

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Кулаков В. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» («РУДН»), Москва

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ/ХЛОРТАЛИДОН У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, хлорталидон, суточное мониторирование артериального давления, эффективность, безопасность.

*Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Кулаков В. В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(11):12–18.*

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования.* Изучение антигипертензивных эффектов фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) в отношении клинического, амбулаторного и центрального артериального давления (АД). *Материалы и методы.* В открытое исследование включены 25 пациентов с неконтролируемой АГ, которым была назначена терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон (40/12,5 мг) 1 раз в сутки в течение 4 нед. По истечении 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, была увеличена доза с 40/12,5 мг до 40/25 мг. Период наблюдения составил 12 нед. *Результаты.* Через 12 нед терапии 88% пациентов достигли целевого клинического АД (<140/90 мм рт. ст. без сахарного диабета – СД, <140/85 мм рт. ст. при СД). По данным суточного мониторирования АД (СМАД) наблюдалось снижение среднесуточного АД на 19,3/11,1 мм рт. ст., среднего дневного периферического АД на 20,1/11,4 мм рт. ст., среднего ночного периферического АД на 19,5/9,1 мм рт. ст., центрального систолического, диастолического и пульсового АД на 15,8, 10,1 и 6,6 мм рт. ст. соответственно, 40% пациентов достигли целевых уровней среднесуточного АД. Улучшение параметров СМАД привело к нормализации суточного индекса систолического АД, что выразилось в увеличении доли дипперов (с 60 до 64%) и уменьшении – найт-пикеров за счет их перехода в категорию нон-дипперов и дипперов. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приведшие к прекращению его приема, а также клинически значимые нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента. *Выводы.* У пациентов с неконтролируемой АГ, независимо от наличия СД, терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического АД, суточного периферического АД, улучшением суточного профиля систолического АД. Впервые продемонстрирована эффективность комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон в отношении центрального систолического, диастолического и пульсового АД. Целевого клинического АД достигли 88% пациентов. Не зарегистрировано достоверных изменений углеводного или липидного обмена, нежелательных явлений, приведших к отмене препарата.

Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Kulakov V. V.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF FIXED COMBINATION AZILSARTAN MEDOXOMIL/CHLORTHALIDONE IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: azilsartan medoxomil, chlorthalidone, ambulatory blood pressure monitoring, efficacy, safety.

*For citation: Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Kulakov V. V. Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2017;57(11):12–18.*

### SUMMARY

*Aim.* To study effects of a fixed azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination (Edarbi Clo) on clinical, ambulatory and central blood pressure (BP) in patients with uncontrolled arterial hypertension (AH). *Materials and methods.* Patients (n=25) with uncontrolled AH were given fixed azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination (40/12.5 mg/day) for 4 weeks. After 4 weeks, in patients who did not achieve target BP levels the dose was increased up to 40/25 mg/day. Duration of the study was 12 weeks. *Results.* After 12 weeks of treatment 88% of patients achieved target clinical BP (<140/90 mm Hg without diabetes, <140/85 mm Hg with

diabetes). According to 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) decline of mean BP was 19.3/11.1 mm Hg, of mean daytime peripheral BP – 20.1/11.4 mm Hg, of mean nocturnal peripheral BP – 19.5/9.1 mm Hg, of central systolic (S), diastolic and pulse BP – 15.8, 10.1, 6.6 mm Hg, respectively. Target values of mean 24-hour BP were achieved in 40% of patients. Improvement of ABPM parameters led to normalization of the daily systolic BP index, associated with increase of the portion of “dippers” (from 60 to 64%) and reduction of that of “night-pickers” at the account of their transition into “non-dipper” and “dipper” categories. There were no adverse events either causing discontinuation after the first dose or serious. *Conclusion.* In patients with uncontrolled AP with/without diabetes therapy with fixed- azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination was accompanied by pronounced antihypertensive effect (lowering of clinical, daily peripheral BP, improvement of the daily SBP profile). For the first time, the effectiveness of azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination was demonstrated in relation to the central systolic, diastolic and pulse BP. Significant changes of parameters of carbohydrate or lipid metabolism, adverse events leading to drug discontinuation were not registered.

**В** последние годы для эффективного контроля АД используется стратегия комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Согласно российским и европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии (АГ), комбинированную АГТ следует назначать всем пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): наличием поражения органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) [1, 2]. При выборе комбинированной терапии предпочтительнее использование фиксированных комбинаций. К одной из рациональных относят комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II (АП II) – БРА с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками. Она может быть использована у пациентов с АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, альбуминурией, гипертрофией левого желудочка, СД, метаболическим синдромом, рекомендована пожилым пациентам с АГ, пациентам с изолированной систолической АГ, а также при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрирована новая фиксированная комбинация БРА и тиазидоподобного диуретика – эдарби кло (компания «Такеда»), в состав которой входят азилсартана медоксомил (40 мг) и хлорталидон (12,5 или 25 мг).

Азилсартана медоксомил – новый блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, демонстрирующий лучший контроль АД по сравнению с другими БРА [3]. Тиазидоподобные диуретики рекомендуются либо как препараты первого ряда, либо как одна из пяти групп препаратов первой линии терапии АГ. Если диуретики не используются в качестве стартовой терапии, то они позиционируются как следующий препарат для ее усиления с целью достижения желаемого гипотензивного эффекта [1, 2, 4].

В различных рандомизированных клинических исследованиях изучены многочисленные клинические и фармакологические эффекты гидрохлоротиазида и хлорталидона, которые вместе с азилсартаном медоксомилом входят в состав комбинированной АГТ [5–7].

Целью исследования явилось изучение эффектов комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном у пациентов с АГ в отношении клинического, амбулаторного и центрального АД.

### Материал и методы

В открытое исследование включены 25 пациентов с неконтролируемой АГ, последовательно обратившиеся в клинико-диагностическое отделение ГКБ г. Москвы (табл. 1).

Все пациенты получали стандартную АГТ: ингибиторы АПФ – 64%, БРА – 20%, β-адреноблокаторы – 44%, антагонисты кальция – 52%, диуретики – 28%, другие антигипертензивные препараты – 8%. Наиболее частые комбинации АГТ: ингибитор АПФ + антагонист кальция – 20%, ингибитор АПФ + антагонист кальция + β-адреноблокатор – 16%, БРА + антагонист кальция – 12%, ингибитор АПФ + диуретик – 8%. Пероральные сахароснижающие препараты получали 36% пациентов, парентеральные – 4%; 62% пациентов принимали статины.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов (n=25)

Параметр	Значение
Мужчины	6 (24)
Возраст, годы	63,2±6,7
Длительность АГ, годы	8 (6; 10)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,5±5,5
Ожирение	16 (64)
Курение	2 (8)
СД 2-го типа	9 (36)
САД, мм рт. ст.	163±11
ДАД, мм рт. ст.	86±6
Общий ХС, ммоль/л	5,6±1,2
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,3
ТГ, ммоль/л	1,9±0,8

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или M±SD (где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), либо Me (IQR), где Me – медиана, IQR – межквартильный интервал. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; здесь и в табл. 2: ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

### Дизайн исследования

Проведено открытое исследование 12-недельной терапии с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой АГ 2-й степени.

В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с эссенциальной АГ, систолическим АД (САД)  $\geq 160$  и  $< 180$  мм рт. ст. (АГ 2-й степени), получающих комбинированную двухкомпонентную АГТ. Не включали пациентов с вторичной АГ, инфарктом миокарда в течение предшествующих 6 мес, хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса (по классификации NYHA), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; тяжелыми поражениями печени, противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов (БРА, тиазидоподобные диуретики).

Эффективность терапии оценивали по числу пациентов, достигших целевого клинического АД (САД  $< 140$  и диастолическое АД – ДАД  $< 90$  мм рт. ст./ $< 85$  мм рт. ст. у пациентов с САД) через 12 нед терапии. Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, возникших после приема первой дозы препарата и приведших к прекращению приема препарата, и по количеству клинически значимых нежелательных явлений.

Пациентам была назначена стартовая терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон (40/12,5 мг) в течение 4 нед. Всем пациентам было рекомендовано принимать исследуемое лекарственное средство 1 раз в день утром вне зависимости от приема пищи. По истечении 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, была увеличена доза исследуемого препарата с 40/12,5 до 40/25 мг. Целевое клиническое АД для пациентов без САД 2-го типа составило  $< 140/90$  мм рт.ст., а с САД 2-го типа  $< 140/85$  мм рт. ст. [1, 2].

Измерение клинического АД проводилось исходно, через 1, 4, 12 нед. Для измерения клинического АД использовали валидированный автоматический осциллометрический прибор OMRON 705CP-II (Япония). АД измеряли в утренние часы в период с 8.00 до 10.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов на правой руке не менее 3 раз в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха. Среднее значение АД в положении сидя принимали за его уровень на данном визите.

Суточное периферическое и центральное АД измеряли исходно и через 12 нед. Суточный профиль периферического и центрального АД оценивали с использованием прибора VPLab Vasotens. Измеряли периферическое и центральное САД и ДАД в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Использовали традиционную классификацию СИ в зависимости от степени ночного снижения АД в плечевой

артерии: нормальная (дипперы; СИ 10–20%), недостаточная (нон-дипперы; СИ 0–10%), повышенная (овердипперы) – СИ  $> 20\%$ ), устойчивое повышение ночного АД (найт-пикеры; СИ  $< 0$ ) [8].

У всех пациентов оценивали показатели липидного обмена (общий холестерин – ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛВП, триглицериды – ТГ), уровень глюкозы в крови натощак, креатинин, мочевины, мочевую кислоту, электролиты (калий, натрий хлор) в сыворотке крови и моче. Функцию почек оценивали на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ, альбуминурию определяли по отношению альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи [9]. Дислипидемию констатировали при наличии любого из указанных признаков: общий ХС  $> 5,0$  ммоль/л, ХС ЛНП  $> 3,0$  ммоль/л или ТГ  $> 1,7$  ммоль/л [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 8.0, с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено Этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

## Результаты

### Динамика клинического САД

Через 1 нед АГТ клиническое САД достоверно снизилось со  $163 \pm 11/86 \pm 6$  до  $151 \pm 18/84 \pm 5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Через 4 нед АГТ наблюдалось дальнейшее снижение клинического САД до  $140 \pm 14/83 \pm 5$  мм рт. ст.

Через 4 нед у пациентов, не достигших целевого уровня клинического АД, АГТ была интенсифицирована: увеличена доза хлорталидона до 25 мг (азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/25 мг). Через 12 нед АГТ клиническое САД снизилось до  $126 \pm 11/75 \pm 5$  мм рт. ст. (рис. 1, А).

### Динамика клинического ДАД

Через 1 и 4 нед АГТ динамика клинического ДАД по сравнению с исходными значениями была недостоверной, различия по степени снижения ДАД отсутствовали. Напротив, через 12 нед терапии наблюдалось достоверное снижение клинического ДАД ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 1, Б).

### Достижение целевого клинического АД

Через 1 нед АГТ целевого клинического АД достигли 8 (32%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Через 4 нед число пациентов, достигших целевого АД, увеличилось, а через 12 нед целевого клинического АД достигли 22 (88%) (рис. 2).

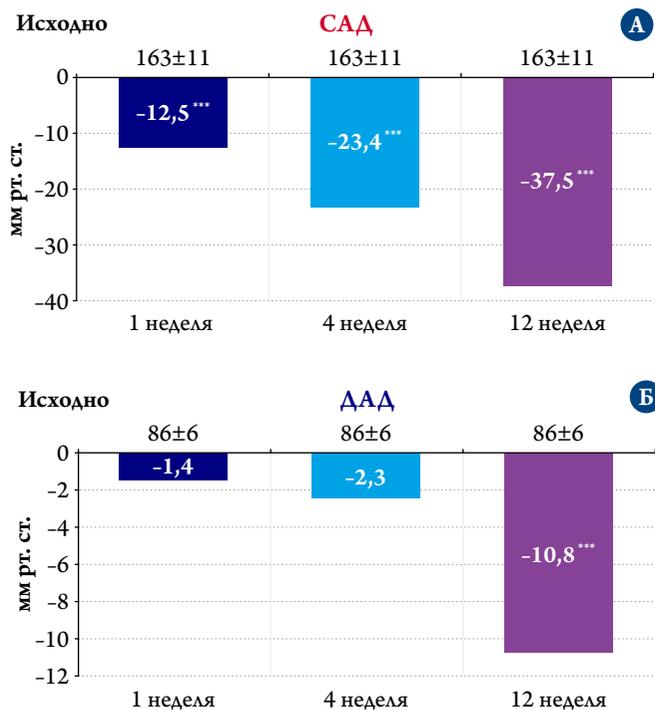


Рис. 1. Динамика клинического САД (А) и ДАД (Б) у обследованных пациентов.

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями.

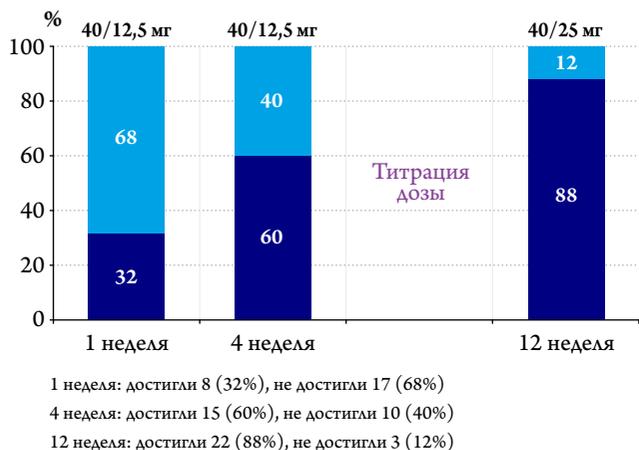


Рис. 2. Достижение целевого клинического АД у обследованных пациентов.

### Динамика параметров периферического АД при суточном мониторинговании (СМАД)

По данным СМАД выявлено достоверное снижение как периферического, так и центрального АД, при этом эффект АГТ в отношении периферического АД был больше, чем центрального.

Наблюдалось снижение среднесуточного периферического АД на 19,3/11,1 мм рт. ст., среднего дневного периферического АД на 20,1/11,4 мм рт. ст., среднего ночного периферического АД на 19,5/9,1 мм рт. ст. (рис. 3).

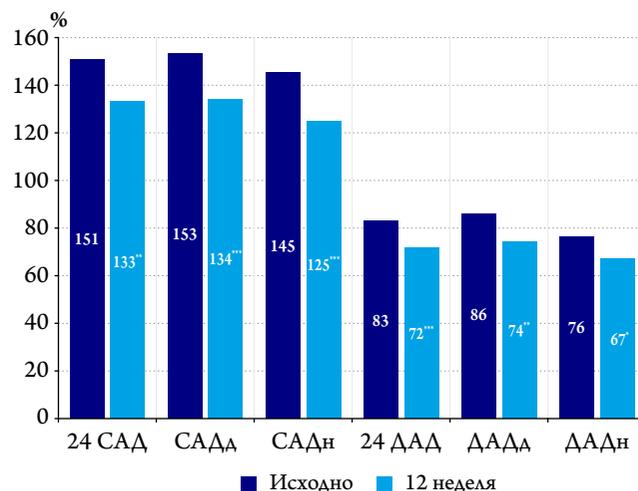


Рис. 3. Динамика показателей периферического АД по данным СМАД.

24 АД – 24-часовое АД; АДд – среднеедневное АД; АДн – средненочное АД. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий по сравнению с исходными значениями для всех параметров.

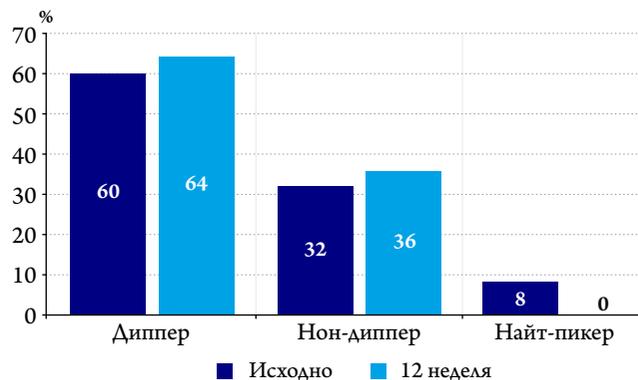


Рис. 4. Распределение пациентов по суточному индексу САД.

Различия статистически не достоверны.

Среднесуточного АД  $< 130 / < 80$  мм рт. ст. достигли 40% пациентов ( $p < 0,05$ ). Улучшение параметров СМАД привело к нормализации суточного индекса САД, что выразилось в увеличении доли дипперов (с 60 до 64%) и уменьшении найт-пикеров за счет их перехода в категорию нон-дипперов и дипперов к 12-й неделе АГТ (рис. 4).

### Динамика параметров центрального АД при СМАД

По данным СМАД выявлено достоверное снижение центрального АД (САД<sub>до</sub>/ДАД<sub>до</sub>) со 140/86 до 123/76 мм рт. ст. и пульсового центрального АД (ПДА<sub>до</sub>) с 54 до 47 мм рт. ст. (рис. 5).

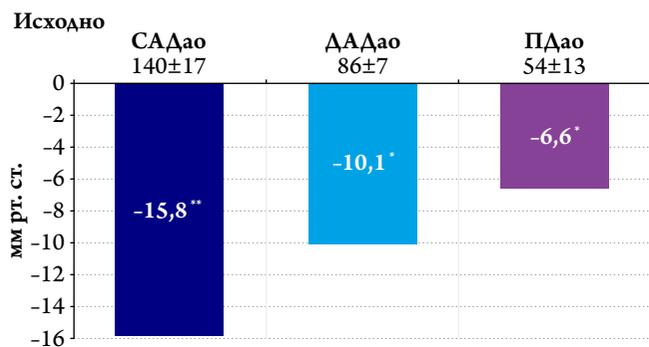


Рис. 5. Динамика параметров центрального АД через 12 нед.

АДдо – центральное АД; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2. Безопасность применения комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон

Параметр	0 нед	12 нед
Креатинин, мкмоль/л	88±14,6	89±14,9
Мочевина, ммоль/л	4,7±1,4	5,0±1,7
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75±14	71±12
Мочевая кислота, мкмоль/л	344±75	427±92*
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,2	5,5±0,9
Общий ХС, ммоль/л	5,5±1,2	5,7±1,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,4±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,7±1,2
ТГ, ммоль/л	2,0±0,8	1,9±0,5

Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение). СКФ – скорость клубочковой фильтрации. \* –  $p < 0,01$  – по сравнению с исходными значениями.

### Безопасность терапии с использованием комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон

Применение комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон ассоциировалось с достоверным увеличением уровня мочевой кислоты через 12 нед терапии (табл. 2). При этом повышение уровня мочевой кислоты наблюдалось как в группе пациентов без титрации дозы (от  $337 \pm 83$  до  $412 \pm 79$  мкмоль/л), так и в группе пациентов, которым через 4 нед доза препарата была увеличена до 40/25 мг (с  $358 \pm 88$  до  $445 \pm 95$  мкмоль/л). Отсутствие дозозависимости данных изменений может быть связано с исходными межгрупповыми различиями по уровню мочевой кислоты, коротким сроком наблюдения.

Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон продемонстрировала метаболическую нейтральность, не оказывая существенного влияния на уровень глюкозы в крови натощак и липидный состав крови, что подтверждает безопасность применения этого препарата при СД. Кроме того, за время наблюдения не зарегистрировано электролитных нарушений.

Прием фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон хорошо переносился пациен-

тами. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приводящие к прекращению приема препарата, а также клинически значимые нежелательные явления не зарегистрированы.

### Обсуждение

Без эффективного контроля АД нельзя добиться значительного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и риска развития ССО [1, 2]. В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании, проходившем в странах центральной и восточной Европы, показано, что у многих пациентов по-прежнему не достигается целевой уровень АД, причем это относится к пациентам, получающим АГТ [11]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ составляет 44%, 73% пациентов осведомлены о наличии у них АГ, 50% получают АГТ. Доля пациентов, у которых достигается целевой уровень АД ( $< 140/90$  мм рт. ст. у пациентов с АГ и  $< 140/85$  мм рт. ст. у пациентов с АГ и СД), составляет 23% [12]. Сочетание АГ и СД позволяет рассматривать пациента как имеющего высокий/очень высокий риск развития ССО [1], поэтому одной из основных стратегий профилактики является достижение целевого АД. По результатам исследования SPRINT у пациентов без анамнеза СД и инсульта более интенсивный контроль САД с достижением 120 мм рт. ст. сопровождается дополнительным достоверным снижением смертности как от ССО, так и от всех причин [13].

Необходимость повышения эффективности АГТ и достижения целевых уровней АД приводит к разработке новых более мощных препаратов, в первую очередь в группе БРА; в числе последних – зарегистрированный в России в 2014 г. азилсартана медоксомил [3, 14]. В исследованиях показана более высокая эффективность азилсартана медоксомила в отношении параметров СМАД по сравнению с валсартаном, олмесартаном [15, 16] и рамиприлом [17].

Результаты многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований в области гипертензиологии свидетельствуют о необходимости стартовой комбинированной АГТ для эффективного контроля АД. В российских и европейских рекомендациях по АГ назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения. Используются комбинации из двух и более антигипертензивных препаратов, одним из которых преимущественно является тиазидный или тиазидоподобный диуретик [1, 2]. Недавно появившаяся комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидон в фиксированных дозах 40/12,5 мг и 40/25 мг в полной мере отвечает этим требованиям.

Ранее выполнено прямое сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида в комбинации с БРА азилсартана медоксомилом в отношении антигипертензивной эффек-

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

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании W. Wakeg и соавт. [18] (всего 1085 пациентов с АГ 2-й степени, длительность 8 нед) изучалась эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомил/хлорталидон и олмесартана/гидрохлоротиазид с титрованием доз до максимальных в зависимости от уровня АД. Исходно в течение 2 нед пациенты получали плацебо. После этого они были рандомизированы к приему комбинированного препарата азилсар-

тана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг с титрацией дозы до 40/25 мг, азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг с титрацией дозы до 80/25 мг и олмесартан/гидрохлоротиазид 20/12,5 мг с титрацией до 40/25 мг. По результатам исследования у 51,7% пациентов в группе олмесартан/гидрохлоротиазид не были достигнуты целевые уровни САД через 4 нед терапии. У 38,4% пациентов в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг потребовалась титрация дозы до 40/25 мг и у 34,7% в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг – до 80/25 мг. По достижению целевых уровней АД через 4 нед пациенты продолжали получать стартовую терапию на протяжении всего исследования [14]. Через 8 нед терапии после титрования до более высокой дозы процент пациентов с неконтролируемым АД в конце 4-й недели был сопоставим в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидон ( $p < 0,05$ ). Через 12 нед терапии с использованием комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/25 мг среднее снижение клинического АД составило 43/19 мм рт. ст. По данным СМАД выявлено снижение АД на 34/19 мм рт. ст., 85% пациентов достигли целевого уровня САД ( $< 140$  мм рт. ст.). В итоге у большинства пациентов были достигнуты целевые уровни АД в группах с низкой и высокой дозами азилсартана медоксомил/хлорталидон по сравнению с группой олмесартан/гидрохлоротиазид, исходя из того, что этой группе у большего числа пациентов проводилось титрование до более высокой дозы.

## Заключение

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, независимо от наличия сахарного диабета, терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического артериального давления, суточного периферического артериального давления, улучшением суточного профиля систолического артериального давления. Впервые продемонстрирована эффективность комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон в отношении центрального систолического, диастолического и пульсового артериального давления. Целевого клинического артериального давления достигли 88% пациентов через 12 нед терапии.

Терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон хорошо переносилась и была безопасной. Не зарегистрировано достоверных изменений параметров углеводного или липидного обмена, нежелательных явлений, приведших к отмене препарата.

Фиксированная комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон в дозировках 40/12,5 мг и 40/25 мг может рассматриваться в качестве выбора комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

**Сведения об авторах:**

**Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» («РУДН»), Москва**

Кобалава Ж. Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ «РУДН», зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ ФГАОУ «РУДН», Москва.

*Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ «РУДН», Москва*

Виллевалде С. В. – д.м.н., проф. кафедры.

Кулаков В. В. – аспирант кафедры.

E-mail: zkobalava@mail.ru

**Information about the author:**

**Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia**

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, professor.

E-mail: zkobalava@mail.ru

**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). *Eur Heart J* 2013;34 (28):2159–2219.
- Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu. V. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij vestnik* 2015;1:3–30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник* 2015;1:3–30).
- Kobalava Z.D., Villevalde S.V. Azilsartan medoxomil: new horizons in the treatment of arterial hypertension. Pharmacological properties. *Kardiologiya* 2014;12:57–62. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевалде С.В. Азилсартана медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. Фармакологические свойства. *Кардиология* 2014;12:57–62).
- Zhernakova Yu. V., Chazova I.E. The treatment options of the new angiotensin II receptor blocker – azilsartan medoxomil in the therapy of hypertension in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension* 2014;4:58–61. Russian (Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии* 2014;4:58–61).
- Bakris G., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012;125:1229e1–1229.e10.
- Ernst M.E., Neaton J.D., Grimm R.H. et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011;58:1001–1007.
- Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352–358.
- Gorbunov V.M. Ambulatory monitoring of blood pressure: modern aspects. – Moscow: Logosphere, 2015. 240 p. Russian (Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. – М.: Логосфера, 2015. 240 с.)
- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Kobalava Z.D. et al. National recommendations: Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Clinical pharmacology and therapy* 2014; 23 (3):4–27. Russian (Моисеев В. С., Мухин Н. А., Кобалава Ж. Д. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3):4–27).
- Kuharchuk V.V., Konovalov G.A., Galjavich A.S. et al. Diagnostics and correction of dyslipidaemias in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. Revision V. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2012;4:5–61. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Галявич А. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии* 2012;4:5–61).
- Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J* 2011;32 (20):2499–2506.
- Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13 (6):4–11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (6):4–11).
- SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373 (22):2103–2116.
- Karpov Yu.A. Fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone – new control blood pressure in patients with hypertension. *Atmosphere. News of cardiology* 2016;1:39–44. Russian (Карпов Ю.А. Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона – новые возможности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2016;1:39–44).
- Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13 (7):467–472.
- White W.B., Cuadra R.H., Lloyd E. et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens* 2016; 34 (4):788–797.
- Bonner G., Bakris G.L., 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;27:479–486.
- Baker W.L., Nigro S.C., White W.B. Efficacy of azilsartan medoxomil with chlorthalidone in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12 (7):791–798.

Поступила 15.07.17 (Received 15.07.17)