

Гиляревский С. Р.

Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОПТИМАЛЬНЫХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА ДЛЯ ИХ ДОСТИЖЕНИЯ

В статье обсуждаются современные проблемы лечения артериальной гипертензии. Приводятся данные, которые свидетельствуют, что так называемый терапевтический нигилизм становится одним из основных барьеров в достижении целевых уровней артериального давления (АД). Такой нигилизм состоит в том, что несмотря на доказательства эффективности достижения более низких уровней АД, практикующие врачи недостаточно усиливают антигипертензивную терапию для достижения таких уровней АД. Отдельно рассматриваются новые критерии эффективности антигипертензивной терапии, которые отражают устойчивость терапии. Наиболее часто в качестве такого показателя используется продолжительность периода, в течение которого уровень систолического АД находится в терапевтическом диапазоне. Приводятся данные о прогностическом значении таких показателей. В этих условиях очень важно в качестве начальной антигипертензивной терапии использовать наиболее эффективные антигипертензивные препараты, в том числе в составе комбинированной терапии. Такая тактика обеспечивает большую частоту достижения целевых уровней АД в отсутствие необходимости подбора доз. В связи с этим выполнен систематический обзор, в который были включены достаточно крупные рандомизированные исследования по оценке антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила. Представленные результаты систематического обзора позволят получить всестороннюю информацию о возможной роли применения блокатора рецепторов ангиотензина II азилсартана в качестве базового препарата для лечения широкого круга пациентов с повышенным АД. Большая часть исследований, включенных в систематический обзор, посвящена оценке эффективности комбинированной терапии, в составе которой используется азилсартан.

Ключевые слова	Артериальная гипертензия; терапевтический нигилизм; блокаторы рецепторов ангиотензина II; азилсартан медоксомил; целевой уровень артериального давления
Для цитирования	Gilyarevsky S.R. Changing Concepts About Optimal Target Blood Pressure and the Therapeutic Advantages of Azilsartan for Achieving it. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(4):61–70. [Russian: Гиляревский С.Р. Изменение представлений об оптимальных целевых уровнях артериального давления и терапевтические возможности азилсартана медоксомила для их достижения. <i>Кардиология</i> . 2024;64(4):61–70].
Автор для переписки	Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

Эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) остается одной из важных, но, к сожалению, нерешенных проблем современной кардиологии. Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [1] и STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients) [2] существенно изменили отношение экспертов к целевым уровням артериального давления (АД) и важности их достижения. Такие изменения были обусловлены получением убедительных данных об улучшении прогноза у широкого круга пациентов с АГ при более низких целевых уровнях АД, в том числе у пациентов в возрасте 75 лет и старше [3], ослабленных пациентов [4] и пациентов с хронической болезнью почек [5].

После завершения указанных исследований в целом для большинства пациентов с АГ был снижен рекомендуемый целевой уровень АД, хотя он оставался относительно консервативным [6, 7].

Терапевтический нигилизм как основное препятствие при достижении целевых уровней АД

Доказательства эффективности достижения более низких целевых уровней АД не привели к существенному улучшению качества лечения больных АГ в большинстве стран мира. Более того, в последние годы отмечена тенденция к снижению частоты достижения целевых уровней АД, не только рекомендуемых более низких целевых уровней АД, но и относительно консервативных [6, 8].

Недостаточно эффективное лечение АГ у пациентов пожилого и старческого возраста может быть особенно неблагоприятным фактором риска (ФР) развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Недавно в США выполнили исследование, результаты которого свидетельствуют, что врачи редко (не более чем в 10–15% случаев) усиливают антигипертензивную терапию (АГТ) для достижения целевых уровней АД у лиц пожилого возраста [8]. В период с 2008 по 2018 г. отмечалось уменьшение доли пациентов, у которых врачи усиливали интенсивность АГТ. Это явление обозначили как «терапевтический нигилизм» [9].

Не менее убедительные свидетельства терапевтического нигилизма получены при анализе результатов длительного наблюдения за участниками РКИ SPRINT [10]. Полученные данные указывали на то, что доказанные преимущества более интенсивного режима терапии по сравнению со стандартным режимом терапии по влиянию на прогноз были полностью утрачены в период, когда все участники завершили участие в РКИ. Потеря эффекта была обусловлена возвращением АД к исходному уровню после завершения РКИ. Средний уровень систолического АД (САД) повышался от 132,8 ммрт.ст. через 5 лет после рандомизации до 140,4 ммрт.ст. через 10 лет после рандомизации [10]. Несомненно, такие данные также можно считать проявлением терапевтического нигилизма, поскольку после завершения исследования SPRINT большинство врачей не могли не знать о преимуществах достижения и поддержания более низких уровней САД по влиянию на смертность.

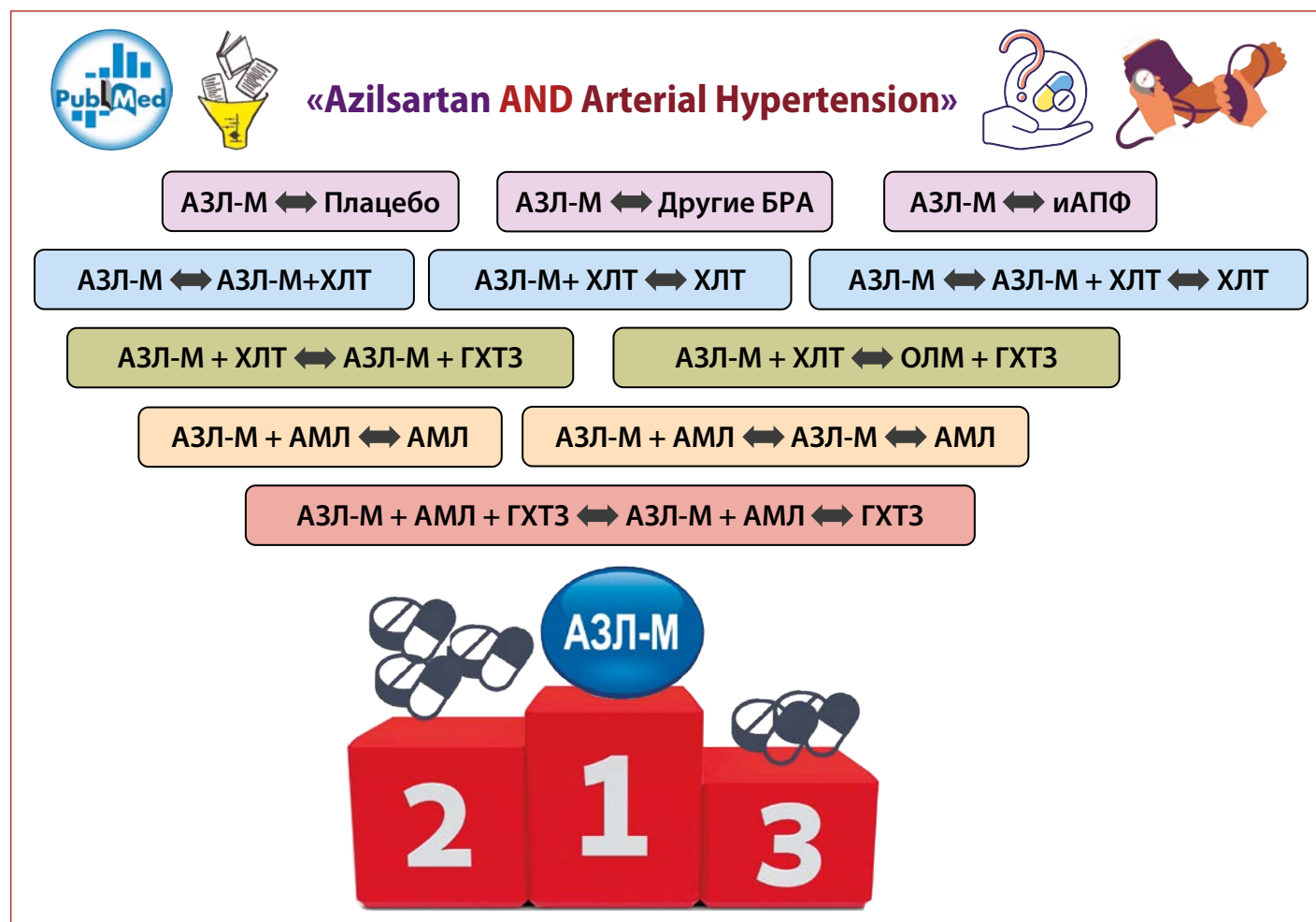
Нередко тактика лечения пациентов в клинической практике состоит в назначении недостаточно эффективной АГТ. Например, рекомендуют прием невысоких доз лозартана и дополнительный прием антигипертензивно-

го препарата (АГП) центрального действия моксонидина, эффекты приема которого не изучались в РКИ с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, и препарат не относится к препаратам первого ряда. Неэффективная АГТ не позволяет добиться устойчивого снижения АД, важность которого будет обсуждаться далее.

Прогностическое и клиническое значение показателей устойчивости достижения целевых уровней АД

Имеются данные о независимой связи между устойчивостью целевого уровня АД и снижением риска развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ [11]. Недавно получены данные о прогностической роли такого показателя, как продолжительность периода, в течение которого АД находится в целевом диапазоне, в процентах от общей продолжительности наблюдения (ППЦД). Этот показатель отражает не только достижение желаемого уровня АД, но и его вариабельность. В исследование, выполненное в Китае, были включены 943 пациента старше 75 лет (98,3% – мужчины). Оценивали связь между ППЦД и риском раз-

Центральная иллюстрация



АЗЛ-М – азилсартан медоксомил; АМЛ – амлодипин; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ХЛТ – хлорталидон; ГХТЗ – гидрохлоротиазид; ОЛМ – олмесартан; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

вития осложнений ССЗ при длительном наблюдении, медиана продолжительности которого достигала 10 лет [12]. Считали, что уровень САД соответствует терапевтическому диапазону, если он составлял от 120 до 140 мм рт. ст.

По данным анализа, выполненного с учетом известных ФР и среднего уровня САД, в группе пациентов с ППЦД, соответствующим верхнему квартилю, по сравнению с группой пациентов с ППЦД, соответствующим нижнему квартилю, на 58% снижался риск развития осложнений ССЗ (отношение риска – ОР 0,42; 95% доверительный интервал – ДИ 0,29–0,62). При каждом увеличении ППЦД на величину одного стандартного отклонения риск развития неблагоприятных исходов снижался на 25,4% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,67–0,83). Следует отметить, что выявленное снижение риска не зависело от среднего уровня САД, так что ППЦД, по мнению авторов исследования, может считаться модифицируемым ФР развития осложнений ССЗ у лиц пожилого возраста с АГ [12].

Недавно опубликованы результаты двух вторичных анализов данных об участниках исследования SPRINT, и полученные данные подтверждают важную роль уменьшения ППЦД при фибрилляции предсердий (ФП) [13] и возможной деменции [14] у пациентов с АГ. Таким образом, с учетом приведенных доказательных фактов выбор эффективной АГТ, в том числе комбинированной АГТ с включением постоянных доз препаратов (так называемых фиксированных комбинаций), представляется особенно важным для достижения целевых уровней АД. Очевидно, что критериями выбора таких препаратов должны быть доказательства их антигипертензивного эффекта, который обеспечивает стабильность достигнутых целевых уровней АД. Одной из проблем лечения больных АГ в клинической практике остается использование недостаточно эффективных препаратов. В наибольшей степени это касается необоснованно частого применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана, который в эквивалентных дозах имеет менее высокую антигипертензивную эффективность (АГЭ) по сравнению с другими сартанами. В связи с этим представляется обоснованным остановиться на данных об эффективности приема азилсартана медоксомила (АЗЛ-М) – одного из наиболее эффективных АГП, относящихся к классу БРА.

Систематический обзор, выполненный для оценки антигипертензивного эффекта азилсартана медоксомила

Цель систематического обзора состояла в оценке антигипертензивного действия АЗЛ-М по сравнению с другими АГП, относящимися как к классу БРА, так и иным классам. Поиск статей, опубликованных на английском языке в любое время, выполняли в базе данных Medline по ключевым словам «azilsartan AND arterial hypertension». В анализ включали статьи, в которых были

представлены результаты двойных слепых контролируемых РКИ по сравнительной оценке приема АЗЛ-М и других АГП или плацебо как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ у пациентов с АГ. Для анализа отбирали только РКИ, в которые были включены не менее 100 пациентов. С учетом применения в РКИ разных доз АЗЛ-М и использования в группах сравнения различных АГП, относящихся к разным классам, было решено ограничиться систематическим обзором с описанием РКИ без объединения их с помощью мета-анализа.

В результате поиска найдено 192 статьи, из них 41 статья включала результаты РКИ. Только 17 публикаций содержали отчет о выполнении двойных слепых исследований с числом участников не менее 100. Таким образом, в систематический обзор были включены 17 статей с отчетом о результатах двойных слепых РКИ, которые удовлетворяли критериям включения в анализ. Представленные отчеты о таких РКИ отражают эффективность применения АЗЛ-М при различных вариантах АГТ, как в виде монотерапии, так и в сочетании с АГП, относящимися к другим классам.

Сравнение эффективности приема азилсартана медоксомила и приема плацебо (см. Приложение Таблица 1 на сайте журнала «Кардиология» к статье DOI: 10.18087/cardio.2024.4.n2646)

В ходе выполнения одного РКИ оценивали АГЭ приема АЗЛ-М по сравнению с плацебо [15]. В исследование были включены 413 участников негроидной расы с АГ 1-й или 2-й степени (средний возраст 52 года; 57% женщины). В группу приема плацебо, АЗЛ-М в дозе 40 мг/сут и АЗЛ-М в дозе 80 мг/сут в течение 6 нед были включены 138, 138 и 137 пациентов соответственно. Исходный уровень АД (по данным суточного мониторирования артериального давления – СМАД) составлял 146/91 мм рт. ст. Прием АЗЛ-М по 40 мг/сут и АЗЛ-М по 80 мг/сут по сравнению с приемом плацебо сопровождался статистически значимо более выраженным снижением САД (по данным СМАД): различие по уровню САД достигало 5,0 и 7,8 мм рт. ст. соответственно ($p \leq 0,001$ для обоих сравнений эффектов приема АЗЛ-М по сравнению с плацебо). Частота развития побочных эффектов была сходной во всех группах, включая частоту тяжелых.

Сравнительная антигипертензивная эффективность применения азилсартана медоксомила и других блокаторов рецепторов ангиотензина II

В результате поиска найдено 6 РКИ, посвященных сравнительной оценке АГЭ приема АЗЛ-М с таковой других БРА, которые удовлетворяли критериям включения в систематический обзор.

В ходе выполнения 2 РКИ сравнивали АГЭ приема АЗЛ-М и валсартана. В первое из них были включены 612 пациентов с АГ – жителей Китая (средний возраст 57,1 года; 57,5% – мужчины), которых распределяли в группу приема АЗЛ-М по 80 мг 1 раз в сутки ($n=209$), группу приема АЗЛ-М по 40 мг 1 раз в сутки ($n=199$) или группу приема валсартана по 160 мг 1 раз в сутки ($n=204$) [16]. Исходный уровень АД был сходным во всех группах (в диапазоне от 157,9 до 158,5 мм рт. ст.). В течение 8 нед в группе АЗЛ-М по 80 мг/сут по сравнению с группой приема валсартана по 160 мг/сут САД, по данным измерения АД в медицинском учреждении (ИАДМУ), снижалось статистически значимо более выражено (на 24,2 и 20,6 мм рт. ст. соответственно; $p=0,010$). Прием АЗЛ-М по 40 мг/сут был не менее эффективен по влиянию на уровень САД по сравнению с приемом валсартана по 160 мг/сут (снижение САД на 22,5 и 20,6 мм рт. ст. соответственно; $p=0,184$). По данным СМАД ($n=257$), среднее снижение САД в группе АЗЛ-М 80 мг/сут и в группе АЗЛ-М 40 мг/сут было более выраженным по сравнению с группой валсартана по 160 мг/сут (снижение на 17,0, 14,7 и 9,4 мм рт. ст. соответственно; $p<0,001$ и $p=0,014$ для сравнения групп АЗЛ-М с группой валсартана соответственно). Безопасность и переносимость АЗЛ-М были сходными с таковыми в группе валсартана.

В ходе выполнения второго исследования [17], включавшего 984 пациентов с АГ (средний возраст 58 лет, 52% – мужчины, 15% – лица негроидной расы), в течение 24 нед сравнивали АГЭ приема АЗЛ-М по 80 и 40 мг/сут с приемом валсартана в дозе 320 мг/сут. Исходный уровень САД был одинаковым во всех группах и составлял 145,6 мм рт. ст. В группе АЗЛ-М 40 мг/сут и группе АЗЛ-М 80 мг/сут среднее снижение САД в течение 24 ч достигало 14,9 и 15,3 мм рт. ст. соответственно, и такое снижение было статистически значимо более выраженным, чем в группе валсартана в дозе 320 мг/сут, в которой САД снижалось на 11,3 мм рт.ст ($p<0,001$ для обоих сравнений). Результаты, полученные при ИАДМУ, были сходными с данными, полученными с помощью СМАД. Снижение уровня диастолического АД (ДАД) также было более выраженным при применении АЗЛ-М по сравнению с валсартаном ($p\leq 0,001$ для всех сравнений). При применении АЗЛ-М отмечалось более частое, но небольшое и обратимое повышение концентрации креатинина, остальные показатели безопасности и переносимости не различались между группами.

В ходе выполнения еще одного РКИ [18] сравнивали влияние приема АЗЛ-М в 2 дозах (80 и 40 мг/сут) с влиянием приема олмесартана (ОЛМ) в дозе 40 мг/сут и валсартана в дозе 320 мг/сут, а также плацебо в течение 6 нед на уровень АД, который оценивали с помощью СМАД или ИАДМУ. В исследование был включен

1291 пациент с АГ 1-й или 2-й степени (средний возраст 56 лет; 54% – мужчины) и исходным средним уровнем САД 145 мм рт. ст. Прием АЗЛ-М по 80 мг/сут был эффективнее приема валсартана по 320 мг/сут и ОЛМ по 40 мг/сут: стандартизованное с учетом изменений АД (по данным СМАД) в группе плацебо снижение САД достигало 14,3 и 11,7 мм рт. ст. соответственно ($p<0,001$ и $p=0,009$ соответственно). Прием АЗЛ-М по 40 мг/сут был не менее эффективен, чем прием ОЛМ по 40 мг/сут (различие по уровню САД –1,4 мм рт. ст.; 95% ДИ –3,3–0,5 мм рт. ст.). По данным ИАДМУ, применение обеих доз АЗЛ-М было более эффективно по влиянию на уровень САД, чем применение препаратов сравнения. Безопасность и переносимость всех исследуемых препаратов были сходными.

В ходе выполнения исследования, включавшего 622 пациентов с АГ 1-й или 2-й степени (средний возраст 57 лет, 61% – мужчины), сравнивали АГЭ приема АЗЛ-М в дозе 20–40 мг/сут и кандесартана в дозе 8–12 мг/сут в течение 16 нед [19]. Эффективность приема АГП оценивали с помощью ИАДМУ и СМАД. Исходный уровень АД в среднем составлял 159,8/100,4 мм рт. ст. Через 16 нед после рандомизации в группе АЗЛ-М по сравнению с группой кандесартана ДАД снижалось статистически значимо более выражено (на 12,4 и 9,8 мм рт. ст. соответственно; $p=0,0003$), а снижение САД составило 21,8 и 17,5 мм рт. ст. соответственно ($p<0,0001$). По данным СМАД через 14 нед после рандомизации, прием АЗЛ-М по сравнению с приемом кандесартана приводил к более выраженному снижению ДАД и САД как в течение 24 ч, так и в дневной и ночной периоды, а также в ранние утренние часы. Безопасность и переносимость были сходными в обеих группах.

В ходе выполнения другого РКИ [20], включавшего 1275 пациентов с АГ и уровнем САД в диапазоне от 130 до 170 мм рт. ст. по СМАД (средний возраст 58 ± 11 лет; доля лиц в возрасте 65 лет и старше 29,5%; сопоставимая доля мужчин и женщин; 11% – пациенты негроидной расы; примерно у 50% пациентов слабовыраженное или умеренное нарушение функции почек), сравнивали влияние приема АЗЛ-М с приемом плацебо или ОЛМ. Изменения уровня САД оценивали с помощью СМАД через 6 нед после начала терапии. В группу приема плацебо были распределены 142 пациента, в группы приема АЗЛ-М по 20, 40 или 80 мг – 283, 283 и 285 пациентов соответственно, а в группу приема ОЛМ по 40 мг/сут – 282 пациента. Исходный уровень САД в среднем составлял 146 мм рт. ст. К концу исследования, по данным СМАД, применение АЗЛ-М приводило к снижению САД, выраженность которого зависела от дозы препарата. Снижение среднего уровня САД при применении АЗЛ-М по 80 мг/сут было на 2,1 мм рт. ст. (95% ДИ от –4,0 до –0,1 мм рт. ст.)

более выраженным, чем при приеме ОЛМ по 40 мг/сут, а прием АЗЛ-М по 40 мг/сут был не менее эффективным, чем применение ОЛМ по 40 мг/сут. Частота побочных эффектов при применении обоих исследуемых БРА была сходной с таковой при приеме плацебо.

Наконец, в ходе выполнения еще одного РКИ II фазы [21] оценивали антигипертензивные эффекты применения в виде капсул разных доз АЗЛ-М от 10 до 80 мг/сут. В исследование были включены 449 пациентов с АГ (средний возраст 55 лет; средний индекс массы тела 30 кг/м²; 77% участников – представители европеоидной расы; сходное число мужчин и женщин). Средний исходный уровень АД достигал 150/100 мм рт. ст. Пациентов распределяли в группы приема капсул АЗЛ-М по 5, 10, 20, 40 и 80 мг/сут, группу приема ОЛМ по 20 мг/сут и группу плацебо. Эффективность АГТ оценивали через 8 нед по степени снижения ДАД до приема очередной дозы исследуемого препарата. Прием любых доз АЗЛ-М, кроме дозы 5 мг/сут, приводил к быстрому и статистически значимому снижению ДАД и САД по сравнению с приемом плацебо. По данным анализа с учетом эффекта плацебо, наиболее выраженное снижение АД достигалось при приеме АЗЛ-М в дозе 40 мг/сут (снижение ДАД и САД на 5,7 и 12,3 мм рт. ст. соответственно). По данным ИАДМУ, прием любых доз АЗЛ-М не отличался по АГЭ от приема ОЛМ, но по данным СМАД, прием 40 мг АЗЛ-М приводил к более выраженному снижению АД. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) во всех группах АЗЛ-М была сходной с таковой в группе плацебо.

Сравнительная антигипертензивная эффективность применения азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

В доступной литературе найдена одна статья с отчетом о результатах двойного слепого РКИ по сравнительной оценке эффектов приема АЗЛ-М с эффектами приема рамиприла [22]. В исследование были включены 884 пациента с АГ (средний возраст 57±11 лет, 52,4% – мужчины, 99,5% – представители европеоидной расы). Эффективность терапии оценивали по изменению уровня САД через 22 нед после начала терапии (по данным ИАДМУ перед приемом очередной дозы препарата). Средний исходный уровень САД и ДАД составлял 161,1±7,9 и 94,9±9,0 мм рт. ст. соответственно. В течение первых 2 нед в группе АЗЛ-М и группе рамиприла пациенты принимали исследуемый препарат по 20 и 2,5 мг/сут соответственно, после чего дозу увеличивали до 40 или 80 мг/сут и до 10 мг/сут 95% ДИ от –4,0 до –0,1 мм рт. ст. соответственно. При приеме АЗЛ-М по 40 мг/сут, АЗЛ-М по 80 мг/сут и рамиприла по 10 мг/сут уровень САД снижался на 20,6±0,95, 21,2±0,95 и 12,2±0,95 мм рт. ст.

соответственно ($p<0,001$ для сравнения эффектов приема каждой из доз АЗЛ-М и эффектами приема рамиприла). Частота прекращения приема АЗЛ-М по 40 и 80 мг и приема рамиприла по 10 мг/сут составляла 2,4, 3,1 и 4,8% соответственно.

Сравнительная антигипертензивная эффективность сочетанного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона с изолированным приемом азилсартана

С целью сравнительной оценки эффективности сочетанного применения АЗЛ-М/хлорталидона (ХЛТ) и эффективности изолированного приема АЗЛ-М было выполнено РКИ [23], в которое были включены 507 пациентов с АГ 2-й или 3-й степени, у которых АД после использования плацебо, САД по данным ИАДМУ и данным СМАД оставалось в диапазоне 160–190 и 140–175 мм рт. ст. соответственно (средний возраст 58,3±10,4 года; 62,5% – мужчины; 99% – представители европеоидной расы). После завершения вводного периода с применением монотерапии АЗЛ-М в дозе 40 мг/сут (в течение 4 нед) с использованием простого слепого метода уровень АД продолжал соответствовать критериям включения у 395 (78%) пациентов, и они были рандомизированно с использованием двойного слепого метода распределены в группы приема в течение 8 нед АЗЛ-М по 40 мг, АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг и АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг. Через 8 нед уровень САД, по данным ИАДМУ, в среднем снижался: в группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг на 21,1±1,04 (с 138,2±1,22 до 119,8±18,3 мм рт. ст.), в группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг на 15,8±1,08 мм рт. ст. (с 137,0±1,26 до 122,6±14,3 мм рт. ст.) и в группе монотерапии АЗЛ-М на 6,4±1,05 мм рт. ст. (с 138,0±1,21 до 135,5±2,5 мм рт. ст.; $p<0,001$ для сравнения двух групп АЗЛ-М/ХЛТ и группы монотерапии АЗЛ-М). Частота прекращения приема исследуемого препарата в группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг, группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг и группе монотерапии АЗЛ-М составляла 8,9, 7,5 и 3,9% соответственно. Концентрация креатинина в крови в группе АЗЛ-М по 40 мг, АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг и АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг увеличивалась у 8,1, 3,1 и 3,0% пациентов соответственно.

Сравнительная антигипертензивная эффективность сочетанного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона с изолированным приемом хлорталидона

Для сравнения эффектов применения комбинированной терапии АЗЛ-М по 40 и 80 мг/сут и ХЛТ по 25 мг/сут и монотерапии ХЛТ по 25 мг/сут в течение 6 нед было выполнено плацебо-контролируемое РКИ [24], в которое был включен 551 пациент с АГ 2-й степени (средний возраст 59 лет; 51,7% – мужчины).

В группу приема плацебо в сочетании с ХЛТ, группу сочетанного приема АЗЛ-М по 40 мг/сут и ХЛТ и группу сочетанного приема АЗЛ-М по 80 мг/сут и ХЛТ были включены 184, 185 и 182 пациента соответственно. Исходный уровень САД был сходным во всех группах и достигал $153,4 \pm 10,8$, $152,0 \pm 0,8$ и $151,9 \pm 0,8$ мм рт. ст. соответственно. Через 6 нед снижение САД при сочетании АЗЛ-М по 40 и 80 мг/сут с ХЛТ было примерно одинаковым – на $31,7 \pm 1,0$ и $31,3 \pm 1,0$ мм рт. ст. соответственно, в то время как в группе изолированного применения ХЛТ САД снижалось только на $15,9 \pm 1,0$ мм рт. ст. Частота развития артериальной гипотонии и повышения концентрации креатинина в крови была более высокой в группах сочетанного приема АЗЛ-М с ХЛТ по сравнению с изолированным приемом ХЛТ, но такие НЯ были обратимы после прекращения приема препаратов. Концентрация калия в крови в группе приема ХЛТ и группах сочетанного приема АЗЛ-М по 40 и 80 мг/сут в сочетании с ХЛТ снижалась на 0,43, 0,13 и 0,05 мэкв/л соответственно.

Сравнение эффектов применения разных доз азилсартана медоксомила и хлорталидона в виде фиксированных комбинаций и в виде монотерапии разными дозами азилсартана медоксомила и хлорталидона

Для сравнения антигипертензивной эффективности сочетанного приема разных доз АЗЛ-М и ХЛТ в виде фиксированных комбинаций с эффектами монотерапии такими препаратами было выполнено РКИ [25], в которое были включены 1714 пациентов с АГ и уровнем САД (по данным измерения в лечебном учреждении) в диапазоне от 160 до 190 мм рт. ст. (средний возраст 57 лет; 47% – мужчины). В соответствии с протоколом пациенты были распределены в группы определенной терапии: ХЛТ по 12,5 мг/сут ($n=157$); ХЛТ по 25 мг/сут ($n=160$); АЗЛ-М по 20 мг/сут ($n=155$); АЗЛ-М по 40 мг/сут ($n=153$); АЗЛ-М по 80 мг/сут ($n=162$); АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг ($n=156$); АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг ($n=147$); АЗЛ-М/ХЛТ по 80/12,5 мг ($n=153$); АЗЛ-М/ХЛТ по 20/25 мг ($n=154$); АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг ($n=156$); АЗЛ-М/ХЛТ по 80/25 мг ($n=162$). Эффекты терапии оценивали по изменению САД через 8 нед после рандомизации по данным измерения перед приемом очередной дозы. Исходный уровень АД по данным ИАДМУ и данным СМАД составлял 165/95 и 151/91 мм рт. ст. соответственно. В целом применение фиксированных комбинаций, содержащих АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг и АЗЛ-М/ХЛТ по 80/25 мг, приводило к снижению САД (по данным СМАД) на 28,9 мм рт. ст., в то время как при применении монотерапии АЗЛ-М по 80 мг и ХЛТ по 25 мг снижение составляло лишь 13,8 и 13,0 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравне-

ний). Частота прекращения приема исследуемого препарата и повышения концентрации креатинина в крови зависела от дозы препаратов и была выше в группах сочетанного приема АЗЛ-М/ХЛТ.

Сравнение эффектов сочетанного применения азилсартана медоксомила с хлорталидоном в виде фиксированной комбинации с сочетанным применением азилсартана медоксомила и гидрохлортиазида

Для сравнения эффектов сочетанного применения АЗЛ-М с ХЛТ в виде фиксированной комбинации с сочетанным применением АЗЛ-М и гидрохлортиазида (ГХТЗ) с целью достижения целевого уровня АД было выполнено РКИ [26], в которое были включены 609 пациентов – жителей США и Российской Федерации с АГ 2-й степени и уровнем САД в диапазоне от 160 до 190 мм рт. ст. (средний возраст 56,4 года; сопоставимое число мужчин и женщин). После вводного 2-недельного периода с использованием плацебо пациенты были распределены в группу приема АЗЛ-М с ХЛТ в виде фиксированной комбинации ($n=303$) или группу приема АЗЛ-М и ГХТЗ. До начала комбинированной терапии пациенты обеих групп в течение 2 нед начинали принимать АЗЛ-М в дозе 40 мг/сут. В течение первых 4 нед АДГ начальная доза ХЛТ и ГХТЗ составляла 12,5 мг, после чего при недостаточной эффективности дозу диуретика увеличивали до 25 мг. Средний уровень САД, по данным ИАДМУ, при рандомизации достигал 164,6/95,4 мм рт. ст.

Через 6 нед после рандомизации снижение САД, по данным ИАДМУ, в группе комбинированной терапии с использованием ХЛТ было более выраженным, чем в группе комбинированной терапии с использованием ГХТЗ: САД снижалось на 35,1 и 29,5 мм рт. ст. (среднее различие по САД 5,6 мм рт. ст.; 95% ДИ от –8,3 до –2,9 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Среднее различие по уровню САД, по данным СМАД, через 6 нед достигало 5,8 мм рт. ст. (95% ДИ от –8,4 до –3,2 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Доля пациентов, достигших через 6 нед после рандомизации целевого уровня АД, по данным ИАДМУ, была статистически значимо больше в группе добавления к АЗЛ-М ХЛТ по сравнению с добавлением ГХТЗ (у 64,1 и 45,9% пациентов соответственно; $p < 0,001$). Частота прекращения приема АДГ статистически значимо не различалась между группами и составляла 9,3 и 7,3% соответственно ($p=0,38$).

Сравнение эффектов сочетанного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона и олмесартана в сочетании с гидрохлортиазидом

С целью прямого сравнения эффектов применения фиксированной комбинации АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг/сут или 80/25 мг/сут и фиксированной комбинации ОЛМ

и ГХТЗ по 40/25 мг было выполнено РКИ [27], в котором использовали протокол с быстрым достижением высоких доз исследуемых препаратов. В целом в РКИ был включен 1071 пациент с уровнем САД в диапазоне от 160 до 190 ммрт.ст. и ДАД не более 119 ммрт.ст. (средний возраст 57 лет; 59% – мужчины; 73% – представители европеоидной расы). Исходный уровень АД в среднем составлял 165/96 и 150/88 ммрт.ст. по данным ИАДМУ и по данным СМАД соответственно. Через 12 нед после рандомизации изменение САД по данным ИАДМУ (основной показатель) и по данным СМАД в обеих группах АЗЛ-М/ХЛТ было статистически значимо ниже, чем в группе сочетанного применения ОЛМ/ГХТЗ ($p < 0,001$). Снижение САД, по данным ИАДМУ, в группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг/сут, группе АЗЛ-М/ХЛТ 80/25 мг/сут и группе ОЛМ/ГХТЗ снижалось на $42,5 \pm 0,8$, $44,0 \pm 0,8$ и $37,1 \pm 0,8$ ммрт.ст. соответственно. Изменения САД, по данным СМАД, в указанных группах достигали $33,9 \pm 0,8$, $36,3 \pm 0,8$ и $27,5 \pm 0,8$ ммрт.ст. соответственно. Частота развития НЯ, обусловивших стойкое прекращение приема исследуемого препарата в группе АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг/сут, группе АЗЛ-М/ХЛТ 80/25 мг/сут и группе ОЛМ/ГХТЗ, составляла 7,9, 14,5 и 7,1% соответственно.

Спустя 6 лет те же авторы опубликовали еще одно РКИ [28] также для сравнения АГЭ применения фиксированной комбинации АЗЛ-М/ХЛТ или фиксированной комбинации ОЛМ/ГХТЗ, но при использовании протокола, в большей степени приближенного к клинической практике. В исследование были включены 1085 пациентов с уровнем САД от 160 до 190 ммрт.ст. и уровнем ДАД не более 119 ммрт.ст. (средний возраст 56 лет; 48% – женщины). После завершения фазы вымывания без использования АГП и приема плацебо (2–4 нед) и вводной фазы с применением АЗЛ-М 40 мг/сут участников распределяли в группу применения фиксированной комбинации:

- 1) АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг 1 раз в день с увеличением при необходимости доз за счет использования АЗЛ-М/ХЛТ по 40/25 мг;
- 2) АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг 1 раз в день с увеличением при необходимости доз за счет использования АЗЛ-М/ХЛТ по 80/25 мг;
- 3) ОЛМ/ГХТЗ по 20/12,5 мг 1 раз в день с увеличением при необходимости доз за счет использования ОЛМ/ГХТЗ по 40/25 мг 1 раз в день.

Решение о применении фиксированной комбинации, содержащей более высокие дозы АГП, принимали в тех случаях, когда через 4 нед после начала терапии АД было не ниже 140/90 ммрт.ст. (или 130/80 ммрт.ст.). Эффективность АГТ оценивали по изменению уровня САД по данным ИАДМУ через 8 нед после рандомизации. Исходный уровень САД составлял 165 ммрт.ст. В обеих группах применения АЗЛ-М/ХЛТ по срав-

нению с группой ОЛМ/ГХТЗ отмечалось более выраженное снижение САД: в группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг, группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг и группе ОЛМ/ГХТЗ САД, по данным ИАДМУ, снижалось на 37,6, 38,2 и 31,5 ммрт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для сравнения каждой из групп АЗЛ-М/ХЛТ с группой ОЛМ/ГХТЗ). Через 8 нед после начала терапии более выраженное снижение САД в группах применения АЗЛ-М/ХЛТ по сравнению с группой ОЛМ/ГХТЗ отмечалось и по данным СМАД: в группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг, группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг и группе ОЛМ/ГХТЗ САД, по данным СМАД, снижалось на 26,4, 27,9 и 20,7 ммрт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для сравнения каждой из групп АЗЛ-М/ХЛТ с группой ОЛМ/ГХТЗ). В обеих группах АЗЛ-М/ХЛТ по сравнению с группой ОЛМ/ГХТЗ у статистически значимо большего числа пациентов достигался целевой уровень АД: в группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг, группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг и группе ОЛМ/ГХТЗ целевой уровень АД был достигнут у 69,4, 68,9 и 54,7% пациентов соответственно ($p < 0,001$ для сравнения каждой из групп АЗЛ-М/ХЛТ с группой ОЛМ/ГХТЗ). Частота развития НЯ, которые обусловили прекращение приема исследуемого препарата, в группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 20/12,5 мг, группе начального приема АЗЛ-М/ХЛТ по 40/12,5 мг и группе ОЛМ/ГХТЗ составляла 6,2, 9,5 и 3,1% соответственно.

Сравнение антигипертензивного эффекта сочетанного применения азилсартана медоксомила и амлодипина с эффективностью монотерапии амлодипином

Для сравнения АГЭ сочетанного применения АЗЛ-М и амлодипина (АМЛ) с АГЭ монотерапии АМЛ было выполнено РКИ [29], в которое были включены 566 пациентов с АГ 2-й степени (средний возраст 58 лет; одинаковое число мужчин и женщин). Основной показатель: изменение АД, по данным СМАД, через 6 нед после рандомизации. Пациентов распределяли в группу приема АЗЛ-М/АМЛ по 40/5 мг, АЗЛ-М/АМЛ по 80/5 мг и группу монотерапии АМЛ (АМЛ в сочетании с плацебо). Исходный средний уровень АД, по данным СМАД, достигал 153–154/93 ммрт.ст., а по данным ИАДМУ – 165–166/94–95 ммрт.ст. Через 6 нед в группе АЗЛ-М/АМЛ по 40/5 мг, АЗЛ-М/АМЛ по 80/5 мг и группе монотерапии АМЛ АД, по данным СМАД, снижалось на 24,8/15,3, 24,5/15,4 и 13,6/7,8 ммрт.ст. ($p \leq 0,001$ для обоих сравнений с группой монотерапии АМЛ). Все типы терапии хорошо переносились, и частота развития НЯ не увеличивалась при увеличении дозы АЗЛ-М. Частота развития отеков или задержки

жидкости была меньше в группе АЗЛ-М/АМЛ по 40/5 мг и АЗЛ-М/АМЛ по 80/5 мг по сравнению с группой АМЛ и составляла 2,6, 2,7 и 7,6% соответственно.

Сравнение антигипертензивного эффекта двухкомпонентной терапии азилсартаном медоксомилом и амлодипином с эффектом монотерапии азилсартаном медоксомилом и монотерапией амлодипином

В многоцентровое РКИ [30] были включены 603 пациента – жители Японии с АГ 1-й или 2-й степени (САД и ДАД в диапазоне 150–180 и 95–110 мм рт. ст. соответственно; средний возраст в диапазоне 56,4–58,9 года; мужчины 56,3–64,9%). После завершения 4-недельного вводного периода с использованием плацебо пациентов распределяли в группы приема АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг/сут (n=150), АЗЛ-М/АМЛ 20/2,5 мг/сут (n=151), АЗЛ-М 20 мг/сут (n=151), АМЛ 5 мг/сут (n=75), АМЛ 2,5 мг/сут (n=76) (АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг и АЗЛ-М/АМЛ 20/2,5 мг применяли в виде фиксированной комбинации). Исходный уровень САД и ДАД был в диапазоне 160,2–161,1 и 99,9–101,0 мм рт. ст. соответственно.

Среднее снижение САД/ДАД в группах АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг/сут и АЗЛ-М/АМЛ 20/2,5 мг/сут достигало 35,3/22,3 и 31,4/19,2 мм рт. ст. соответственно, в то время как в группах монотерапии АЗЛ-М 20 мг/сут, АМЛ 5 мг/сут и АМЛ 2,5 мг/сут такое снижение составляло 21,5/13,9, 26,4/15,5 и 19,3/11,6 мм рт. ст. соответственно. Различия по выраженности снижения АД между группами применения фиксированной комбинации по сравнению с группами монотерапии были статистически значимыми ($p < 0,0001$ для всех сравнений). Не было отмечено существенных различий по частоте развития НЯ.

Сравнение антигипертензивного эффекта трехкомпонентной терапии азилсартаном медоксомилом, амлодипином и гидрохлоротиазидом с двухкомпонентной терапией азилсартаном медоксомилом и амлодипином и монотерапией гидрохлоротиазидом

Для оценки АГЭ трехкомпонентной АГТ АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/6,25 мг/сут по сравнению с двухкомпонентной терапией АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг/сут и монотерапией ГХТЗ по 6,25 мг/сут было выполнено РКИ [31], в которое были включены 353 пациента с АГ (САД и ДАД в диапазоне 150–180 и 95–110 мм рт. ст. соответственно; средний возраст в диапазоне 56,5–58,9 года; мужчины составляли 62,0–71,6%).

После завершения 4-недельной фазы вымывания с использованием плацебо пациентов распределяли в группы приема АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/12,5 мг/сут (n=67), АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/6,25 мг/сут (n=75),

АЗЛ-М/АМЛ по 20/5 мг/сут (n=67), ГХТЗ по 12,5 мг/сут (n=73) или ГХТЗ по 6,25 мг/сут (n=71). В ходе выполнения исследования использовали таблетки, содержащие фиксированную комбинацию АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг, таблетки ГХТЗ 6,25 мг, а также таблетки плацебо к АЗЛ-М/АМЛ и ГХТЗ. Исходный уровень ДАД находился в диапазоне от 99,2 и 100,3 мм рт. ст., а САД – в диапазоне от 159,4 до 162,3 мм рт. ст. Через 10 нед среднее снижение ДАД/САД в группе приема АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/12,5 мг/сут, группе АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/6,25 мг/сут, группе АЗЛ-М/АМЛ по 20/5 мг/сут, группе ГХТЗ по 12,5 мг/сут и группе ГХТЗ по 6,25 мг/сут составляло 25,9/41,4, 24,9/38,6, 22,4/34,5, 8,0/12,5 и 8,8/14,6 мм рт. ст. соответственно.

Результаты анализа свидетельствовали о статистически значимом преимуществе приема трехкомпонентной АГТ АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/12,5 мг/сут по влиянию на уровень ДАД по сравнению с двухкомпонентной АГТ АЗЛ-М/АМЛ по 20/5 мг/сут ($p = 0,0304$), но в отсутствие статистически значимых по такому показателю различий между группой АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/6,25 мг/сут и группой АЗЛ-М/АМЛ по 20/5 мг/сут ($p = 0,1125$).

Результаты сравнения АГЭ исследуемой АГТ на уровень САД свидетельствовали о статистически значимом снижении САД в группе АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ по 20/5/12,5 мг/сут по сравнению с группой АЗЛ-М/АМЛ по 20/5 мг/сут ($p = 0,0042$), в каждой группе трехкомпонентной терапии по сравнению с соответствующими группами монотерапии ГХТЗ ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Не было статистически значимых различий по влиянию на динамику САД между группой АЗЛ-М/АМЛ/ГХТЗ 20/5/6,25 мг/сут и группой АЗЛ-М/АМЛ 20/5 мг/сут ($p = 0,0817$), а также между двумя группами трехкомпонентной терапии ($p = 0,2275$).

Обсуждение

По данным систематического обзора, выполненного с целью получения всесторонней информации об АГЭ применения АЗЛ-М как в виде монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной АГТ, при применении АЗЛ-М достигается более выраженное снижение как систолического, так и диастолического АД при сходной переносимости с таковой у АГП сравнения.

Прием АЗЛ-М имел преимущество по сравнению с применением как других БРА, так и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента по влиянию на уровень АД. Кроме того, доказательные данные, содержащиеся в обзоре, подтверждают преимущество применения комбинированной АГТ с использованием в качестве одного из компонентов АЗЛ-М по сравнению с другими БРА.

Представленные в настоящем обзоре данные подтверждают ранее полученные результаты, свидетельствующие о более выраженной ответной реакции при добавлении к АГТ (в том числе БРА) второго препарата, относящегося к другому классу, по сравнению с увеличением дозы применяемого АГП [32, 33]. При сочетанном применении АЗЛ-М с ХЛТ отмечалось более выраженное, чем при сочетанном применении другого БРА с ГХТЗ, снижение АД.

Результаты включенных в систематический обзор РКИ, которые свидетельствуют о высокой АГЭ АЗЛ-М, важны для выбора АГТ в клинической практике, так как в настоящее время необходимым условием использования любого АГП считается его способность эффективно снижать уровень АД. Несмотря на то что формально АГЭ приема АЗЛ-М не изучалась в крупных РКИ с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, он был наиболее часто используемым БРА в ходе выполнения исследования SPRINT. Более частое применение АЗЛ-М в группе интенсивного режима терапии, несомненно, способствовало достижению более низких целевых уровней АД.

Следует также отметить, что имеются данные о положительных эффектах приема АЗЛ-М по влиянию на гипертрофию миокарда, выраженность его фиброза, а также резистентность к инсулину и стабилизацию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [34]. Однако систематическая оценка таких эффектов АЗЛ-М не входила в задачи данного обзора, который был посвящен лишь оценке его влияния на уровень АД.

Ограничения

К ограничениям выполненного систематического обзора следует отнести то, что он не был дополнен мета-анализом включенных в него исследований. Как указывалось

ранее, разнородность препаратов в РКИ по сравнительной оценке приема АЗЛ-М с плацебо или другими АГП, а также изучение в таких исследованиях комбинированных АГП с различным составом не позволили объединить результаты этих исследований с помощью мета-анализа. Из преимуществ систематического обзора можно отметить включение в него только двойных слепых РКИ, что повышает надежность полученных данных.

Заключение

Доказательные факты, полученные в течение последнего десятилетия, позволяют предположить обоснованность изменения подходов к определению оптимальных целевых уровней артериального давления. Кроме того, появляется все больше данных о преимуществе более низких целевых уровней артериального давления. В связи с этим изменяются требования к выбору компонентов антигипертензивной терапии. Блокаторы рецепторов ангиотензина II остаются одними из важных антигипертензивных препаратов. Полученные в ходе выполнения систематического обзора данные подтверждают высокую антигипертензивную эффективность азилсартана медокомыла как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Переносимость азилсартана медокомыла была хорошей и не отличалась от переносимости препаратов сравнения.

Финансирование и конфликт интересов

Статья подготовлена при поддержке компании АО «Нижфарм», но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение автора.

Статья поступила 20.01.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
2. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1268–79. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437
3. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
4. Wang Z, Du X, Hua C, Li W, Zhang H, Liu X et al. The Effect of Frailty on the Efficacy and Safety of Intensive Blood Pressure Control: A Post Hoc Analysis of the SPRINT Trial. *Circulation*. 2023;148(7):565–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064003
5. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(9):2812–23. DOI: 10.1681/ASN.2017020148
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
8. Chiu N, Chiu L, Aggarwal R, Raber I, Bhatt DL, Mukamal KJ. Trends in Blood Pressure Treatment Intensification in Older Adults With Hypertension in the United States, 2008 to 2018. *Hypertension*. 2023;80(3):553–62. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19882
9. Flack JM, Cheema A. Therapeutic Nihilism in Older Hypertensives: A Resounding Call to Action. *Hypertension*. 2023;80(3):563–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20091
10. Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, Cheung AK, Cushman WC, Drawz PE et al. Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control: A Secondary Analysis of a Random-

- ized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022;7(11):1138–46. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.3345
11. Fatani N, Dixon DL, Van Tassel BW, Fanikos J, Buckley LF. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(10):1290–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.014
12. Lin Z, Xiao Z, Chen W, Xu W, Huang C, Xie J et al. Association of long-term time in target range for systolic blood pressure with cardiovascular risk in the elderly: a Chinese veteran cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023;30(10):969–77. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad083
13. Wang J, Jiang C, Li S, Wang Z, Wang Y, Lai Y et al. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Incident Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Insights From the SPRINT Trial. *Hypertension*. 2023;80(11):2306–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21651
14. Li S, Jiang C, Wang Y, Lai Y, Zhao M, Li Q et al. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension*. 2023;80(8):1628–36. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20711
15. Johnson W, White WB, Sica D, Bakris GL, Weber MA, Handley A et al. Evaluation of the angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil in African-American patients with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(7):695–701. DOI: 10.1111/jch.12993
16. Wu J, Du X, Lv Q, Li Z, Zheng Z, Xia Y et al. A phase 3 double-blind randomized (CONSORT-compliant) study of azilsartan medoxomil compared to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Medicine*. 2020;99(32):e21465. DOI: 10.1097/MD.00000000000021465
17. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(7):467–72. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
18. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413–20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402
19. 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. *Hypertension Research*. 2012;35(5):552–8. DOI: 10.1038/hr.2012.8
20. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A et al. The Comparative Effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(2):81–8. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x
21. Perez A, Cao C. The Impact of Azilsartan Medoxomil Treatment (Capsule Formulation) at Doses Ranging From 10 to 80 mg: Significant, Rapid Reductions in Clinic Diastolic and Systolic Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19(3):312–21. DOI: 10.1111/jch.12895
22. Bönner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(8):479–86. DOI: 10.1038/jhh.2013.6
23. Collier DJ, Juhasz A, Agabiti-Rosei E, Lloyd E, Hisada M, Zhao L et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed-dose combination in hypertensive patients uncontrolled on azilsartan medoxomil alone: A randomized trial. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(10):1473–84. DOI: 10.1111/jch.13376
24. Weber MA, Sever P, Juhasz A, Roberts A, Cao C. A randomized trial of the efficacy and safety of azilsartan medoxomil combined with chlorthalidone. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(3):1470320318795000. DOI: 10.1177/1470320318795000
25. Sica D, Bakris GL, White WB, Weber MA, Cushman WC, Huang P et al. Blood Pressure–Lowering Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Azilsartan Medoxomil and Chlorthalidone: A Factorial Study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(5):284–92. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00616.x
26. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, Weber MA, Handley A et al. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide vs Chlorthalidone Combined with Azilsartan Medoxomil. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(12):1229.e1–e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023
27. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, Sica D, Roberts A et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):310–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284
28. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, Sica D, Roberts A et al. A randomized titrate-to-target study comparing fixed-dose combinations of azilsartan medoxomil and chlorthalidone with olmesartan and hydrochlorothiazide in stage-2 systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(4):947–56. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001647
29. Weber MA, White WB, Sica D, Bakris GL, Cao C, Roberts A et al. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2014;19(2):90–7. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000027
30. Rakugi H, Nakata E, Sasaki E, Kagawa T. Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Fixed-Dose Combination Therapy of Azilsartan and Amlodipine Besylate in Japanese Patients With Grade I to II Essential Hypertension. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(5):711–21. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.03.009
31. Rakugi H, Shimizu K, Sano Y, Nishiyama Y, Kinugawa Y, Tera-shio S. Effects of triple combination therapy with azilsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide on office/home blood pressure: a randomized-controlled trial in Japanese essential hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring*. 2018;23(2):91–102. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000308
32. Webb NJA, Wells TG, Shahinfar S, Massaad R, Dankner WM, Lam C et al. A Randomized, Open-Label, Dose-Response Study of Losartan in Hypertensive Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(8):1441–8. DOI: 10.2215/CJN.11111113
33. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(3):290–300. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038
34. Arumugam S, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Krishnamurthy P, Suzuki K et al. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(3):221–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.06.004