

Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан

Ю.В.Жернакова[✉], И.Е.Чазова от имени экспертов Координационного комитета

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В настоящее время есть данные, свидетельствующие о достаточно низкой эффективности антигипертензивной терапии, особенно у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, что свидетельствует о необходимости поиска новых высокоэффективных антигипертензивных средств, обладающих дополнительными возможностями в предотвращении поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений. На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов представлен блокатор рецепторов к ангиотензину – азилсартан медоксомил (Эдарби®). В статье представлен дизайн исследования эффективности применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в повседневной клинической практике Российской Федерации и Республики Казахстан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, метаболические нарушения, азилсартан медоксомил, Эдарби®.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 6–12.

The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan

Yu.V.Zhernakova[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Currently, there is evidence of a rather low efficacy of antihypertensive therapy, especially in patients with obesity and metabolic disorders that indicate the need for the search of new highly effective antihypertensive agents that have additional features to prevent destruction of target organs and cardiovascular complications. On the Russian pharmaceutical market antihypertensive drugs presents receptor blocker to angiotensin – azilsartan medoxomil (Edarbi®). The article is published design of study of the effectiveness of azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in daily clinical practice of the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan.

Key words: arterial hypertension, obesity, metabolic disorders, azilsartan medoxomil, Edarbi®.

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 6–12.

Актуальность проблемы лечения пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением

По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация занимает второе место по сердечно-сосудистой смертности среди европейских стран, уступая только Украине и значительно опережая другие экономически развитые страны [1]. В 2015 г. уровень смертности от болезней системы кровообращения в России составил 631,8 случая на 100 тыс. населения. Среди умерших преобладали лица трудоспособного возраста,

при этом смертность среди мужчин превышала смертность среди женщин в 4,7 раза, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,1 раза, в том числе от инфаркта миокарда – в 9 раз, от инсульта – в 4 раза. Такое положение вещей не может не отражаться на демографической ситуации и социально-экономическом статусе страны.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность) и цереброваскулярных (ишемический или ге-

моррагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) заболеваний, которые составляют большую часть болезней системы кровообращения. Во всем мире с повышенным артериальным давлением (АД) ассоциированы как минимум 7,6 млн смертей ежегодно [2]. В то же время показано, что снижение смертности от ИБС, наблюдающееся в последние годы во многих странах, в значительной степени обусловлено уменьшением распространенности факторов риска, в том числе популяционного уровня АД [3].

Вместе с тем данные, полученные в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), проведенном в 2012–2014 гг., продемонстрировали увеличение распространенности АГ в РФ по сравнению с результатами Федерального мониторинга АГ в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» в 2009–2010 гг., согласно которому частота АГ составляла 39,7% против 43,4% в настоящее время [4].

По данным официальной статистики, распространенность АГ в Казахстане в 2008 г. составляла 35% [5]. Более того, исследования 2010 г. показывают, что только 1 из 4 респондентов с высоким АД принимает препараты ежедневно [6]. Таким образом, проблема диагностики и лечения АГ в России и Казахстане значима и актуальна.

Высокий риск смерти от фатальных осложнений АГ прежде всего связан с недостаточным контролем АД, что может быть обусловлено разными причинами. В большинстве случаев неконтролируемая АГ обусловлена низкой приверженностью пациентов лечению и неадекватным подбором антигипертензивной терапии (АГТ). Вместе с тем среди пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД) часто встречается истинная рефрактерная АГ. Ее распространенность, по данным разных авторов, со-

ставляет от 5 до 30%, и именно у этой категории пациентов наиболее сложно достичь целевых значений АД, что сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Если посмотреть на все крупные рандомизированные исследования, посвященные АГТ, то систолическое АД (САД) вообще редко снижается ниже уровня 140 мм рт. ст., установленного как целевой уровень АД, а если говорить о больных с метаболическим синдромом (МС) и СД, то ни в одном из исследований, помимо исследования ACCORD, не было достигнуто таких значений [7].

К сожалению, результаты эпидемиологических исследований NHANES III и EUROASPIRE III свидетельствуют о крайне высокой распространенности ожирения и связанных с ним состояний, носящих в настоящее время характер пандемии. В экономически развитых странах, включая Россию, около 30% людей, т.е. каждый третий житель, имеют избыточную массу тела [8]. Ежегодно число лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1% [9]. По последним данным Международной федерации диабета, в 2013 г. распространенность нарушения толерантности к глюкозе в мире составила 6,9% среди взрослого населения, прогнозируется, что в будущем эта цифра будет только увеличиваться [9].

Предпосылки для проведения исследования

Известно, что механизмы формирования АГ у пациентов с абдоминальным ожирением имеют свои особенности по сравнению с «гипертониками» с нормальной массой тела и даже по сравнению с пациентами с ожирением другой локализации. В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study [10] висцеральное ожирение было тесно связано с наличием АГ, при этом корреляция была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме. В исследовании Framingham Heart Multidetector

Computed Tomography Study были получены аналогичные данные. У мужчин САД увеличивалось на 3,3 мм рт. ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,3 мм рт. ст. – для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки [11].

Висцеральную жировую ткань многие исследователи рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, так как в ее адипоцитах синтезируется большое количество гормонально активных веществ [12, 13]. К ним относятся: лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, ангиотензин II (АТ II), интерлейкины, простагландины, эстрогены и др. Эти вещества оказывают непосредственное влияние на уровень АД, развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений в сердечно-сосудистой системе.

Ключевыми механизмами в генезе АГ при ожирении являются гиперинсулинемия, часто сопутствующая ожирению и являющаяся компенсаторной на фоне имеющейся резистентности к инсулину. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Существуют также сообщения о способности неэстерифицированных жирных кислот, вырабатываемых адипоцитами висцерального жира, вызывать гиперсимпатикотонию, повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать увеличение АД и частоты сердечных сокращений. Способность повышать активность симпатической нервной системы обнаружена и у лептина, секретируемого теми же адипоцитами. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения [14]. Уровень лептина тесно коррелирует с индексом массы тела, АД, содержанием АТ и норадреналина. Исследования по изучению причинной связи гиперлептинемии и АГ показали, что у лиц с ожирением АД, концентрации лептина, инсулина и норадреналина были выше, чем у больных АГ с нормальной массой тела. У лиц с ожирением была отмечена прямая зависимость величины АД от концентрации лептина, которая отсутствовала у пациентов с АГ и нормальной массой тела [15].

Предположительно РААС также играет роль в прогрессировании ожирения и причастна к формированию СД у лиц с ожирением. АТ II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. АТ II увеличивает содержание триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2 (СД 2) [15].

Учитывая большое значение активации РААС в патогенезе АГ у больных с ожирением, а также причастность РААС к прогрессированию ожирения и формированию СД, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II (БРА) являются препаратами выбора для лечения АГ у этой группы пациентов.

Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ и антагонистов кальция, связано с более низким риском развития СД по сравнению с лечением, начатым с мочегонных средств. В метаанализе, включающем данные 22 рандомизированных клинических исследований с участием 143 тыс. пациентов без СД, была проведена оценка возможностей различных классов антигипертензивных препаратов предотвращать развитие СД [18]. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития

СД по сравнению со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ($p=0,0001$) – для БРА; 0,67 ($p=0,0001$) – для ИАПФ; 0,75 ($p=0,002$) – для блокаторов кальциевых каналов; 0,77 ($p=0,009$) – для плацебо и 0,90 ($p=0,30$) – для β -адреноблокаторов [16]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

БРА являются высокоэффективными антигипертензивными препаратами, что подтверждено многими клиническими исследованиями. Большинство современных представителей этого класса лекарств позволяет контролировать АД в течение 24 ч при однократном приеме, не нарушая суточный ритм АД. Механизм антигипертензивного действия БРА заключается в селективной блокаде рецепторов АТ II 1-го типа. Кроме того, при селективной блокаде рецепторов АТ II 1-го типа, активация которых вызывает такие нежелательные эффекты, как вазоконстрикция, задержка жидкости, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующий АТ II, продуцируемый в повышенной концентрации, взаимодействует с рецепторами АТ II 2-го типа, стимуляция которых, как было недавно установлено, приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще более усиливать гипотензивный эффект данного класса препаратов [17].

Известно, что АТ II самым непосредственным образом влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке [18]. Применение БРА может разорвать порочный круг и таким образом улучшить функцию эндотелия.

Однако данные, свидетельствующие о достаточно низкой эффективности АГТ, особенно у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, свидетельствуют о необходимости поиска новых высокоэффективных антигипертензивных средств, обладающих дополнительными возможностями в предотвращении поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов с 2014 г. представлен новый БРА – азилсартана медоксомил (Эдарби®, компания ООО «Такеда Фармасьютикалс»). Азилсартана медоксомил – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона АТ II [19]. Азилсартан более прочно связывается с рецепторами подтипа AT_1 (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [19]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

В двойных слепых многоцентровых рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с другими БРА (олмесартана медоксомил и валсартан) азилсартана медоксомил показал более высокую антигипертензивную эффективность, в том числе у пациентов с предиабетом и СД [20]. Снижения клинического САД до уровня ниже 140 мм рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% в группе валсартана 320 мг ($p=0,016$ и $p=0,002$ соот-

ветственно) и 49% в группе олмесартана медоксомила 40 мг ($p=0,01$) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила. Снижения диастолического АД (ДАД) до уровня ниже 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% – в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% – в группе валсартана ($p=0,041$ и $p=0,015$ соответственно) и 66% – в группе олмесартана медоксомила ($p=0,01$) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила. Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%, $p=0,018$) и 80 мг (53%, $p<0,001$) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана медоксомила (44,5%, $p=0,03$) по сравнению с дозировкой 80 мг азилсартана медоксомила.

В этом же исследовании был проведен субанализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном медоксомилом у пациентов с АГ и различными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД 2). Предиабет определялся как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 5,7\%$ и ниже 6,5%, критерием СД 2 служил уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД 2, чем валсартан и олмесартана медоксомил. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила 80 мг над валсартаном 320 мг по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт. ст. ($p<0,05$), в группе пациентов с СД – 7,7 мм рт. ст. ($p<0,05$) над олмесартаном медоксомилом 40 мг – 6,6 мм рт. ст. ($p<0,05$) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. – для СД 2 ($p<0,05$).

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед в параллельных группах проводили сравнение антигипертензивной эффективности и переносимости азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) у 884 больных АГ 1 и 2-й степени [21]. По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомил в обеих дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимально разрешенной дозе 10 мг/сут ($p<0,001$). Различия между азилсартаном медоксомилом и рамиприлом (10 мг) составили: 9,03 мм рт. ст. ($p<0,001$) – для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт. ст. ($p<0,001$) – для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг.

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. Лечение азилсартаном медоксомилом в дозировке 0,3 и 1,0 мг/кг в течение 2 нед приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [22], в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, выполненного на мышцах линии КК-Ау как модели развития СД. Помимо этого на фоне лечения азилсартаном медоксомилом наблюдалось достоверное повышение толерантности к глюкозе, как по сравнению с контролем ($p<0,05$), так и по сравнению с кандесартаном ($p<0,05$). При этом не было отмечено существенного повышения секреции инсулина.

В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомил действует как частичный агонист рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом γ (PPAR- γ) [23]. PPAR – семейство рецепторов, локализуемых в клеточных ядрах и регулирующих экспрессию генов. Семейство PPAR включает в себя несколько подтипов: α , β/δ , γ . Эти подтипы имеют различную локализацию: α – наиболее распространены в печени, ме-

нее часто они встречаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах; β/δ – распространены во всех тканях организма, γ – наиболее распространены в белой и бурой жировой ткани, также встречаются в макрофагах и сосудистой стенке.

Влияние азилсартана медоксомила на уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина изучалось на мышцах линии КК-Ау, животные получали азилсартана медоксомил в дозировке 6,58 мг/кг в сутки или кандесартана цилексетил – 6,58 мг/кг в сутки в течение 2 нед [23]. Уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Далее рассчитывалось отношение концентрации РНК PPAR и адипонектина к концентрации РНК глицер-альдегид-3-фосфатдегидрогеназы (использовалась в качестве контроля). Назначение азилсартана медоксомила привело к статистически значимому повышению экспрессии как рецепторов PPAR, так и адипонектина ($p<0,05$).

В этом же исследовании проводилось изучение влияния азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Анализировались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Введение азилсартана привело к статистически значимому снижению массы жировой ткани и размеров адипоцитов, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ($p<0,05$).

Таким образом, лечение пациентов с сочетанием АГ и избыточной массы тела или ожирения представляет собой серьезную проблему [24]. Новый препарат из группы БРА азилсартана медоксомил расширяет возможности лечения АГ, в частности у пациентов с сочетанием АГ и повышенной массы тела или ожирения, у которых контроль АД может быть затруднен, а риск сердечно-сосудистых осложнений – повышен [25–27]. В связи с этим проведение исследования эффективности применения азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в повседневной клинической практике Российской Федерации и Республики Казахстан представляет большой интерес.

Название: Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование препарата азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан

Номер исследования: Azilsmedox-5008 (MACS-2014-100663)

Дизайн исследования

Данное исследование Azilsmedox-5008 – это международное проспективное многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование. На протяжении участия в этом исследовании ведение пациентов будет осуществляться согласно имеющимся стандартам клинической практики. Решение о стратегии лечения у конкретного пациента, включая все диагностические процедуры, будет приниматься в соответствии с российскими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2015 г.) [24] и казахским Клиническим протоколом диагностики и лечения «Артериальная гипертензия» (2015 г.) [28], а также стандартами местной клинической практики. Пациенты будут принимать препарат Эдарби® согласно одобренной утвержденной локальной инструкции по применению лекарственного препарата. В связи с наблюдательным дизайном исследования посещения пациентами своих лечащих врачей заранее не предусмотрены в протоколе исследования. Визиты к врачу будут осуществляться в соответствии с рутинной клинической практикой. Все решения по ведению пациента, в том числе по проведению диагностических и терапевтических вмешательств, будут принимать-

ся участвующими в исследовании врачами в соответствии с их клиническими суждениями и местными стандартами медицинской помощи.

Особенностью неинтервенционных исследований состоит в том, что они позволяют оценивать данные, получаемые в повседневной медицинской практике, так называемые «данные реальной жизни – real world data». Кроме того, неинтервенционные исследования позволяют анализировать данные, полученные на больших выборках, в которые включается максимально широкий спектр пациентов.

В то же время неинтервенционный дизайн исследования обладает рядом ограничений. В нем не предусмотрена рандомизация или обеспечение ослепления. Прочие ограничения этого исследования включают отсутствие контрольной группы, получающей препарат сравнения, а также более точно по сравнению с контролируруемыми клиническими исследованиями определенной исследуемой популяции.

Цели исследования

Первичной целью исследования Azilsmedox-5008 является оценка эффекта препарата Эдарби® (азилсартана медоксомила) на клиническое САД у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением.

Вторичные цели исследования Azilsmedox-5008:

- 1) оценить влияние приема препарата Эдарби® на клиническое ДАД;
- 2) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, у которых был достигнут ответ на препарат Эдарби® (что определяется как снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. или снижение ДАД ≥ 10 мм рт. ст.);
- 3) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, достигших целевого уровня АД;
- 4) влияние приема препарата Эдарби® в отношении клинического САД в подгруппах больных, выделенных на основании следующих параметров: индекс массы тела (избыточная масса тела, ожирение), нарушение толерантности к глюкозе, МС, СД;
- 5) влияние приема препарата Эдарби® в отношении клинического ДАД в подгруппах пациентов, выделенных на основании следующих параметров: индекс массы тела (избыточная масса тела, ожирение), нарушение толерантности к глюкозе, МС, СД;
- 6) долю пациентов с избыточной массой тела или ожирением, достигших целевого значения АД (САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.) в подгруппах пациентов;
- 7) описать характеристики нежелательных явлений.

Популяция пациентов

Популяция, которую планируется включить в исследование Azilsmedox-5008, предположительно будет гетерогенной по клиническим характеристикам. Риск возможных систематических ошибок будет снижен путем проведения раздельного анализа данных, полученных в подгруппах, включающих пациентов с избыточной массой тела, ожирением, МС и СД.

В исследование планируется включить не менее 1916 пациентов.

Критерии включения:

1. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18 лет и старше с АГ I или 2-й степени.
2. Пациенты:
 - с впервые выявленной АГ или
 - не достигшие контроля АД на ранее назначенной монотерапии блокатором РААС или
 - не достигшие контроля АД на ранее назначенной комбинированной терапии блокатором РААС + диуретиком или блокатором РААС + антагонистом кальция.
3. Врач принимает решение о назначении препарата Эдарби®:
 - в качестве монотерапии или
 - в составе комбинированной терапии с диуретиком или антагонистом кальция.

4. Избыточная масса тела или ожирение любой степени (индекс массы тела более 25 кг/м²).

5. Пациент должен быть способен понять содержание письменного информированного согласия, подписать его и быть согласным выполнять требования протокола. В случае если пациент является незрячим или не может читать, информированное согласие подписывается также законным представителем.

Критерии исключения

Любой пациент, у которого выполняются любые из перечисленных ниже критериев, не будет пригоден для включения в это исследование:

1. Подтвержденная вторичная АГ.
2. Противопоказания к препарату Эдарби® с утвержденной инструкцией по применению лекарственного препарата Эдарби®.
3. Любые причины медицинского и иного характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.
4. Пациент является ближайшим родственником сотрудника исследовательского центра.
5. Пациент принимает участие в клиническом исследовании; участие в неинтервенционном исследовании разрешено.
6. Уязвимые пациенты, которые не способны понять информацию об исследовании, или пациенты, на которых может быть осуществлено давление со стороны исследователя.

Селекция исследовательских центров

Исследование планируется провести примерно в 80 исследовательских центрах в РФ и 10 исследовательских центрах в Республике Казахстан. Исследовательские центры выбраны на основании следующих критериев: лечебно-профилактические учреждения, ведущие поликлинический прием пациентов, наличие кардиологов в амбулаторных учреждениях; значимый поток пациентов с АГ (в центрах должно проводиться лечение не менее 350 пациентов с АГ в год).

План наблюдения

Информация по исследованию собирается в ходе 4 визитов пациента к врачу (см. рисунок).

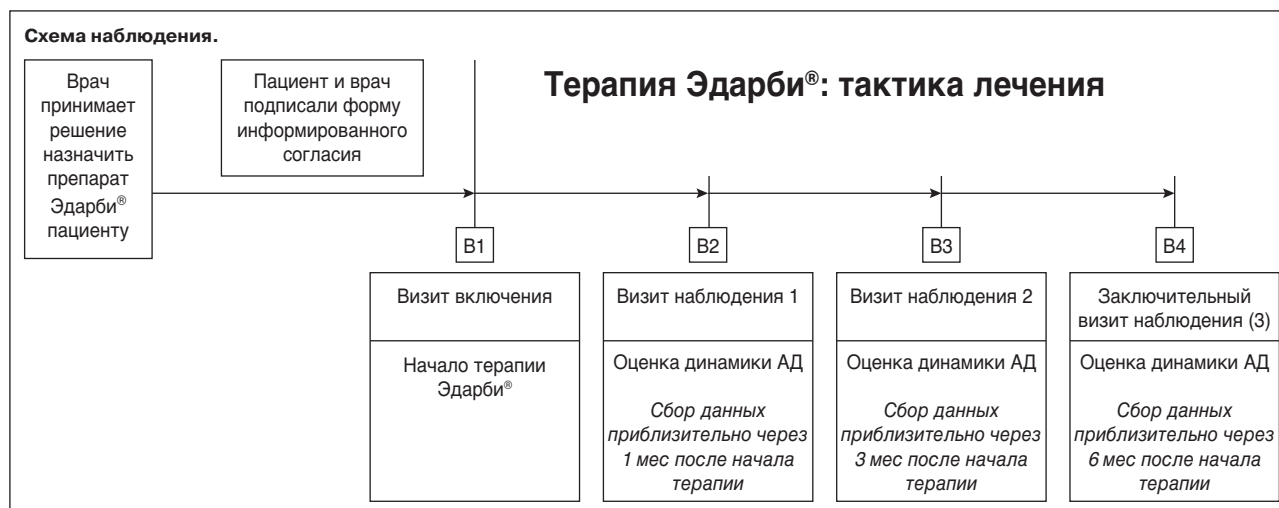
Вследствие неинтервенционного характера исследования невозможно заранее зафиксировать точное время проведения визитов, однако предполагается, что период наблюдения составит примерно 6 мес. Частота визитов будет определяться каждым врачом согласно стандартной клинической практике. Планируется, что пациенты будут посещать своего врача примерно каждые 3 мес и даже чаще в начале исследования, пока не будет достигнут целевой уровень АД.

Документирование собранных данных будет осуществляться лечащим врачом в электронной или бумажной индивидуальной регистрационной карте.

Все обследования (осмотр и оценка показателей жизненно важных функций, лабораторные анализы и пр.) будут выполняться согласно общим стандартам клинической практики и в соответствии с рутинной практикой в конкретном медицинском учреждении. Все обследования будут основаны исключительно на решении врача о стратегии ведения пациента в рамках повседневной практики.

Статистические методы

Все непрерывные переменные будут суммироваться при помощи следующих параметров описательной статистики: n (размер выборки имеющихся пациентов), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, процентиля 25 и 75, максимум и минимум. Для всех категориальных переменных будут представлены частоты и проценты (на основании имеющегося размера выборки). Для перемен-



ных, обозначенных как «бинарные», в надлежащих случаях будут вычислены точные 95% доверительные интервалы.

В целом все данные будут перечислены, упорядочены по центрам, дозовым группам и пациентам, а также в надлежащих случаях по номеру визита у конкретного пациента. Все сводные таблицы будут включать столбцы для каждой дозовой группы в порядке повышения дозы, при этом они будут содержать общий размер популяции, значимый для данной таблицы/дозовой группы, включая любые отсутствующие результаты.

План статистического анализа будет подготовлен и утвержден до закрытия базы данных. По окончании проведения исследования все полученные данные будут опубликованы в соответствии с установленными протоколом настоящего исследования правилами.

Регистрация исследования на clinicaltrials.gov

Исследование Azilsmedox-5008 опубликовано в международном реестре исследований Национального института здоровья США – clinicaltrials.gov – и доступно по ссылке:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756819?term=NCT02756819&rank=1>

Организация и управление исследованием

Спонсором исследования является компания ООО «Такеда Фармасьютикалс».

С целью надлежащего проведения исследования Azilsmedox-5008 был организован Координационный комитет, в задачи которого входит научная координация исследования. В состав Координационного комитета включены эксперты РФ и Республики Казахстан.

Разработка документации исследования (план управления проектом, план управления данными, план контроля качества и пр.); реализация и запуск исследования, проведение исследования и его закрытие; управление данными; управление проектом; мониторинг, обеспечение качества, статистический анализ, включая план статистического анализа; разработка отчета по исследованию поручены контрактно-исследовательской организации ООО «Лигандресерч».

Литература/References

- Ezzati M et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. doi:10.1038/nrcardio.2015.82
- Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adult in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени исследователей. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. i dr. ot imeni issledovatelei. Arterial'naia gipertonii sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- World Health Organization. Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014.
- Health in Times of Transition: Trends in Population Health and Health policies in CIS countries. April 2013.
- Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20 (8): 1461–4.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (2): 121–37.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. www.idf.org/diabetesatlas
- Brenes GA, Kritchevsky SB, Mehta KM et al. Scared to death: results from the Health, Aging, and Body Composition study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (3): 262–5.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
- Randle PJ, Garland P, Hales C et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–9.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW et al. Protection from obesity – induced insulin resistance in mice. Lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997; 389: 610–4.
- Ogawa Y. CNS Mediators of leptin action. Presented at the 60 th Scientific Sessions of the American diabetes association. June 13, 2000; San-Antonio, TEXAS.
- Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 128–39.
- Straessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282 (6): 539–46.
- Weber MA. Interrupting the RAS: the role of iACE and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 189–94.
- Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation. *Agents Actions* 1992; 38: 171–7.
- Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- White WB 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: 413–20.
- Bönnner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283.
- Kusumoto K et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Euro J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
- Iwai M. TAK – 536, a new receptor blocker, improved glucose intolerant and adipocyte differentiation. *AJN* 2007; 20: 579–86.
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Кардиологический вестн. 2015; 1: 5–30. / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii». Rabochaia gruppa po podgotovke

- teksta: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
25. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии REGATA-PRIMA. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 34–41. / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vigdorichik A.V. Epidemicheskaya kharakteristika rezistentnoi i nekontroliruemoi arterial'noi gipertonii REGATA-PRIMA. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 34–41. [in Russian]
 26. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336 (3): 801–8.
 27. White W, Weber M, Sica D 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 HTN. HTN 2011; 57 (3): 413–20.
 28. «Clinical Protocol on diagnosis and treatment of arterial hypertension» of the Republic of Kazakhstan approved on November, 30, 2015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

Координационный комитет исследования

Алиханова Карлыгаш Ангельбаевна – д-р мед. наук, проф., Карагандинский государственный медицинский университет (Караганда, Республика Казахстан)

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., ФГБНУ РАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, РФ)

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России (Казань, РФ)

Денисова Ирина Давидовна, ГБУЗ Республиканский кардиологический центр (Уфа, РФ)

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по кардиологии и последипломному образованию, НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы, Республика Казахстан)

Ерегин Сергей Янович – канд. мед. наук, Кардиологический центр «Паритет» (Ярославль, РФ)

Жолдин Бекболат Кульжанович – д-р мед. наук, проф., Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова (Актюбинск, Республика Казахстан)

Искакова Бакыт Кабденовна – проф., Национальный научный центр онкологии и трансплантации (Астана, Республика Казахстан)

Морова Наталия Алесандровна – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России (Омск, РФ)

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России (Владивосток, РФ)

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург, РФ)

Петричко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, РФ)

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (Краснодар, РФ)

Фурменко Галина Ивановна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России (Воронеж, РФ)