение 6 месяцев наблюдалось снижение показателей АД, оцененных с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Так, индекс времени гипертензии систолического артериального давления (САД) в дневное время снизился с 63% до 12%, в ночное с 70% до 10%, а индекс времени гипертензии диастолического артериального давления (ДАД) в дневное время с 18% до 10%, а в ночное с 44% до 8%. Основным результатом проведенного исследования является подтверждение эффективности АЗЛ-М в отношении контроля АД, а также хорошей переносимости препарата. На визите через 1 месяц приема АЗЛ-М целевые значения АД регистрировались у 45,4% участников, а через полгода доля лиц с нормальными показателями СМАД составила 69,9%.

Заключение. Лечение препаратом Эдарби® у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа и стабильной ИБС приводит к нормализации АД, оцениваемого по СМАД. При этом препарат характеризуется хорошим профилем безопасности: зарегистрированные нежелательные явления не были связаны с препаратом.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, азилсартан, суточное мониторирование давления.



Для цитирования: Кочергина А. М., Барбараш О. Л. Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(5):520-527. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN EDIPRO

Efficacy of azilsartan medoxomil in patients with hypertension and stable coronary artery disease in combination with type 2 diabetes

Kochergina A. M.^{1,2*}, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the effect of azilsartan medoxomil (AZL-M) on the 24-hour blood pressure (BP) profile in patients with hypertension (HTN), type 2 diabetes (T2D) and stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. A total of 183 patients with CAD in combination with HTN and T2D took part in the study (100 men (54,64%), 83 women (45,36%)). All patients were previously prescribed a statin, antiplatelet therapy, a beta-blocker, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB). At baseline, the proportion of people taking ARBs and ACEIs was 30% and 70%, respectively. All study participants were discontinued from a previously prescribed ARBs or ACE inhibitors and were prescribed 6-month AZL-M (Edarbi®) therapy. During this period, according to the study plan, patients visited the medical center to assess the effectiveness and safety of therapy and blood pressure changes.

Results. The mean age of the patients was 65,0 years (60-69 years), while the mean body mass index (BMI) – 31,24 kg/m². The mean age of female participants was higher than the mean age of males: 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 years (p=0,002). The mean BMI in women was higher and was 33.08 kg/m², while in men it was 30,74 kg/m² (p=0,001). Six-month AZL-M therapy decreased 24-hour BP values. Thus, the time index of systolic blood pressure (SBP) hypertension in the daytime decreased from 63% to 12%, while at night from 70% to 10%, and the time index of diastolic blood pressure (DBP) hypertension in the daytime from 18% to 10%, and at night from 44% to 8%. The main result is confirmation of AZL-M effectiveness in relation to BP control, as well as good drug tolerability. At the visit

after 1-month AZL-M therapy, target BP values were recorded in 45,4% of participants, and after six months – the proportion of people with normal 24-hour BP values was 69,9%.

Conclusion. Edarbi® therapy in patients with HTN in combination with T2D and stable CAD leads to 24-hour BP normalization. At the same time, the drug has a good safety profile, since the reported adverse events were not related to the drug.

Keywords: diabetes, hypertension, azilsartan.

For citation: Kochergina A. M., Barbarash O. L. Efficacy of azilsartan medoxomil in patients with hypertension and stable coronary artery disease in combination with type 2 diabetes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):520-527. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN EDIPRO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): noony88@mail.ru

Received/Поступила: 23.08.2023

Review received/Рецензия получена: 09.09.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет около 30-45% и сохраняется во всем мире независимо от уровня дохода, с тенденцией к увеличению с возрастом. По оценкам экспертов, к 2025 году число людей с АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 миллиарда [1].

АГ и сахарный диабет (СД) – наиболее частая коморбидная патология у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющая высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [2]. Для пациентов с СД 2 типа, получающих антигипертензивную лекарственную терапию, целевые значения офисного систолического артериального давления (АД) должны быть 130 мм рт.ст. и ниже при условии хорошей переносимости [3]. Эффективный контроль АД у пациентов с ИБС важен еще и потому, что является самостоятельным фактором, влияющим на исходы при выполнении реваскуляризирующих процедур. Имеются данные, что предоперационный уровень систолического АД <120 мм рт.ст. ассоциируется с меньшей частотой фатальных и не фатальных неблагоприятных событий [4].

Цель исследования – изучить влияние азилсартана медоксомила на показатели суточного профиля АД у пациентов с СД 2 типа и стабильной ИБС.

Материал и методы

Исследование одноцентровое, наблюдательное неинтервенционное. Сбор данных выполнялся на протяжении 5 последовательных визитов в исследовательский центр. Пациенты, включенные в исследование, наблюдались амбулаторно в соответствии с протоколом исследовательского центра. Подробно с протоколом исследования и графиком визитов можно ознакомиться на сайте clinicaltrials.gov (NCT03539627).

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с ранее установленным диагнозом АГ, СД 2 типа и стабильной ИБС.

3. Стабильно принимаемая антигипертензивная, сахароснижающая терапия, терапия для лечения ИБС на протяжении 12 недель до включения в исследование.

4. Недостижение целевых значений по данным суточного мониторинга АД (СМАД, среднесуточное систолическое АД более 130 мм рт.ст., диастолическое АД более 80 мм рт.ст.) на фоне ранее назначенной и постоянно принимаемой антигипертензивной терапии.

5. Решение исследователя о целесообразности коррекции ранее назначенной терапии с заменой ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или других блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на азилсартана медоксомил.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к азилсартану медоксомилу, включая информацию об индивидуальной непереносимости препарата.

2. Любые обстоятельства, по мнению исследователя, которые мешают участию пациента в исследовании.

3. Пациент, включенный в исследование, является работником центра или родственником исследователя.

4. Участие в других исследованиях. Участие в регистровых исследованиях разрешено.

5. Любое заболевание или состояние, которое приводит к снижению продолжительности жизни пациента.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, Протокол №7 от 26.04.2018.

Пациенты с АГ и СД 2 в сочетании с ИБС были приглашены на визит скрининга. После проведения СМАД принималось решение о включении пациента в исследование. Пациенты, не достигшие целевых значений АД (согласно критериями включения), начинали принимать исследуемый препарат азилсартана медоксомил, (Эдарби®). Продолжительность периода между визитом 1 и визитом 2 – не более 2 недель (рис. 1).

Все исследования (осмотр, оценка жизненно важных показателей, лабораторные тесты, инструментальные методы исследования) были проведены

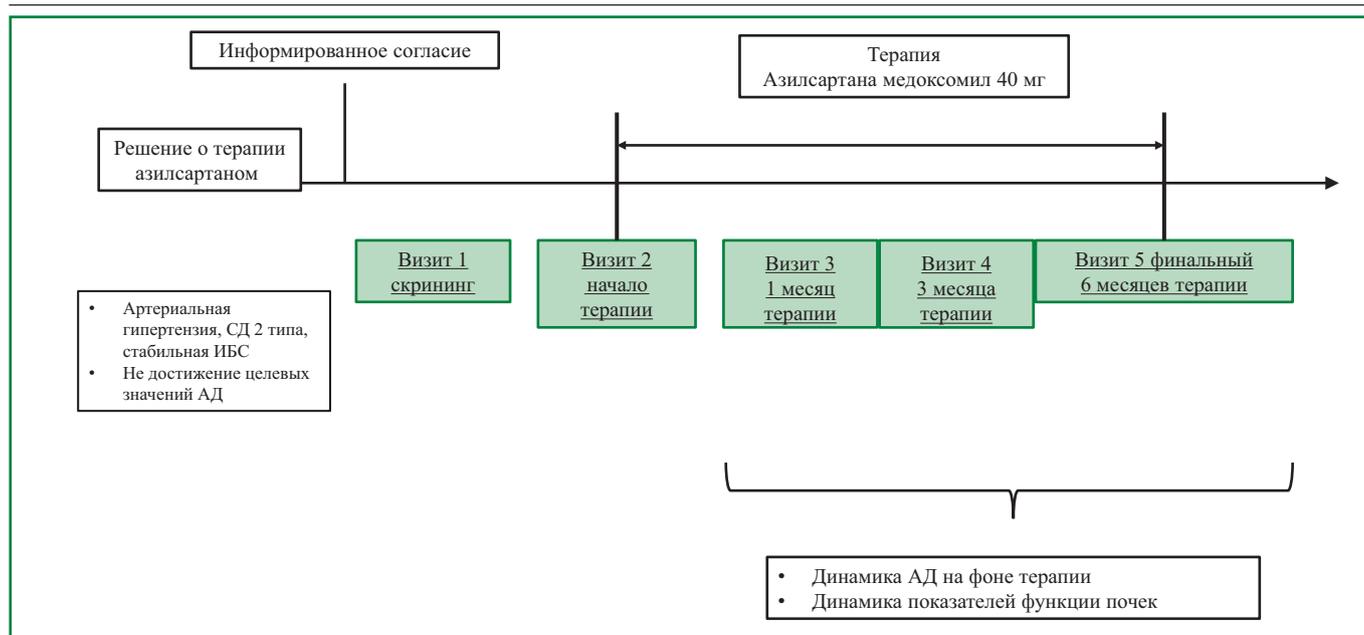


Рисунок 1. Дизайн исследования

в соответствии с общепринятыми стандартами медицинской практики.

Всего в исследовании приняли участие 183 пациента с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа, 100 мужчин (54,64%) и 83 женщины (45,36%). Всем пациентам были ранее назначены статины, антиромбоцитарная терапия, бета-блокатор и иАПФ/или БРА. Исходно доля лиц, принимавших БРА, составила 30%, а иАПФ получали 70% скринированных пациентов.

Всем участникам исследования отменялся ранее назначенный БРА или иАПФ и назначался азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, продолжительность приема составила 6 месяцев (24 недели). Доза препарата, согласно протоколу, оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Средний возраст пациентов составлял 65,0 лет (60-69 лет), средняя масса тела – 87 кг, средний индекс массы тела (ИМТ) – 31,24 кг/м². Средний возраст женщин-участниц исследования был выше, чем средний возраст мужчин 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 лет (p=0,002). Средний ИМТ у женщин был выше и составил 33,08 кг/м², в то время как у мужчин 30,74 кг/м² (p=0,001).

Все пациенты имели ранее установленный СД 2 типа и АГ. Инфаркт миокарда ранее перенесли 63,9% от всех участников исследования, реваскуляризацию – 61,7%. Различную форму фибрилляции предсердий (ФП) имели 20,2% от всех пациентов, включенных в исследование. Все пациенты имели ранее установленную хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в диагнозе. Все включенные пациенты имели сохранную фракцию выброса. В исследование включались только стабильные пациенты, без клинических признаков декомпенсации на момент скрининга.

Медикаментозное лечение СД 2 типа получали 97,8% (70,5% – метформин, 27,3% – инсулинотерапия). 2,2% пациентов не получали регулярного медикаментозного лечения в связи с СД 2 типа, целевые значения гликемии были достигнуты путем модификации образа жизни.

Несмотря на ранее установленный диагноз ИБС, целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), как правило не достигались (среднее значение холестерина ЛПНП 2,18 ммоль/л). Также неудовлетворительным можно считать контроль гликемии: средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,3%.

Информация, получаемая в ходе каждого визита (включая данные осмотра, данные о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных нежелательных явлениях, результаты лабораторных исследований и показатели СМАД) вносилась непосредственно в электронную базу данных, разработанную исследователями.

Пациенты принимали препарат Эдарби® в соответствии с инструкцией по медицинскому применению по 40 мг в сутки на протяжении 6 мес.

Статистические методы

Для показателей рассчитывалось среднее значение, стандартная ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал (ДИ) и 25 и 75% квартили. ДИ относительной частоты бинарных признаков рассчитывался с помощью t-статистики (коэффициент Стьюдента). Оценка распределений переменных на соответствие нормальному закону проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения проводился методами непараметрической статистики при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Проверка гипотезы о разности частот осуществлялась

Таблица 1. Показатели СМАД на визитах исследования

СМАД, мм рт.ст.	Визит 1	Визит 2	Визит 5	p
Среднее САД днем, мм рт.ст.	144,0 (136,0-158,0)	126,0 (120,0-140,0)	124,0 (120,0-134,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,074 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее ДАД днем, мм рт.ст.	79,0 (75,0-86,0)	76,0 (71,0-80,0)	75,0 (70,0-81,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 1,0 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии САД днем, %	63,0 (34,0-86,0)	20,0 (3,0-36,0)	12,0 (0-46,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,629 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии ДАД днем, %	18,0 (5,0-53,0)	9,0 (0-16,0)	10,0 (0-30,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 1,0 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	17,0 (14,0-20,0)	13,0 (11,0-16,0)	12,0 (10,0-14,5)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,006 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	13,0 (10,0-14,0)	10,0 (8,0-12,0)	10,0 (8,0-12,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,117 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее САД ночью, мм рт.ст.	137,0 (119,0-165,0)	115,0 (105,0-130,0)	110,0 (100,0-120,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее ДАД ночью, мм рт.ст.	76,0 (68,5-84,0)	70,0 (63,0-76,0)	70,0 (64,0-72,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} = 1,0
Индекс времени гипертензии САД ночью, %	70,0 (26,0-99,0)	15,0 (1,0-49,0)	10,0 (0-24,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,002 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии ДАД ночью, %	44,0 (15,0-79,0)	10,0 (2,0-34,0)	8,0 (0-16,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	13,0 (10,0-15,0)	11,0 (10,0-13,0)	10,0 (10,0-12,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,023 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} = 0,029
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	10,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	8,0 (7,0-10,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} = 0,887
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	57,0 (50,0-70,0)	55,0 (44,0-64,0)	50,0 (43,0-59,0)	<0,001 P _{в5-в2} = 0,012 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001

Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q25; Q75]

СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление

с помощью критерия хи-квадрат МакНемара. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Качественные переменные были представлены в виде частоты случаев и долей в процентах. Количественные переменные были представлены числовыми значениями, показателями стандартного

отклонения, минимумами и максимумами, а также медианой.

Сводная статистика для непрерывных переменных включала в себя количество наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение, минимум, Q1 (25-й перцентиль), медиана, Q3 (75-й перцен-

Таблица 2. Лабораторные показатели на визитах исследования

Признак	Этапы наблюдения				p
	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	
ОХС, ммоль/л	4,1 (3,5-5,2)	-	4,1 (3,4-5,15)	4,1 (3,5-5,1)	0,059
ЛПНП, ммоль/л	2,18 (1,65-2,84)	-	2,1 (1,5-2,52)	2,0 (1,4-2,4)	<0,001 P _{v5-v4} <0,001 P _{v5-v1} <0,001 P _{v4-v1} <0,001
Калий плазмы, ммоль/л	4,7 (4,4-5,0)	4,7 (4,4-4,9)	4,7 (4,6-4,9)	4,8 (4,6-4,9)	<0,001 P _{v3-v1} =1,0 P _{v3-v4} =0,012 P _{v3-v5} <0,001 P _{v3-v4} =0,449 P _{v1-v5} =0,004 P _{v4-v5} =0,606
Креатинин, мкмоль/л	81,0 (69,0-98,0)	82,0 (72,0-99,0)	84,0 (70,0-99,65)	82,0 (71,0-98,0)	0,179
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,0 (62,0-95,0)	75,0 (62,0-93,0)	84,0 (70,0-99,65)	75,0 (61,0-93,0)	0,292
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Me [Q25; Q75] ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации					

ть), максимум, межквартильный размах. Таблицы категориальных переменных представляли все возможные категории и отображали количество наблюдений для каждой категории, а также процентные показатели.

Точность процентов будет составлять один знак после запятой, если знаменатель меньше 100 (во всех столбцах), то проценты указываются целыми числами. В целом, процентная доля была рассчитана для всех пациентов в популяции, независимо от их результатов.

Результаты

Исходные показатели СМАД участников настоящего исследования приведены в табл. 1. Обращает на себя внимание высокая нагрузка гипертензией (индекс времени гипертензии САД днем составил 63%, ночью 70%; индекс времени гипертензии ДАД днем 18%, ночью 44%). Также отмечена высокая вариабельность АД в течение суток.

На фоне приема азилсартана медоксомила в течение 6 месяцев наблюдалось снижение показателей АД, оцененных с помощью СМАД. Так, индекс времени гипертензии САД в дневное время снизился с 63% до 12%, в ночное с 70% до 10%, а индекс времени гипертензии ДАД в дневное время с 18% до 10%, а в ночное с 44% до 8%.

При выполнении сравнительного анализа показателей СМАД на протяжении 6 месяцев терапии азилсартана медоксомилом обнаружена статистически значимая динамика для всех качественных и индексных показателей (см. табл. 1).

Через 1 месяц приема азилсартана медоксомилом целевые значения АД регистрировались

у 45,4% участников, а к 6 месяцу доля лиц с целевыми показателями СМАД составила 69,9%.

На протяжении 6 месяцев наблюдения в исследовании на фоне терапии азилсартана медоксомила не зарегистрировано гиперкалиемии и клинически значимого изменения уровня креатинина.

Исходно, через 1, 3 и 6 мес. терапии оценивали уровни общего холестерина и ЛПНП, а также показателей почечной функции. Данные представлены в табл. 2.

Через 6 мес. наблюдения у пациентов-участников исследования отмечается статистически значимое снижение ЛПНП с 2,18 ммоль/л исходно до 2,0 ммоль/л (p<0,001).

Всего зарегистрированы 90 НЯ (49,1% от всей популяции Full Analysis Set). Наиболее частыми НЯ были (% в скобках обозначают долю от общего количества НЯ): головная боль (n=47; 52,2%), острая респираторная вирусная инфекция (n=42; 46,6%), головокружение (n=14; 15,5%). По тяжести 80 (88,8%) НЯ классифицировали как слабые, 10 (11,2%) – умеренные. Связь с приемом препарата не установлена.

Обсуждение

Основной результат проведенного исследования – подтверждение эффективности азилсартана медоксомила в отношении контроля АД, а также подтверждение хорошей переносимости препарата. На визите через 1 месяц приема азилсартана медоксомила целевые значения АД регистрировались у 45,4% участников, а через 6 мес. доля лиц с целевыми показателями СМАД составила 69,9%.

Несмотря на арсенал препаратов для контроля АД, целевые значения АД достигаются только у 50%

пациентов в общей популяции, а эффективный контроль АД у пациентов с СД 2 типа обеспечивается еще реже [5].

Именно лица с СД 2 типа представляют одну из самых трудных категорий в клинической практике. По данным исследования ЭССЕ-РФ 50,8% пациентов с АГ, ассоциированной с СД лечатся неэффективно, а еще 13,4% не принимают антигипертензивную терапию [6]. Согласно данным литературы, пациенты с сопутствующим СД 2 типа демонстрируют низкую приверженность к лечению, а также менее активно отвечают на различные методы ее повышения [7]. Среди причин низкой приверженности описаны как социальные (уровень дохода, образование, наличие семьи), так и медицинские (когнитивный дефицит, иные сопутствующие заболевания) [8].

После регистрации на российском рынке, эффективность азилсартана медоксомила была оценена в международном многоцентровом неинтервенционном исследовании Azilsmedox-5008 [9]. Исследуемая группа пациентов имела не только АГ, но и избыточную массу тела или ожирение (средний ИМТ $35,67 \pm 8,44$ кг/м²). Результаты исследования показали, что азилсартана медоксомил обладает дополнительными свойствами, позитивно влияющими на метаболические процессы, независимо от антигипертензивного действия. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, благодаря частичному взаимодействию с рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с одновременной стимуляцией рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов [10].

Также положительные метаболические эффекты азилсартана медоксомила продемонстрировало открытое наблюдательное исследование длительностью 24 недели, куда было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными БРА: лозартаном, валсартаном или телмисартаном [11]. В ходе исследования всем пациентам были проведены СМАД, лабораторное обследование (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартана медоксомил наблюдалось снижение среднесуточного САД и составило, соответственно, 29,05%, 22,5% и 8,9%, ДАД – 18,82%, 20,46% и 8,54% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%,

9,39%, 16,19%; С-реактивного белка, соответственно, на 20,93%, 22,22%, 11,25%; интерлейкина-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лоза-, вал- и телмисартаном ($p < 0,05$) [11].

Существуют данные о том, что терапия азилсартана медоксомилом способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА [11].

Использование азилсартана медоксомила на животной модели (крысы линии Wistar) в качестве препарата фармакологической коррекции метаболического синдрома приводило к плеiotропному эффекту посредством активации внутриядерных рецепторов, способствуя нормализации углеводно-липидного обмена на молекулярном, биохимическом и клиническом уровнях, эффективно снижая проявления дисметаболических и острофазных реакций [12]. Способность азилсартана медоксомила улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с рецепторами отмечена как в эксперименте, так и в ряде клинических исследований [13]. Представленные данные свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил, как часть комплексного плана лечения АГ, имеет преимущество для пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Результаты, продемонстрированные азилсартана медоксомилом в различных исследованиях, эффективность в отношении снижения и контроля АД, а также метаболические эффекты, делают его перспективным препаратом для комплексной коррекции модифицируемых факторов риска у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

Кроме этого, пациенты со стабильной ИБС были включены в ключевые исследования с азилсартана медоксомилом: 17,2% всех больных в исследование CONSTANT [15], 9,6% в The EARLY registry. Нет основания полагать, что АЗЛ-М небезопасен для пациентов с ИБС.

Выбор препарата для настоящего исследования обусловлен его плеiotропными эффектами, а также продемонстрированными в ранее проведенных исследованиях преимуществами при применении у лиц с СД 2 типа.

Антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила продемонстрирована в ряде клинических исследований, общее количество которых по состоянию на 2023 год на портале clinicaltrials.gov составляет не менее 66, в части которых в настоящее время продолжается включение пациентов. Оценка антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг в сравнении с 10 мг рамиприла первично выполнена в исследовании TAK-491 [15]. Набор участников в 24-недельный протокол производился в период с января 2008 по апрель 2009 года. Всего вклю-

чено 885 человек; 52,4% из которых – женщины, с офисным систолическим АД от 150 до 180 мм рт.ст.; средний возраст пациентов составил 57 лет. Препарат показал преимущество над рамиприлом в отношении снижения цифр АД: САД, оцененное на приеме, снизилось на $12,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. в подгруппе рамиприла, на $20,6 \pm 0,95$ мм рт.ст. в подгруппе 40 мг азилсартана медоксомила и на $21,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. – в подгруппе 80 мг ($p < 0,001$ для всех групп), а также имел меньшее число побочных эффектов (2,4% для азилсартана медоксомила 40 мг; 3,1% для 80 мг; 4,8% для рамиприла 10 мг) [15]. Таким образом, азилсартана медоксомил сочетает в себе не только преимущество в отношении снижения АД, но и имеет лучшую переносимость по сравнению с "эталонным" иАПФ.

Многоцентровое 16-недельное сравнение азилсартана медоксомила в дозе 20-40 мг и кандесартана цилексетила в дозе 8-12 мг было выполнено у 622 пациентов с верифицированной эссенциальной АГ 1-2 степени, средний возраст составил 57 лет, 61% – мужчины. Эффективность препарата оценивалась по уровню офисного АД, а также с помощью СМАД на 16 неделе участия в исследовании. Снижение САД составило 21,8 мм рт.ст. для АЗЛ-М и -17,5 мм рт.ст. для кандесартана ($p < 0,0001$), снижение ДАД -12,4 мм рт.ст. и -9,8 мм рт.ст., соответственно ($p = 0,0003$) [16].

Полученные ранее данные, а также результаты собственного исследования позволяют рассматривать азилсартана медоксомил как препарат для эффективного контроля АД у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Ограничения исследования

Одноцентровый характер исследования, неконтролируемый дизайн, а также относительно малое число наблюдений.

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 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). J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension 2020;17(1):7-45 (In Russ.) [Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертонии. 2020;17(1):7-45]. DOI:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
- Cherniaeva MS, Ostroumova OD. Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020;26(1):15-26 (In Russ.) [Черняева М.С., Остроумова О.Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертония. 2020;26(1):15-26]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, 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. Erratum in: N Engl J Med. 2017;377(25):2506.
- Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. Pharmacol Res. 2020;160:105052. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105052.
- Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60 (In Russ.) [Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
- Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, et al. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. Diabetes Mellitus 2018;21(1):5-14 (In Russ.) [Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. Сахарный диабет. 2018;21(1):5-14]. DOI:10.14341/DM8781.
- Zuikova AA, Dobrynina IS, Alyokhin IO, et al. Assessment of cognitive impairment in patients with diabetes type ii and their impact on adherence to therapy. Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnyye aspekty mediciny). 2019;22(1):4-9 (In Russ.) [Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Алехин И.О. и др. Оценка когнитивных нарушений у пациентов сахарным диабетом II типа и их влияние на приверженность к терапии. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22(1):4-9].
- Zhernakova YuV, Chazova IE. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016;13(3):6-12 (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности

Закключение

На фоне лечения препаратом Эдарби® зарегистрированы: снижение среднего САД днем с 144 до 124 мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД днем с 79 до 75 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Индекс времени гипертензии САД в дневные часы сократился с 63% до 12%, ДАД с 18% до 10% ($p < 0,001$), снизились вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время. Через 1 мес. лечения ответ на терапию азилсартаном медоксомилом демонстрировали 45,4%, а через 6 мес. доля пациентов с целевым уровнем АД достигала 69,9%.

В настоящее время иАПФ имеют более весомый уровень доказательности, нежели БРА для лиц с ИБС, однако, клиническая "ниша" их применения может и должна быть расширена в связи с наличием у современных молекул плейотропных эффектов.

Лечение препаратом Эдарби® у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа и стабильной ИБС приводит к достижению целевого АД, по данным СМАД. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности: зарегистрированные НЯ не были связаны с препаратом.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО "Нижфарм".

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of Nizhpharm.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке АО "Нижфарм", что не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The study was performed with the support of the company "Nizhpharm", but it did not affect own opinion of the authors.

- нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016;13(3):6-12].
10. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. DOI:10.3389/fphar.2016.00235.
 11. Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):70-79 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):70-79]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79.
 12. Petrenko VI, Kubyshkin AV, Fomochkina II, et al. Experimental study of pathogenetic mechanisms of the metabolic syndrome at the molecular level and its correction with azilsartan. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(4):21-27 (In Russ.) [Петренко В.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. и др. Экспериментальное исследование патогенетиче-ских механизмов развития метаболического синдрома и возможности их коррекции с помощью азилсартана. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(4):21-27].
 13. Kwon A, Kim GH. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2020;42(7):1390-1403. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.05.015.
 14. Perepetch NB, Chazova IE, Zhernakova JV. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):130-139 (In Russ.) [Перепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):130-139]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.201078.
 15. Bönner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens*. 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6.
 16. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, et al. 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(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кочергина Анастасия Михайловна [Anastasia M. Kochergina]
eLibrary SPIN 3093-0005, ORCID 0000-0003-3998-7028

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610