

«Новые» молекулы в составе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов: вопросы выбора

О.А.Кисляк[✉], Ю.Б.Червякова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье обсуждаются факторы, определяющие выбор антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и тиазидных диуретиков (ТД). Приводятся данные об особенностях 8-го сартана в линейке БРА азилсартана медоксомила, препарата Эдарби, его отличиях от других сартанов. Среди основных свойств Эдарби, которые могут определить его выбор для лечения пациентов с артериальной гипертензией, называются значительная прочность связывания данного БРА с AT₁-рецептором и длительность его действия, а также особые свойства, способствующие повышению чувствительности тканей к инсулину. Обсуждается целесообразность создания фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила с ТД хлорталидоном, препарата Эдарби Кло.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина, азилсартан медоксомил, тиазидные диуретики, хлорталидон.

[✉]kisliakoa@mail.ru

Для цитирования: Кисляк О.А., Червякова Ю.Б. «Новые» молекулы в составе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов: вопросы выбора. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 42–45.

«New» molecules composed of rational combinations of antihypertensive drugs: issues of choice

O.A.Kislyak[✉], Yu.B.Chervyakova

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article discusses the factors that determine the choice of antihypertensive drugs, especially blockers of receptors of angiotensin and thiazide diuretics. The data about the peculiarities of azilsartan medoxomil, it differs from other sartans. Among the main properties of azilsartan medoxomil, which may determine his choice for the treatment of patients with arterial hypertension, is called the significant strength of the binding of blockers of receptors of angiotensin to AT₁ receptor and its duration of action, as well as special properties that improve tissue sensitivity to insulin. Discussed the feasibility of establishing fixed combinations azilsartan medoxomil with thiazide diuretics chlorthalidone.

Key words: arterial hypertension, angiotensin receptor blocker therapy, azilsartan medoxomil, thiazide diuretics, chlorthalidone.

[✉]kisliakoa@mail.ru

For citation: Kislyak O.A., Chervyakova Yu.B. «New» molecules composed of rational combinations of antihypertensive drugs: issues of choice. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 42–45.

В настоящее время признано, что существует 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), способных в равной мере снижать артериальное давление (АД) и уменьшать частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) [1–3]. К этим классам относятся тиазидные диуретики (ТД), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий между этими классами препаратов [4]. По этой причине европейские и российские рекомендации вновь подтверждают, что представители этих классов могут быть одинаково рекомендованы для лечения артериальной гипертензии (АГ) как для начала, так и для поддерживающей терапии, как в монотерапии, так и в комбинациях АГП.

Несмотря на это, практически во всех рекомендательных документах, обновленных в 2013 и 2014 г., говорится о том, что существуют наиболее предпочтительные комбинации АГП, а именно комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ИАПФ или БРА с ТД или АК [2, 5]. Это положение подтверждается не только большим количеством клинических исследований (PROGRESS, ADVANCE, HYVET, CAPPP, SCOPE, NORDIL, INVEST, ASCOT, ACCOMPLISH и др.), но и патогенетической основой регуляции АД, а именно участием в ней РААС, механизмов, определяющих объем циркулирующей крови, солечувствительность, общее периферическое сопротивление, тонус сосудистой стенки и др.

Есть еще одно обстоятельство, свидетельствующее о рациональности и «предпочтительности» данных комбина-

ций. Дело в том, что выбор класса АГП, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК), должен быть основан на оценке конкретных ситуаций и на том, как препараты или классы АГП использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях, а также на том, что эти препараты продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней [2].

Еще одна рекомендация экспертов ЕОК и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) касается использования фиксированных комбинаций (ФК) АГП. В рекомендациях РМОАГ сказано, что для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные комбинации, так и ФК препаратов [1]. Однако предпочтение должно отдаваться ФК АГП, содержащим 2 препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения ФК АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как ФК всегда будет рациональной, является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению [1, 3]. В связи с этим при назначении стартовой терапии пациентам с АГ все чаще делается выбор в пользу ФК блокаторов РААС с ТД или АК.

В реальной клинической практике накоплен большой опыт использования ФК ИАПФ с ТД или АК (периндоприл + индапамид, периндоприл + амлодипин, эналаприл + гидрохлоротиазид – ГХТ, лизиноприл + ГХТ, ли-

зиноприл + амлодипин и др.), а также ФК БРА с ТД или АК (лозартан + ГХТ, телмисартан + ГХТ, телмисартан + амлодипин, ирбесартан + ГХТ, ирбесартан + амлодипин и др.). Хорошо известно, что эти ФК позволяют повысить приверженность лечению, снизить риск развития ССО, вызвать регресс поражения органов-мишеней [6]. Устоявшиеся привычки и собственный многолетний опыт врачей зачастую тормозят использование в практической работе с пациентами с АГ свободных и ФК, в состав которых входят «новые» для российского здравоохранения молекулы АГП.

В 2015 г. в России появилась ФК Эдарби Кло, в состав которой входят сразу 2 «новых» для Российской Федерации АГП: БРА азилсартан медоксомил и ТД хлорталидон.

Азилсартан или азилсартан медоксомил представляет собой 8-й БРА. Основные характеристики азилсартана в сравнении с другими БРА представлены в таблице [7].

Азилсартана медоксомил представляет собой БРА для орального приема, используемый для лечения АГ. Азилсартан медоксомил (Эдарби) является пролекарством, которое после орального приема еще до всасывания быстро гидролизуется в желудочно-кишечном тракте до биоактивного азилсартана. Этот препарат лишь недавно, а именно в 2011 г., был зарегистрирован в США и Европе для лечения пациентов с АГ. В Японии это лекарство доступно в виде активного метаболита (азилсартан), отличающегося от азилсартана медоксомила.

При появлении новых АГП естественно возникает вопрос о том, какие отличия от существующих препаратов данного класса они имеют и какие основания могут быть у практикующего врача для назначения именно этого препарата. Ответы на данные вопросы мы можем найти в клинико-фармакологических характеристиках

препарата и результатах экспериментальных и клинических исследований.

Имеющаяся информация о характеристиках азилсартана медоксомила и результатах исследований, которые были с ним проведены, позволяют говорить о следующих особенностях данного препарата. В первую очередь следует отметить, что в серии исследований было показано, что азилсартан в большей степени способен блокировать AT_1 -рецепторы, чем ряд сравнивавшихся с ним сартанов, а именно олмесартан и валсартан. Объяснением этому является тот факт, что азилсартан демонстрирует более прочное прикрепление к AT_1 -рецептору и, что особенно важно, он медленнее диссоциирует после прикрепления к AT_1 -рецептору [8]. Как следствие, в клинических исследованиях азилсартана медоксомила в дозах 20, 40 и 80 мг показал большую антигипертензивную эффективность, что было отмечено в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований азилсартана у пациентов с АГ [9]. Так в сравнительном исследовании с олмесартаном было показано, что азилсартан медоксомил, являясь БРА с высокой эффективностью и безопасностью, осуществляет больший гипотензивный эффект, чем олмесартан, при использовании обоих препаратов в максимальных дозах [10]. Данные свойства азилсартана медоксомила подробно освещались в предыдущих публикациях [11, 12].

Еще одним основанием к выбору азилсартана являются его способность влиять на клеточные механизмы формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и чувствительность к инсулину, что видно из результатов экспериментальных исследований [8]. Удалось установить, что азилсартан медоксомил у экспериментальных животных уменьшает содержание ингибитора активатора плазминогена 1 в плазме, левом желудочке и аорте, что поло-

Характеристики БРА				
	Биодоступность, %	Объем распределения	Период полувыведения, ч	Выведение Печень : почки
Азилсартана медоксомил	60	16 л	11	55:42
Кандесартана циклситил	42	0,13 л/кг	9–13	67:33
Эпросартан	13	308 л	5–7	90:10
Ирбесартан	60–80	53–93 л	12–20	80:20
Лозартан	33	12 л	4–6	60:35
Олмесартана медоксомил	26	15–20 л	12–15	35–49% почечный
Телмисартан	43	500 л	24	>98% печеночный
Валсартан	23	17 л	7	83:13

жительно влияет на атеросклеротические бляшки, стабилизируя их. Кроме того, препарат обладает плеiotропными свойствами влияния на сосуды, причем эти эффекты не полностью зависят от блокады АТ₁-рецепторов. Азилсартан способствует дифференцировке адипоцитов в большей степени, чем валсартан и большинство БРА, что приводит к положительным метаболическим эффектам, в частности повышению уровня адипонектина и усилению чувствительности тканей к инсулину. Причем данный эффект в отличие от телмисартана не сопровождается активацией PPAR-γ-рецепторов.

Второй компонент ФК Эдарби Кло – ТД хлорталидон, который давно занял свои ведущие позиции среди препаратов данного класса в США и многих странах Европы. В России хлорталидон практически не использовался уже в течение 30 лет. В связи с этим данный препарат можно считать «новым» для врачей РФ, так как современная генерация терапевтов и кардиологов не имеет достаточного собственного опыта работы с этим ТД. Хорошо известно, что наиболее используемыми ТД являются ГХТ, хлорталидон и индапамид. В то же время необходимо отметить, что в большинстве ФК используется ГХТ, который после орального приема быстро всасывается, достигая пиковой концентрации в течение 2 ч. Хлорталидон в отличие от ГХТ достигает после орального приема пиковой концентрации через 2–6 ч, и, что особенно важно, время полувыведения препарата составляет около 42 ч, достигая значения 45–60 ч при длительном приеме. Натрийуретический эффект хлорталидона достигает максимума через 18 ч и длится более 48 ч. Наиболее безопасными дозами с позиций развития гипокалиемии являются дозы хлорталидона 12,5 и 25 мг [13]. Однако наибольшие отличия хлорталидона от ГХТ в том, что у данного препарата, как и у индапамида, имеются дополнительные свойства, а именно прямое сосудорасширяющее действие, которое связывают с влиянием на эндотелиальную функцию как за счет ингибирования карбоангидразы, так и в связи с увеличением синтеза оксида азота [14]. Немаловажным является и тот факт, что хлорталидон доказал свои положительные свойства при лечении пациентов с метаболическими нарушениями. Как известно, важным критерием эффективности лечения АГ, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2, является снижение частоты ССО при минимальных побочных эффектах. Было показано, что применение ТД у больных СД типа 2 и АГ сопровождалось более высокой смертностью от ССЗ, чем у больных СД типа 2 и нелеченой АГ. Впоследствии было показано, что данное неблагоприятное влияние тиазидов обусловлено отрицательными метаболическими эффектами ГХТ в высоких дозах. Анализ результатов исследования SHER, в котором использовался ТД хлорталидон, не выявил повышения частоты ССО. Напротив, было отмечено их снижение, более заметное при АГ в сочетании с СД типа 2, чем при АГ без диабета. Объяснением этого результата было то, что гипотензив-

Рис. 1. АЗЛ-М/ХТД против ОЛМ-М/ГХТ: процент лиц, ответивших на лечение, через 12 нед [22].

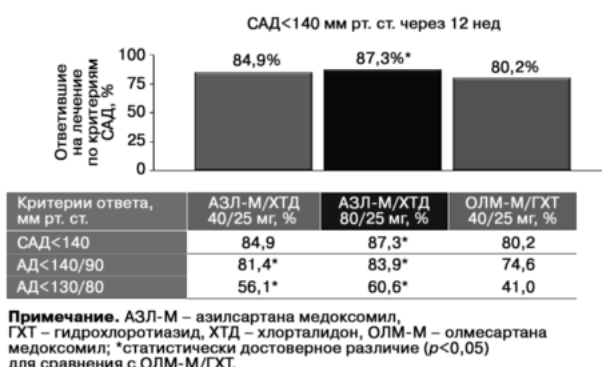


Рис. 2. АЗЛ-М/ХТД против АЗЛ-М/ГХТ: процент лиц, ответивших на лечение, до и после титрования [23].



ный эффект хлорталидона в низких дозах аналогичен эффекту высоких доз, а частота побочных эффектов при этом ниже, что свидетельствует о метаболической нейтральности низких доз хлорталидона [14, 15]. Важнейшим основанием к использованию в комбинациях АГП, как свободных так и фиксированных, хлорталидона справедливо считается результат исследования ALLHAT [16, 17]. Среди наиболее важных исследований доказательной кардиологии исследование ALLHAT занимает особое место. Это самое крупное из когда-либо проводившихся сравнительных двойных слепых исследований гипотензивной терапии. По его результатам был сделан вывод о том, что гипотензивная терапия ТД в большей степени снижает частоту развития ССЗ и требует меньше затрат по сравнению с терапией, основанной на применении ИАПФ или АГ. Несмотря на критическое отношение к данному выводу, которое высказывалось разными авторами, всеми безусловно признается, что именно использование хлорталидона в данном исследовании позволило получить результаты, ставящие всю группу ТД на равные с ИАПФ и АК позиции [18].

Таким образом, включение в ФК Эдарби Кло таких АГП, как БРА азилсартан медоксомил и ТД хлорталидон, является хорошим примером комбинации высокоэффективных с позиций снижения АД препаратов, сочетающих гипотензивный эффект с большой продолжительностью действия, возможностью использования у пациентов с метаболическими нарушениями, СД типа 2 и у лиц с высоким риском СД типа 2, а также у пациентов с поражением органов-мишеней на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума из-за наличия у обоих препаратов плейотропных эффектов. Исключительной особенностью данной комбинации является то, что это первая ФК БРА с хлорталидоном.

Имеющиеся в настоящее время результаты исследований ФК Эдарби Кло позволяют говорить о появлении высокоэффективной комбинации. Первое исследование III фазы для оценки этой комбинации в рандоми-

зированном двойном слепом многоцентровом исследовании, в течение 6 нед сравнивающим 2 дозы азилсартана (40 и 80 мг) в комбинации с хлорталидоном 25 мг с монотерапией хлорталидоном 25 мг, было проведено в 2011 г. [19]. В последующем было выполнено исследование, в котором было показано, что каждая из ФК азилсартан медоксомил/хлорталидон, включающих различные дозы препаратов, была более эффективной в почасовом снижении систолического АД (САД), чем лечение отдельными компонентами [20]. В последующем были проведены многочисленные сравнительные исследования данной комбинации с комбинацией азилсартан медоксомин/ГХТ, а также с другим БРА (олмесартан) в сочетании с ГХТ. Эти исследования убедительно показали преимущества комбинации БРА (азилсартан медоксомила) именно с хлорталидоном [21] (рис. 1, 2).

Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 5–26. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr). Sistemnye gipertenzii. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2013; 31: 1281–357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации, разработанные по поручению МЗ РФ. М., 2013. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations/ / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Klinicheskie rekomendatsii, razrabotannye po porucheniiu MZ RF. M., 2013. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations/ [in Russian]
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
5. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55 (2): 399–407.
7. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 605–22.
8. Kajiya T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. J Hypertens 2011; 29: 2476–83.
9. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M et al for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. Hypertension Research advance online publication, 10 October 2013; doi:10.1038/hr.2013.142
10. Bakris GL, Domenic Sica D, Weber M et al. The Comparative Effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure. J Clin Hypertens 2011; 13 (2): 81–8.
11. Кобалава ЖД, Виллевалде С.В. Азилсартан медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. Фармакологические свойства. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.12.57-62> / Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V. Azilsartana medoksomil: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Farmakologicheskie svoystva. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.12.57-62> [in Russian]
12. Остроумова О.Д. Азилсартан – новый представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.65-71> / Ostroumova O.D. Azilsartan – novyi predstavitel' klassa blokatorov retseptorov k angiotenzinu II. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.65-71> [in Russian]
13. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? Integrated Blood Pressure Control 2014; 7: 35–47.
14. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR. Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Curr Hypertens Rep; 2013; 15: 514–21. doi 10.1007/s11906-013-0372-1.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265 (24): 3255–64.
16. Wright Jr JT, Probstfield JL, Cushman WC et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med 2009; 169 (9): 832–42.
17. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
18. Weber MA. The ALLHAT report: A case of information and misinformation. J Clin Hypertens 2003; 5: 9–13.
19. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
20. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.
21. Cheng JWM. Azilsartan/chlorthalidone combination therapy for blood pressure control. Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 39–48.
22. Cushman WC et al. Hypertension 2012; 60: 310–8.
23. Bakris G et al. Am J Med 2012; 125: 1229. e1-1229.e10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: kisliakoa@mail.ru

Червякова Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: chervyakova_j@mail.ru