



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>  
УДК (UDC) 616.12-008.331.1 + 615.225.2

# Антигипертензивная эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у больных ИБС с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным исследования CONSTANT

\*Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность:** эпидемиологические исследования показывают, что наиболее часто артериальную гипертензию (АГ) осложняет ишемическая болезнь сердца (ИБС), такие пациенты относятся к категории очень высокого риска. Эффективный контроль АД у этой категории пациентов имеет критически важное значение. В связи с чем оценка эффективности и безопасности современных антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ИБС на фоне ожирения или избыточной массой тела является актуальной задачей.

**Цель исследования.** Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности препарата азилсартана медоксомила у больных с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС.

**Материал и методы.** 335 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС, включенных в международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование CONSTANT с применением азилсартана медоксомила в соответствии с утвержденной инструкцией по использованию препарата. Период наблюдения – 6 мес.

**Результаты.** Динамика САД к 4 визиту (6 месяцев) составила  $30,1 \pm 15,3$  мм рт. ст., ДАД –  $12,5 \pm 10,4$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ). В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 84,5% пациентов, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст.) был получен 75,2% больных. У больных, не принимавших статины, на фоне применения азилсартана медоксомила статистически значимо снизился уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП ( $p < 0,001$ ), содержания ЛПВП значимо не изменилось. У пациентов с сахарным диабетом регистрировалось снижение уровня гликированного гемоглобина ( $p < 0,001$ ). В целом по группе наблюдалось уменьшение окружности талии ( $p < 0,005$ ).

**Заключение.** Азилсартана медоксопил обладает высокими антигипертензивными свойствами, возможностью влиять на метаболический профиль и объем жировой ткани, а также переносимостью, сравнимую с плацебо, что делает его препаратом выбора у пациентов с АГ, имеющих ИБС и ожирение или избыточную массу тела в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину, азилсартана медоксопил

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

**Конфликт интересов.** Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Жернакова Ю.В. является ответственным секретарем журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Проведение исследования CONSTANT, статистическая обработка данных поддерживалась компанией «Штада».

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета). Антигипертензивная эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у больных ИБС с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным исследования CONSTANT. Системные гипертензии. 2023;20(3):27-37. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>

**Статья поступила в редакцию/ The article received:** 22.09.2023

**Рецензия получена/ Revision Received:** 04.10.2023

**Статья принята к печати/ The article approved for publication:** 10.10.2023

## Сведения об авторах:

\*Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., профессор, ученый секретарь НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, E-mail: [juli001@mail.ru](mailto:juli001@mail.ru), ORCID: 0000-0001-7895-9068

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, зам. ген. директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела системных гипертензий, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

# Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with CAD, obesity and metabolic disorders. According to the CONSTANT study

\*Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee)

A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

## Abstract

**Background:** epidemiological studies show that the most common arterial hypertension (AH) is complicated by coronary artery disease (CAD), such patients are classified as very high risk. Effective BP control in this category of patients is critical. Therefore, assessing the efficacy and safety of current antihypertensive drugs in patients with AH and CAD against obesity or overweight is an important task.

**Purpose.** Evaluation of antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with overweight or obesity and stable CAD.

**Materials and methods.** 335 patients with stable CAD and overweight or obese enrolled in the international multicenter observational non-interventional prospective study CONSTANT with azilsartan medoxomil according to the approved label. The observation period is 6 months.

**Results.** The dynamics of SBP by visit 4 (6 months) was  $30,1 \pm 15,3$  mmHg, DBP –  $12,5 \pm 10,4$  mmHg ( $r \leq 0,001$ ). Overall, 84,5% of patients enrolled in the study achieved BP targets across the group. Response to therapy (reduction in SBP by at least 20 mm Hg, DBP of 10 mm Hg) was obtained in 75,2% of patients. In patients who did not take statins, the level of cholesterol, triglycerides and LDL decreased significantly ( $p < 0,001$ ), the HDL did not change significantly. In patients with diabetes mellitus, a decrease in glyated hemoglobin was recorded ( $p < 0,001$ ). Overall, a decrease in waist circumference was observed across the group ( $p < 0,005$ ).

**Conclusion.** Azilsartan medoxomil has high antihypertensive properties, the ability to influence the metabolic profile and volume of adipose tissue, as well as tolerability comparable to placebo, which makes it the drug of choice in patients with AH with CAD and obesity or overweight in real clinical practice.

**Key words:** arterial hypertension, CAD, obesity, antihypertensive therapy, angiotensin receptor blockers, azilsartan medoxomil

**Authors' contributions.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Conflict of interests.** Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", author of the article Yuliya V. Zhernakova is responsible secretary of the journal "System Hypertension" but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare that they have no competing interests.

**Founding source.** Conducting the CONSTANT study, statistical data processing was supported by Stada

**For citation:** Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee). Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with CAD, obesity and metabolic disorders. According to the CONSTANT study. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):27-37 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>

## Information about authors:

\***Corresponding author: Juliya V. Zhernakova**, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Irina E. Chazova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на которую позволяет снизить сердечно-сосудистую и общую смертность [1,2]. Во всем мире с АГ ассоциированы, как минимум 9 млн. смертей ежегодно [3]. По данным национального регистра наиболее часто АГ осложняется развитием ИБС и хронической сердечной недостаточности [4]. Патологические механизмы влияния АГ на риск развития ИБС сложны и включают влияние артериального давления (АД) как физической силы на развитие атеросклеротической бляшки и взаимосвязь между пульсовой гемодинамикой/артериальной жесткостью и коронарной перфузией [5]. Было доказано, что лечение АГ предотвращает коронарные события у пациентов без клинической ИБС. Целевое АД у пациентов с установленной ИБС является предметом споров в свете так называемого явления J-кривой, которое описывает увеличение коронарных событий при более низком диастолическом АД [6,7]. Одним из объяснений этого наблюдения является то, что перфузия левого желудочка (ЛЖ) происходит преимущественно во время диастолы и что коронарная ауторегуляция может быть нарушена при низком диастолическом АД в условиях гипертрофии ЛЖ и атеросклеротического сужения коронарных артерий. Наиболее неблагоприятной является ситуация, когда высокое систолическое АД сопровождается низким диастолическим АД (высокое пульсовое АД), что является признаком повышенной жесткости аорты. Тем не менее, снижение систолического АД имеет преимущество даже в условиях высокой цены дальнейшего снижения диастолического давления [8].

Ожирение и избыточный вес играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемии миокарда, особенно сегодня, когда ее связь с традиционными и нетрадиционными факторами риска доказана [9]. В современном обществе АГ и ожирение являются критически важными факторами риска развития ИБС [10,11]. Считается, что глобальное распространение таких факторов, как избыточный вес, низкая физическая активность, сахарный диабет (СД) 2 типа, может частично объяснить возрастающее бремя ИБС [12]. Как известно, ожирение является одной из самых значительных угроз, с которыми сталкивается мир, и его распространенность постепенно растет за последние десятилетия [13].

Риски развития ИБС увеличиваются на 40% с каждым увеличением окружности талии на 10 см с отношением шансов 1,04 (95% ДИ: 1,01-1,07, P = 0,013) для каждого 1 см [12]. Парадокс ожирения наблюдался в некоторых популяциях пациентов, но патологические механизмы, вызывающие его, не до конца понятны [14]. У больных ожирением наблюдается ишемия миокарда даже при отсутствии окклюзии крупных коронарных артерий [15], которые могут быть обусловлены любыми изменениями в микроциркуляторном русле [15]. У пациентов с СД 2 типа ишемическая микрососудистая болезнь обусловлена вазоспазмом и микрососудистой обструкцией [15], но у людей с ожирением до развития гипергликемии эти морфологические изменения наблюдаются в микрососудах довольно редко [15]. Некоторые исследования показали, что перфузия миокарда у людей с ожирением снижается, тогда как другие констати-

ровали, что перфузия миокарда при ожирении не изменяется [15]. Снижение перфузии миокарда может быть вызвано нарушением способности коронарных микрососудистых капилляров дилатироваться, что является результатом некоторых значимых сердечно-сосудистых факторов риска, способствующих патогенезу ожирения [15].

Целью первичного снижения у пациентов с установленным ИБС является АД ниже 140/90 мм рт. ст. [2]. Недавние исследования показали, что более низкое систолическое АД может иметь преимущество, тогда как рекомендуется соблюдать осторожность при диастолическом АД ниже 70 мм рт. ст. [8]. У пациентов с установленной ИБС сам по себе эффект снижения АД приводит к улучшению прогноза, вероятно, больше, чем конкретные препараты или классы лекарств. Важным исключением являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которые превосходят другие классы лекарств по влиянию на жесткие конечные точки (ИБС, инсульт) особенно у пациентов с метаболическими нарушениями [16]. В одном из мета-анализов, включавшем в общей сложности десять исследований с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и пять с блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА), наблюдалось 78 761 пациент в течение 36 месяцев. Лечение ИАПФ было связано со снижением риска нефатального ИМ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,91), инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68-0,86), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,95) и смертности от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80-0,93). Лечение БРА было связано со снижением риска инсульта (ОР 0,92; 95% ДИ 0,87-0,98). При корректировке на использование статинов наблюдалась тенденция к ослаблению эффекта ИАПФ в снижении сердечно-сосудистой смертности ( $p = 0,063$ ) [17].

В другой анализ был включен 2501 пациент с АГ и диабетом, у которых впервые диагностировали острый коронарный синдром (ОКС) с помощью коронароангиографии. Из 2501 пациента 1300 не использовали блокаторы РААС до первоначального диагноза ОКС [18]. Для сопоставления показателей 1:1 было выбрано по 1050 пациентов из каждой группы. Была проанализирована частота острого инфаркта миокарда (ОИМ), размер инфаркта, сократительная способность ЛЖ и развитие последующих сердечно-сосудистых событий в течение примерно 2-х летнего наблюдения. По сравнению с группой пациентов, не принимавших блокаторы РААС, пациенты, находившиеся на терапии ИАПФ или БРА, имели значительно более низкую заболеваемость ОИМ (22,5% против 28,4%,  $p < 0,05$ ), меньший размер инфаркта миокарда (пиковое значение тропонина I: 5,7 против 6,8 нг/мл,  $p < 0,05$ ; пиковое значение КФК-МВ: 21,7 против 28,7 нг/мл,  $p < 0,05$ ), лучшую сократительную способность ЛЖ (фракция выброса ЛЖ: 60% против 58,5%,  $p < 0,05$ ), меньшее число случаев нефатального инсульта (2,4% против 4,6%,  $p < 0,05$ ) и комбинированной конечной точки (23,1% против 29,7%,  $p < 0,05$ ).

В рамках исследования CORONOR 3363 амбулаторных пациента, включенных в проспективный регистр больных стабильной ИБС, получали ИАПФ или БРА при включении [19]. Всего БРА получали 944 пациента (28,1%). С использованием БРА по сравнению с использованием ИАПФ положительно и независимо были связаны наличие АГ в анамнезе, отсутствие предшествующего инфаркта миокарда, возраст, женский пол, расчетная СКФ  $< 60$  мл/мин/м<sup>2</sup> и ФВ ЛЖ более 40%. Во всей популяции исследования коэф-

фициент сердечно-сосудистого риска для комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) на фоне использования БРА составил ОШ = 0,95 (0,69-1,31) ( $p = 0,765$ ) (СС риск на фоне использования ИАПФ был принят в качестве эталона). Аналогичные результаты наблюдались, когда анализ был ограничен когортой с высоким СС риском – ОШ = 0,91 (0,62-1,34) ( $p = 0,632$ ). Таким образом, было показано, что в современной практике значительная часть стабильных пациентов с ИБС получает БРА, а не ИАПФ. При этом пациенты, получающие БРА, имеют такой же результат, что и пациенты, получающие ИАПФ.

Создание новых БРА с дополнительными возможностями в отношении метаболического профиля, а также обладающих противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, делает их препаратами выбора у пациентов с ожирением, МС и СД. Одной из последних на рынке появилась молекула азилсартана медоксомила (Эдарби®, Stada, Германия). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизует в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высоко селективного антагониста рецепторов ангиотензина II, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II [20]. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартан медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 часов [20]. Таблетки содержат 20 мг, 40 мг или 80 мг азилсартана медоксомила.

Азилсартана медоксомил подтвердил свою антигипертензивную эффективность и безопасность в разных рандомизированных клинических исследованиях, в том числе в сравнении с другими БРА. G. Bakris и соавт. оценивали дозозависимый эффект азилсартана медоксомила (в дозах 20, 40 и 80 мг) в сравнении с плацебо и олесартаном в дозе 40 мг у 1275 больных с эссенциальной АГ [21]. Через 6 недель азилсартана медоксомил в дозе 80 мг статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более эффективно снижал уровни САД и ДАД (по данным клинического измерения АД) по сравнению с олесартаном в дозе 40 мг. Причем прием азилсартана медоксомила приводил к дополнительному снижению уровня САД (на 2,7 мм рт. ст.,  $p = 0,043$ ) и ДАД (на 1,5 мм рт. ст.,  $p = 0,044$ ). Данные суточного мониторинга АД подтвердили преимущество препарата в дозе 80 мг перед 40 мг олесартана в снижении уровня АД (разница в снижении 24-часового САД составила 2,1 мм рт. ст.,  $p = 0,038$  в пользу первого) и продемонстрировали эквивалентность гипотензивного влияния азилсартана.

В другом исследовании оценивалась эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и СД 2 типа в азиатской популяции (Гонконг, Тайвань и Таиланд) [22]. Проспективное многоцентровое открытое исследование включало 478 пациентов в возрасте 18-75 лет с неконтролируемой АГ и стабильным течением СД 2 типа. Пациентов лечили Эдарби® в дозе 40 мг ежедневно, с возможностью повышения до 80 мг через 6 недель. На 6 неделе 97 пациентам (25,5%) дозу увеличили до 80 мг на основе показаний АД. Через 12 недель 54,8% пациентов достигли целевого АД <140/85 мм рт. ст. (первичная конечная точка), а 62,8% и 27% достигли АД <140/90 мм рт. ст. и <130/80 мм рт. ст., соответственно. Азилсартана медоксомил был эффективен в различных возрастных группах и в группах с различным ИМТ. Частота появления побочных эффектов составляла 12,9% до 6 недели лечения и 16% после 6 не-

дели, в основном они были легкими. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) было головокружение (4,7%). НЯ, приводящие к прекращению лечения, наблюдались в 4,5% случаев. В целом у пациентов с АГ и СД 2 типа в азиатской популяции лечение азилсартаном показало благоприятный профиль эффективности и безопасности при высоком проценте достижения целевого АД.

В экспериментальных и клинических исследованиях у лиц с ожирением азилсартана медоксомила улучшал чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшал гиперинсулинемию и гликемию [23, 24, 25]. В сравнении с кандесартаном азилсартана медоксомила был более эффективным в снижении концентрации глюкозы и свободных жирных кислот у нормотензивных мышей [26]. По-видимому, это обусловлено способностью препарата (показано на культуре клеток) уменьшать размеры адипоцитов и в целом количество эпидидимальной жировой ткани, а также улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину через повышение экспрессии рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором типа  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), и адипокинов (адипонектина) [26].

Азилсартана медоксомил на модели трансгенных мышей в дозозависимой манере уменьшал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов [27]. Это сопровождалось стабилизацией атеромы аорты у животных и уменьшением размера экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что азилсартана медоксомила также способен ингибировать пролиферацию эндотелиоцитов сосудистой стенки (в эксперименте на культуре клеток) даже в низкой дозе и более выражено в сравнении с вальсартаном [28].

Целью настоящего исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности и безопасности препарата азилсартана медоксомила у больных с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС.

## Материал и методы

Настоящее исследование проведено в рамках международного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования эффективности и безопасности азилсартана медоксомила CONSTANT (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02756819). Проведение данного исследования осуществлялось на базе 64 клинических центров в Российской Федерации и 5 центров в Республике Казахстан в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (в редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехстороннего соглашения по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и действующего законодательства Российской Федерации и Республики Казахстан. Скрининг и включение пациентов в исследование проводили после одобрения его проведения Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, Центральной комиссией по вопросам этики при Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, а также после одобрения локальными этическими комитетами исследовательских центров.

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с АГ 1 или 2 степени с избы-

точной массой тела или ожирением любой степени (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) как с впервые выявленной АГ, так и не достигшие контроля АД на фоне ранее назначенной монотерапии блокатором РААС или комбинацией блокатора РААС с диуретиком или антагонистом кальция; подробный дизайн исследования описан ранее [29]. В рамках исследования больным назначали Эдарби® в качестве монотерапии или в составе свободной комбинации с диуретиком (в большинстве случаев) или антагонистом кальция. При недостаточном контроле АД врачи могли принять решение о назначении дополнительных антигипертензивных препаратов. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в неинтервенционном исследовании. Эдарби® назначали в соответствии с утвержденной инструкцией по применению данного лекарственного препарата в рамках рутинной клинической практики. Частоту визитов определяли лечащие врачи согласно стандартной клинической практике. Предполагалось, что в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных с АГ, в среднем за 6 месяцев периода наблюдения будет проведено 4 визита для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения [29].

Основными характеристиками пациентов, регистрируемыми в данном исследовании, были демографические данные; анамнез (стадия и степень АГ, предшествующая антигипертензивная терапия, факторы риска, поражения органов-мишеней вследствие АГ, сопутствующие заболевания); результаты осмотра и оценки показателей жизненно важных функций; лабораторные данные и результаты инструментальных исследований; сведения о терапии АГ и сопутствующей терапии (препараты, режимы дозирования); данные о нежелательных явлениях. Все обследования (осмотр и оценка показателей жизненно важных функций, лабораторные анализы и инструментальные обследования) выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой на основании решения врача.

В качестве первичной конечной точки оценивалось изменение систолического АД (САД) на фоне терапии, которое определяли как разность между САД, зарегистрированным на 4 визите (приблизительно 6 месяцев), и исходным значением данного показателя при включении в исследование. Вторичные конечные точки включали изменение ДАД, долю пациентов, ответивших на терапию, а также долю пациентов, достигших целевого АД к 4 визиту. В качестве критериев ответа на терапию принимали снижение САД на  $\geq 20$  мм рт. ст. или ДАД на  $\geq 10$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Целевые показатели АД (САД/ДАД <140/90 мм рт. ст. или <140/85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) соответствовали действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям. Конечной точкой безопасности была частота и тип НЯ, возникших в ходе исследования. Дополнительные поисковые конечные точки включали динамику САД и ДАД, ответ на терапию на промежуточных визитах, динамику лабораторных показателей (при наличии данных), описательные характеристики пациентов (возраст, пол, стадия и степень АГ, предшествующая антигипертензивная терапия, факторы риска, поражения органов-мишеней вследствие АГ, сопутствующие заболевания), а также причины отмены препарата Эдарби®.

В статистический анализ вошли данные всех пациентов, включенных в исследование. Статистическую обработку

полученных результатов производили методами описательной статистики: количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (если не указано иное), качественные и порядковые показатели – в виде количества, доли (%) пациентов и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента или w-критерий Вилкоксона, для качественных – критерий Фишера или критерий  $\chi^2$ ; в случае множественных сравнений использовали поправку на множественную проверку гипотез (поправка Бонферрони). Кроме того, динамика САД и ДАД анализировалась и интерпретировалась при помощи смешанной модели повторных измерений (MMRM). В модель включался фактор визита в качестве внутрииндивидуального повторного фактора, при этом визит рассматривался как категориальный предиктор, а исходный уровень АД рассматривался в качестве ковариаты. Помимо этого, в модель также включались значимые исходные характеристики (пол, возраст, тип терапии и т.д.) с целью оценки их влияния в качестве самостоятельных факторов, а также с учетом взаимодействия с другими факторами модели. Для оценки размера эффекта (изменения АД) к визиту 4 (месяц 6) были представлены средние изменения, рассчитанные по методу наименьших квадратов (LS-средние). Помимо собственно LS-средних, для каждой группы представлены 95% ДИ для LS-средних и стандартные ошибки LS-средних. В случае выявления значимого фактора группы (дозы) препарата, в модель включался фактор группы и фактор взаимодействия факторов группы и визита.

## Результаты

Среди включенных в исследование CONSTANT пациентов (n = 1945) ИБС была определена у 335 человек, что составило 17,2%, среди них было 34,9% мужчин и 65,1% женщин. Верификация диагноза проводилась лечащими врачами.

Средний возраст пациентов составил 64,5±8,53 года. Средняя длительность АГ у пациентов с ИБС составила 11,5±8,5 лет; АГ 1-й или 2-й степени была диагностирована у 11,3% и 88,7% пациентов соответственно. Включенные в исследование пациенты имели либо впервые диагностированную АГ – 14,6%, либо не достигали целевых уровней АД на предшествующей терапии (22% пациентов были на монотерапии).

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС, получавших Эдарби® (n = 335)**

**Table 1. Clinical characteristics of patients with coronary artery disease treated with Edarbi® (n = 335)**

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| Возраст, лет                        | 64,5±8,53   |
| Мужчины, n (%)                      | 117 (34,9%) |
| Женщины, n (%)                      | 218 (65,1%) |
| Длительность АГ (лет)               | 11,5±8,5    |
| АГ 1 степени, n (%)                 | 38 (11,3%)  |
| АГ 2 степени, n (%)                 | 297 (88,7%) |
| Впервые диагностированная АГ, n (%) | (14,6%)     |
| Клиническое САД, мм рт. ст.         | 159,4±12,2  |
| Клиническое ДАД, мм рт. ст.         | 91,92±8,9   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 32,3±4,33   |
| ОТ, см                              | 99,3±11,2   |

Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (95,8%), метаболический синдром (76,4%), дислипидемия (73,4%), семейная история сердечно-сосудистых заболеваний (42,9%), нарушенная толерантность к глюкозе (39,4%) и курение в настоящем (7,3%) и в прошлом (12,5%). Распространенность СД составила 27,5%. Поражение органов-мишеней имели 94% пациентов. Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и нарушения ритма сердца в анамнезе выявлены у 61 (18,2%), 254 (75,8%), 18 (5,4%) и 118 (35,2%) больных, соответственно. В режиме монотерапии исследуемый препарат получали 114 (34,1%) пациентов с ИБС; 221 (65,9%) пациент – в режиме двух- 130 (58,8%) или трехкомпонентной терапии 70 (31,67%). В составе многокомпонентной терапии чаще всего пациенты получали бета-блокаторы или антагонисты кальция; двойную комбинацию с бета-блокаторами получали 76 (34,39%) пациентов, с антагонистами кальция – 37 (16,7%). Эдарби® в сочетании с диуретиком получали 17 (7,69%) пациентов.

В соответствии с целью исследования была оценена антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила у больных ИБС. Динамика САД, ДАД у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби® представлена на рисунке 1. Уже ко второму визиту (1 месяц) как САД, так и ДАД снизились статистически значимо на  $20,1 \pm 14,4$  мм рт. ст. и  $8,1 \pm 8,7$  мм рт. ст., соответственно ( $p \leq 0,001$ ). Динамика САД к 4 визиту (6 месяцев) составила  $30,1 \pm 15,3$  мм рт. ст., ДАД –  $12,5 \pm 10,4$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ), ЧСС –  $3,7 \pm 3,3$  уд. в мин. ( $p \leq 0,01$ ).

В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 283 (84,48%) пациентов с ИБС, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст.) был получен у 252 больных (75,2%).

При анализе антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в зависимости от режима назначения (табл. 3) установлено, что к четвертому визиту применение Эдарби® как в виде монотерапии, так и в свободных комбинациях приводило к выраженному снижению САД на  $29,76 \pm 14,27$  мм рт. ст. и  $32,68 \pm 16,9$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ), ДАД на  $12,35 \pm 11,5$  мм рт. ст. и  $12,57 \pm 7,7$  мм рт. ст. соответственно ( $p \leq 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями.

Через 6 месяцев от начала терапии целевые значения АД были достигнуты у 104 (91,23%) пациентов, которым азилсартана медоксомила назначали в режиме монотерапии. Ответ на терапию зарегистрирован у 94 (82,5%) больных. У пациентов, получавших азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии, частота достижения целевых значений АД составила 179 (81,0%), а частота ответа на терапию – 158 (71,49%).

ЧСС на фоне монотерапии азилсартана медоксомилом значимо не изменилась, у пациентов, получавших Эдарби® в комбинации с другими препаратами, регистрировалось урежение сердечного ритма ( $p \leq 0,001$ ).

Помимо эффективного контроля АД применение азилсартана медоксомила сопровождалось благоприятными изменениями липидного спектра, отмеченными как у лиц, дополнительно получавших статины, так и у пациентов, не получавших липидснижающие средства (табл. 4). У пациентов, получавших статины, содержание холестерина в сыворотке крови на визите 4 снизилось на  $0,6 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), содержание триглицеридов – на  $0,2 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на  $0,9 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). У больных, не принимавших статины, на фоне применения Эдарби® как в режиме монотерапии, так и в комбинациях уровень холестерина снизился на  $0,5 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ) ммоль/л, триглицеридов – на  $0,2 \pm 0,8$  ( $p < 0,005$ ) ммоль/л, ЛПНП – на  $0,6 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) ммоль/л, содержания ЛПВП значимо не изменилось (рис. 2, 3).

На фоне применения Эдарби® наблюдалась положительная динамика показателей углеводного обмена (рис. 4, 5). Статистически значимое снижение уровня тощаковой глюкозы и гликированного гемоглобина регистрировалось у больных СД 2 типа, по-видимому вследствие более высоких исходных значений. У пациентов с СД уровень HbA1c снизился на  $0,9 \pm 0,7\%$  ( $p \leq 0,005$ ).

Возможности сартанов влиять на выраженность висцеральной жировой ткани известны и подтверждены клиническими и экспериментальными данными. В настоящем исследовании наблюдалось статистически значимое уменьшение ОТ на фоне терапии азилсартана медоксомилом у больных ИБС ( $p \leq 0,005$ ), кроме того была зарегистрирована тенденция к уменьшению ИМТ (рис. 6).

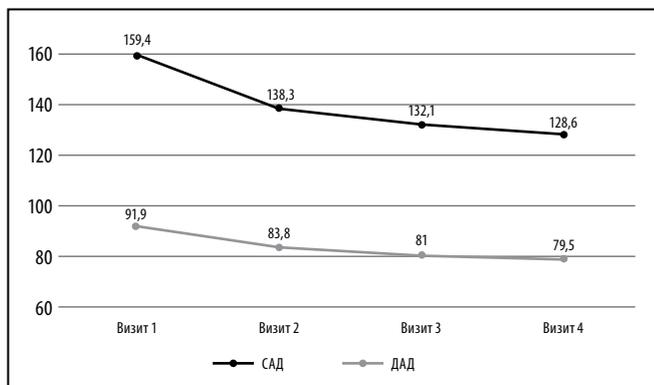
**Таблица 2. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у больных ИБС, получавших Эдарби®**

**Table 2. Prevalence of cardiovascular risk factors and target organ damage in patients with coronary artery disease treated with Edarbi®**

|   | В целом по выборке<br>(n = 335) | Группа монотерапии<br>(n = 114) | Группа комбинированной терапии<br>(n = 221) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Абдоминальное ожирение, n (%)                           | 320 (95,8%)                     | 95 (83,3%)                      | 209 (94,57%)                                |
| Дислипидемия, n (%)                                     | 246 (73,4%)                     | 73 (64,1%)                      | 173 (78,3%)                                 |
| Метаболический синдром, n (%)                           | 256 (76,4%)                     | 75 (65,8%)                      | 181 (81,9%)                                 |
| Сахарный диабет, n (%)                                  | 92 (27,5%)                      | 29 (25,4%)                      | 63 (28,5%)                                  |
| Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)               | 132 (39,4%)                     | 43 (37,7%)                      | 89 (40,1%)                                  |
| Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%) | 144 (42,9%)                     | 43 (37,7%)                      | 101 (47,7%)                                 |
| Курение, n (%)  | 67 (19,8%)                      | 24 (21,1%)                      | 43 (19,5%)                                  |
| Курение текущее, n (%)                                  | 24 (7,3%)                       | 5 (9,6%)                        | 12 (5,8%)                                   |
| Курение в прошлом, n (%)                                | 42 (12,5%)                      | 13 (11,4%)                      | 29 (13,2%)                                  |
| Поражение органов-мишеней, n (%)                        | 316 (94,33%)                    | 104 (91,23%)                    | 212 (95,93%)                                |

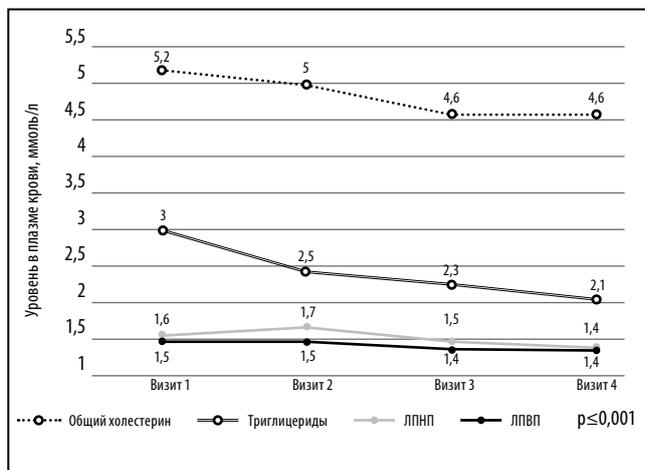
Во время проведения исследования прием азилсартана медоксомила прекратили 9 (2,5%) пациентов с ИБС, включенных в исследование CONSTANT. Среди причин прекращения установлены потеря связи с пациентом в ходе наблюдения (4 случая), нежелание пациента продолжать участие в исследовании (3), другие причины (1), серьез-

ные НЯ (1). В целом по выборке в течение всего периода наблюдения зарегистрировали 43 НЯ, 21 из которых, возможно, было связано с исследуемым препаратом. Наиболее распространенными НЯ были: нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония в 14 (0,72%) случаях; нарушения со стороны нервной си-



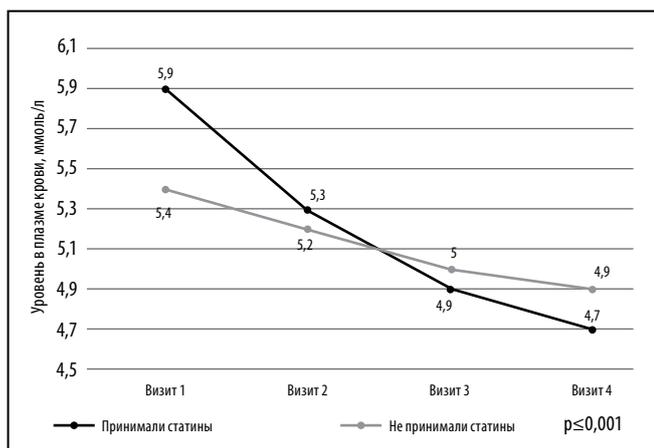
**Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби®**

**Figure 1. Dynamics of SBP and DBP in patients with coronary artery disease during Edarbi® therapy**



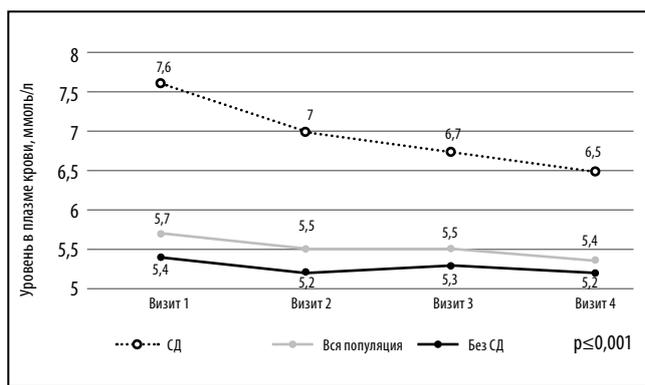
**Рисунок 2. Динамика липидного профиля на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС, получающих статины**

**Figure 2. Dynamics of the lipid profile during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease receiving statins**



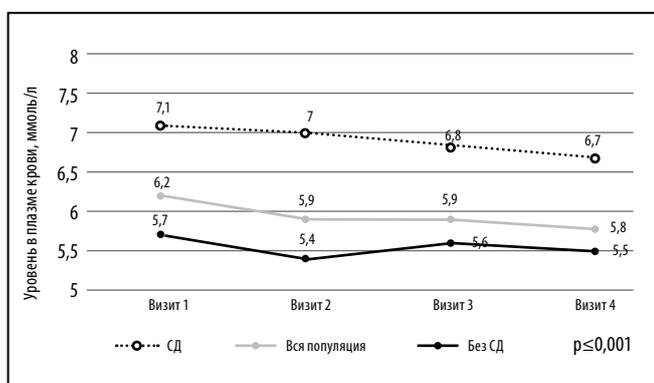
**Рисунок 3. Динамика общего холестерина на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС, в зависимости от приема статинов**

**Figure 3. Dynamics of total cholesterol during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease, depending on statin use**



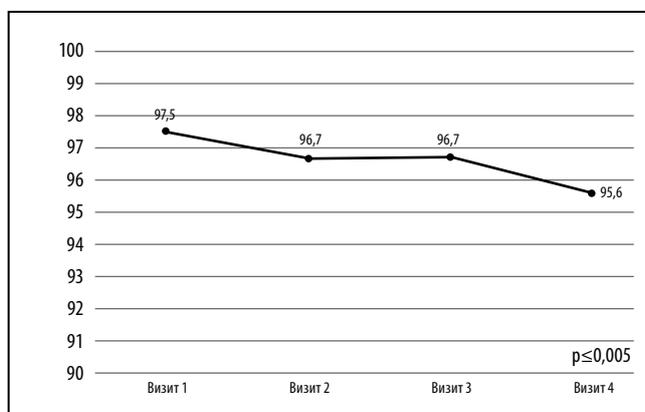
**Рисунок 4. Динамика тощакowej глюкозы на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС**

**Figure 4. Dynamics of fasting glucose during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease**



**Рисунок 5. Динамика гликированного гемоглобина на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС**

**Figure 5. Dynamics of glycosylated hemoglobin during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease**



**Рисунок 6. Динамика окружности талии на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС**

**Figure 6. Dynamics of waist circumference during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease**

стемы – головокружение в 2 (0,1%) случаях, головная боль в 1 (0,05%) случае. Все НЯ, связанные с исследуемым препаратом, имели легкую или умеренную интенсивность. В ходе исследования зарегистрировали 4 серьезных НЯ (ангионевротический отек, нейросенсорная тугоухость, рак предстательной железы и перелом костей черепа), не связанных с приемом исследуемого препарата.

## Обсуждение

Несмотря на большое количество эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, контроль АД по-прежнему остается трудной задачей, достичь целевого АД удается только примерно у 25% пациентов [30]. Вместе с тем, рандомизированные клинические исследования (РКИ) демонстрируют, что снижение среднего систолического АД порядка всего 2 мм рт. ст. может привести к снижению смертности от инсульта на 10% и на 7% от ИБС или других сосудистых причин [31]. Это демонстрирует необходимость применения высокоэффективных антигипертензивных препаратов у лиц с ИБС или высоким риском её развития. ИАПФ являются хорошо изученными препаратами с доказанной эффективностью в отношении снижения АД и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, они связаны с некоторыми побочными эффектами, которые ограничивают их применение, такими как постоянный кашель, реже – ангионевротический отек [32,33]. БРА также воздействуя на РААС имеют аналогичную или даже большую эффективность в отношении снижения АД, при этом по-видимому, обладают меньшим количеством побочных эффектов, таких как кашель в частности [34], хотя существенных различий в развитии связанных с этими классами препаратов нежелательных явлений не зарегистрировано [35-37]. Антигипертензивная эффективность используемых для лечения АГ сартанов не одинакова, хотя все они воздействуют на один и тот же механизм [38]. Азилсартан медоксомил является самым последним одобренным препаратом этого класса [20] и де-

монстрирует способность снижать АД в большей степени, чем олмесартан, который считается наиболее мощным из всех БРА [21, 39]. Сравнение ИАПФ рамиприла с азилсартаном, также показало превосходство последнего [40], это сравнение особенно ценно, поскольку рамиприл считается эталонным ИАПФ, который имеет высокую антигипертензивную эффективность [41, 42]. В данном РКИ азилсартан оказался не только более эффективным, но и пациенты в группе БРА испытывали меньше число нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения [40].

Неинтервенционные исследования, подобные настоящему, дополняют результаты РКИ, поскольку они включают пациентов, которые часто исключаются из клинических испытаний из-за строгих критериев включения и исключения, таким образом, отражая клиническую практику. Это было проиллюстрировано на основе «Global Registry of Acute Coronary Events» (регистр GRACE) [43]. Для этого анализа 8469 пациентов были разделены на три группы: включенные в современные РКИ ( $n = 953$ ), подходящие, но не включенные ( $n = 4669$ ) и пациенты, не соответствующие критериям включения ( $n = 2847$ ). Было обнаружено, что участники РКИ имели самый низкий риск смерти; подходящие, но не включенные пациенты имели более высокий риск, а неподходящие пациенты имели самый высокий риск. В настоящем исследовании эффективность, безопасность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на азилсартане медоксомиле, у больных ИБС оценивали в реальной клинической практике, в рамках наблюдательного неинтервенционного многоцентрового международного исследования CONSTANT.

Данные, полученные в ходе субанализа исследования CONSTANT показали, что среднее снижение САД у больных с ИБС составило 30 мм рт. ст., ДАД – 12,5 мм рт. ст. Эдарби® оказался одинаково эффективен, как в режиме монотерапии ( $p \leq 0,001$ ), так и в комбинации с другими препаратами ( $p \leq 0,001$ ). Статистически значимой разницы между средним снижением САД и ДАД в группах монотерапии и комбинации получено не было. До-

**Таблица 3. Динамика САД, ДАД и ЧСС у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби® в различных режимах**

**Table 3. Dynamics of SBP, DBP and heart rate in patients with coronary artery disease during therapy with Edarbi® in various modes**

|                            | <b>В режиме монотерапии<br/>(n = 114)</b> | <b>В режиме комбинации<br/>(n = 221)</b> |
|----------------------------|---|--|
| <b>Визит 1 (скрининг)</b>  |   |  |
| САД, мм рт. ст.            | 159,9±11,53                               | 158,5±13,44                              |
| ДАД, мм рт. ст.            | 91,19±7,1                                 | 92,3±9,6                                 |
| ЧСС                        | 71,49±9,8                                 | 73,59±10,6                               |
| <b>Визит 4 (6 месяцев)</b> |   |  |
| САД, мм рт. ст.            | 130,13±11,01                              | 125,87±10,69                             |
| Δ* (САД)                   | 29,76±14,27                               | 32,68±16,9                               |
| p*                         | ≤0,001                                    | ≤0,001                                   |
| ДАД, мм рт. ст.            | 78,6±6,2                                  | 79,9±8,1                                 |
| Δ* (ДАД)                   | 12,35±11,5                                | 12,57±7,7                                |
| p*                         | ≤0,001                                    | ≤0,001                                   |
| ЧСС                        | 68,6±6,8                                  | 67,9±6,17                                |
| Δ* (ЧСС)                   | 2,9±2,6                                   | 5,7±3,7                                  |
| p*                         | н/д                                       | ≤0,001                                   |

стижение целевого АД в целом по выборке (в обоих режимах назначения) составило 84,5%. В группе пациентов, получавших азилсартан медоксомил в режиме монотерапии, через 6 месяцев лечения целевые значения АД были достигнуты у 91%, тогда как в случае комбинированного лечения достижение целевых значений АД составило 81%, что по-видимому, связано с более тяжелым клиническим статусом последних, вместе с тем средние исходные значения АД между группами не различались.

Высокая эффективность азилсартана медоксомила в реальной клинической практике подтверждается и данными проспективного регистра EARLY (Германия, 2016), который преследовал схожие с исследованием CONSTANT цели. В общей сложности 3849 пациентов с эссенциальной АГ были набраны из отделений первичной медицинской помощи в Германии. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были диабет и ИБС. Пациенты, которым инициировали монотерапию, содержащую либо азилсартан, либо ИАПФ, были включены в соотношении семь к трем. Значения АД, достигнутые через 12 месяцев, составили  $134,1 \pm 12,9 / 80,8 \pm 8,0$  мм рт. ст. в группе азилсартана и  $134,9 \pm 13,1 / 81,4 \pm 8,7$  мм рт. ст. в группе ИАПФ. Таким образом, статистически значимой разницы по уровню достигнутого АД между группой азилсартана и ИАПФ получено не было. Результаты EARLY показали, что целевой показатель АД  $< 140 / 90$  мм рт. ст. был достигнут у значительно большей доли пациентов в группе азилсартана по сравнению с группой ИАПФ (61,1% vs 56,4%,  $p < 0,05$ ), причем этот результат сохранялся после корректировки на различия в базовых характеристиках [44]. Более низкие значения АД и большая доля пациентов, достигших целевых уровней АД в настоящем исследовании, возможно связаны с тем, что все пациенты, включенные в исследование CONSTANT, имели ожирение или избыточную массу тела, что объясняет более высокую эффективность препарата.

У пациентов с ИБС также, как и в общей выборке исследования CONSTANT, помимо высокой антигипертензивной эффективности Эдарби® продемонстрировал позитивные метаболические свойства и плейотропные эффекты. В настоящем исследовании, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, в том числе с диуретиками и бета-блокаторами азилсартана медоксомил приводил к снижению общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, в том числе у больных ИБС, не принимающих статины ( $p \leq 0,001$ ). Также на фоне применения Эдарби® наблюдалась положительная динамика показателей углеводного обмена, у больных ИБС и СД 2 типа регистрировалось статистически значимое снижение уровня тощачковой глюкозы и гликированного гемоглобина.

Положительное влияние на метаболический профиль азилсартана медоксомила может быть обусловлено не только блокадой рецепторов ангиотензина, но и взаимодействием с PPAR $\gamma$ -рецепторами, расположенными в висцеральной жировой ткани [24,26]. Благодаря воздействию на PPAR $\gamma$ -рецепторы азилсартана медоксомил оказывается способным независимо от антигипертензивного действия влиять на метаболические процессы – повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать поступление в кровь свободных жирных кислот, что подтверждается благоприятными изменениями липидного профиля пациентов и улучшением гликемического контроля, выявленными в ходе настоящего исследования.

Способность азилсартана медоксомила влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась на модели спонтанно-гипертензивных крыс при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Лечение препаратом (азилсартана медоксомил) в дозировке 0,3 мг/кг и 1,0 мг/кг в течение 2 нед. приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [24]. Влияние азилсартана медоксомила на толерантность к глюкозе изучалось на мышцах линии КК-Ау как модели развития СД. Животные получали лечение азилсартаном или кандесартаном в течение 2 нед. Лечение азилсартана медоксомилом повышало толерантность к глюкозе как по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ), так и по сравнению с кандесартаном ( $p \leq 0,05$ ) [26].

Оценке антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила и его влиянию на уровень адипокинов и маркеров воспаления при переводе с терапии лозартаном, валсартаном или телмисартаном было посвящено исследование С.В. Недогоды и соавт. Открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. включало 60 пациентов, получавших ранее терапию лозартаном 100 мг/сут. или валсартаном 160-320 мг/сут., или телмисартаном 80 мг/сут. В ходе исследования всем пациентам проводились СМАД, апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, НОМА-индекс, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли а, интерлейкин-6). Результаты исследования продемонстрировали дополнительное снижение САД после перевода пациентов с терапии лозартаном на 29,05%, валсартаном – на 22,5% и телмисартаном – на 8,9% ( $p < 0,05$ ). Отмечалось уменьшение центрального САД на 25,9%, 8,8% и 11,9%; центрального пульсового давления – на 40%, 18,4% и 19,6%; индекса аугментации – на 28,9%, 20,7% и 14,3%; СПВ – на 21,6%, 24,6% и 24,9% при переводе с лозартана, валсартана и телмисартана, соответственно ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение уровня лептина на 14%, 9,4%, 16,2%; высокочувствительного С-реактивного белка – на 20,9%, 22,2%, 11,3%; интерлейкина-6 – на 6,2%, 28,9%, 14,8%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9%, 4,7% в группах с исходной терапией лозартаном, валсартаном и телмисартаном, соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, азилсартана медоксомил приводил к дополнительному снижению АД, улучшению эластичности сосудов и метаболического профиля даже после перевода с терапии другими сартанами [45].

Блокада ангиотензина II, в том числе путем воздействия на его рецепторы, устраняет негативное влияние молекулы на сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный и липидный обмен, что крайне актуально у пациентов с нарушениями метаболизма [25]. В настоящем исследовании также опосредованно подтверждено влияние азилсартана медоксомила на жировую ткань. К концу периода наблюдения у больных с ИБС наблюдалось уменьшение окружности талии ( $p \leq 0,005$ ) и тенденция к уменьшению ИМТ.

Влияние азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов также было подтверждено в эксперименте на мышцах линии КК-Ау; животные получали лечение азилсартаном в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг в сутки или кандесартаном в течение 2 нед. [26]. Анализиро-

вались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартаном сопровождалось статистически значимым снижением массы жировой ткани и размеров адипоцитов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ( $p \leq 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании применение Эдарби® у коморбидных пациентов с АГ и ИБС, имеющих избыточную массу тела или ожирение, как в режиме монотерапии, так и в составе комбинации позволило добиться целевых уровней АД у подавляющего большинства больных, обеспечивая эффективный контроль АГ. Назначение азилсартана медоксомила приводило к улучшению метаболического профиля, в том числе снижению холестерина ЛПНП и триглицеридов, что крайне важно у данной категории больных, имеющих очень высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, крайне привлекательно выглядит использование антигипертензивного препарата, имеющего возможность влиять на объем жировой ткани, учитывая крайне высокую распространенность ожирения и избыточной массы тела среди лиц с АГ. Терапия Эдарби® хорошо переносилась пациентами, наиболее частым НЯ была артериальная гипотония и головокружение. НЯ, связанные с исследуемым препаратом, были легкой или умеренной степени и не требовали отмены препарата. В связи с этим, азилсартана медоксомила, обладая высокими антигипертензивными свойствами, возможностью влиять на метаболический профиль и объем жировой ткани, а также имея переносимость, сравнимую с плацебо, может быть препаратом выбора у пациентов с АГ, имеющих ИБС и ожирение или избыточную массу тела в реальной клинической практике.

## Ограничения исследования

Данному исследованию присущи ограничения, характерные для любых многоцентровых неинтервенционных исследований: полнота, точность и согласованность данных могли быть неодинаковыми; отсутствие строгих критериев отбора пациентов затрудняло однозначное разделение пациентов на группы для проведения межгрупповых сравнений. Решение назначить препарат, коррекция дозы и контроль достижения целевых уровней артериального давления принадлежало лечащим врачам согласно рутинной клинической практике. На момент проведения исследования доза Эдарби® 20 мг отсутствовала на рынке России и Казахстана. Выполнение объективной оценки приверженности больных назначенному лечению было невозможно. Все обследования, включая лабораторные анализы и инструментальные исследования, выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой и на основании решения врача, что обуславливает отсутствие данных о ряде показателей у отдельных пациентов в ходе визитов, запланированных в рамках исследования. В частности, на первом визите данные о содержании холестерина в сыворотке крови были доступны у 1331 из 1945 пациентов, а на визите 4 – у 962, из которых лишь у 766 пациентов были доступны сведения о значении данного показателя, зарегистрированном на визите 1. В связи с этим, при статистической обработке результатов прово-

дили сравнение не средних значений показателей, а разность между конечными и исходными значениями, вычисленную индивидуально для каждого пациента.

### Состав координационного совета:

**Чазова Ирина Евгеньевна** – д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по науке, руководитель отдела системных гипертензий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, президент Евразийской ассоциации кардиологов (Москва);

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д.м.н., профессор, ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва);

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., профессор, академик РАН, директор «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово);

**Галявич Альберт Сарварович** – д.м.н., профессор, академик АН РТ, руководитель направления кардиологии ГАУЗ «МКДЦ», главный внештатный кардиолог ПФО (Казань);

**Морова Наталия Александровна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, главный терапевт ДФО МЗ РФ г. Владивосток (Владивосток);

**Перепеч Никита Борисович** – д.м.н., профессор, директор Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология», Институт высоких медицинских технологий медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург);

**Петричко Татьяна Алексеевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и профилактической медицины, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» (Хабаровск);

**Джунусбекова Гульнара Алдешовна** – д.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры кардиологии, Казахский Национальный Медицинский университет, президент ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике РК»;

**Скибицкий Виталий Викентьевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар, Российская Федерация);

**Фурменко Галина Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (Воронеж);

**Ерегин Сергей Янович** – к.м.н., главный врач кардиологического центра «Паритет» (Ярославль);

**Денисова Ирина Давидовна** – заведующая отделом клинико-экспертной работы, ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер» (Уфа).

## Список литературы:

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912>
- Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al.; Authors/Task Force Members: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. Epub ahead of print. PMID: 37345492. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;317:165–182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2022;94(1):9–17. [Аксенова AV, Oschepkova EV, Chazova IE. [Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension)]. *Ter Arkh*. 2022 Jan 15;94(1):9–17. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
- Celemajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1468–1474. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90141-4)
- Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991;265:489–495. PMID: 1824642
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–774. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90878-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90878-9)
- Zang, J., Liang, J., Zhuang, X. et al. Intensive blood pressure treatment in coronary artery disease: implications from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Hum Hypertens*. 2022;36:86–94. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00494-8>
- Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100655. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
- Obesity in patients with established coronary artery disease over a 20-year period (1997–2017) Koziel P, Jankowski P, Mirek-Bryniarska E, et al. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131:26–32. <https://doi.org/10.20452/pamw.15742>
- Atique SM, Shadbolt B, Marley P, Farshid A. Association between body mass index and age of presentation with symptomatic coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2016;39:653–657. <https://doi.org/10.1002/clc.22576>
- Are risk factors for coronary artery disease different in persons with and without obesity? Azab M, Al-Shudifat AE, Johannessen A, Al-Shdaifat A, Agraib LM, Tayyem RF. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16:440–445. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0152>
- Hecker J., Freijer K., Hilgsmann M. et al. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. *BMC Public Health*. 2022 Jan 7;22(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12449-2>
- Mehta A, Meng Q, Li X, et al. Vascular regenerative capacity and the obesity paradox in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:2097–2108. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315703>
- Bagi Z, Broskova Z, Feher A Obesity and coronary microvascular disease – implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:453–461. <https://doi.org/10.2174/15701611266614042321843>
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001276>
- Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *ISRN Cardiol*. 2013 Nov 6;2013:478597. PMID: 24307952; PMCID: PMC3836383. <https://doi.org/10.1155/2013/478597>
- Zhang Y, Ding X, Hua B, Liu Q, Chen H, Zhao XQ, Li W, Li H. Real-world use of ACEI/ARB in diabetic hypertensive patients before the initial diagnosis of obstructive coronary artery disease: patient characteristics and long-term follow-up outcome. *J Transl Med*. 2020 Apr 1;18(1):150. PMID: 32238168; PMCID: PMC7114815. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02314-y>
- Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N; CORONOR Investigators. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis*. 2017 Dec;28(8):636–641. PMID: 28914638. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000560>
- Jones JD, Jackson SH, Agboton C, Martin TS. Azilsartan Medoxomil (Edarbi): The Eighth Angiotensin II Receptor Blocker. *P T*. 2011 Oct;36(10):634–40. PMID: 22346296; PMCID: PMC3278144.
- Bakris G.L. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(2):81–88. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x>
- Deerochanawong C, Chang KC, Woo YC, Lai WT, Chutinet A. A Prospective Study of Azilsartan Medoxomil in the Treatment of Patients with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes in Asia. *Int J Hypertens*. 2022 Jan 7;2022:2717291. PMID: 35036003; PMCID: PMC8759883. <https://doi.org/10.1155/2022/2717291>
- Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1123–9. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x>
- Kusumoto K, Igata H, Ojima M. Antihypertensive, insulin-sensitizing and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type I receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov 1;669(1-3):84–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.014>
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00235>
- Iwai M. TAK-536, a new receptor blocker, improved glucose intolerant and adipocyte differentiation. *AJH* 2007;20:579–86. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.010>
- French C, Tarikuz Zaman AKM, Sobel BE. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:143–8. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31821dcbca>
- Kajiya T, Ho C, Wang J, Vilardi R, Kurtz TW. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *Journal of Hypertension*. 2011 Dec;29(12):2476–2483. PMID: 21986624. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834c46fd>
- 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 медокомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. *Системные гипертензии*. 2016;13(3):6–12. [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 over-weight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):6–12 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/SG29130>
- Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens*. 2004;22(3):479–486. <https://doi.org/10.1097/00004872-200403000-00009>
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Stoeber ZM. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induced Angioedema. *Am J Med*. 2015;128(2):120–125. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.011>
- De Caterina AR, Harper AR, Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:299–305. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S22589>
- Appel GB, Appel AS. Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(2):105–115. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.04.005>
- Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 22;2014(8):CD009096. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009096.pub2>
- Havsvold LP, Bodegard J, Thuresson M, Stalhammar J, Hammar N, Sundstrom J, et al. Diabetes and CVD risk during angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment in hypertension: a study of 15 990 patients. *J Hum Hypertens*. 2014;28(11):663–669. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.43>
- Roy J, Shah NR, Wood GC, Townsend R, Hennessy S. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for hypertension on clinical end points: a cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(7):407–414. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00617.x>
- Kurtz TW, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:133–143. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s22595>
- Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(2):181–190. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00464.x>
- Bonner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens*. 2013;27(8):479–486. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.6>
- Anderson VR, Perry CM, Robinson DM. Ramipril: a review of its use in preventing cardiovascular outcomes in high-risk patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(6):417–432. <https://doi.org/10.2165/00129784-200606060-00012>
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301>
- Tang EW, Wong CK, Herbigson P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):29–35. Erratum in: *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):851. PMID: 17174633. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.004>
- Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, Baumgart P, Mahfoud F, Buhck H, Ehmen M, Ouarrak T, Senges J, Schmieder RE; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Mar 8;16:56. PMID: 26956148; PMCID: PMC4784379. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0222-6>
- Weber M.A. Interrupting the RAS: the role of ACE and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(12):189–94. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00105-3](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00105-3)
- Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019;1(1):70–79. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1(1):70–79. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>