BY-NC-SA 4.0 Check for updates

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29
УДК (UDC) 616.12-008.331.1 + 615.225.2

Возможности применения азилсартана медоксомила у больных сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. По данным исследования CONSTANT

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

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «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. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания являются наиболее частыми коморбидными состояниями у больных артериальной гипертонией (АГ). Сочетание АГ и сахарного диабета 2 типа (СД 2 тип) значимо усугубляет сердечно-сосудистый риск у этой категории больных. Контроль АД – один из ключевых компонентов многофакторного подхода к снижению риска осложнений СД 2 типа. Применение препаратов, обладающих выраженными антигипертензивными свойствами и одновременно способностью улучшать метаболические параметры, должно быть приоритетом у данной категории больных. Оценка эффективности и безопасности азилсартана медоксомила, последней молекулы из класса БРА, у больных АГ с СД 2 типа является актуальной задачей.

Цель исследования: оценка антигипертензивной эффективности и безопасности препарата азилсартана медоксомила у больных с АГ и СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

Материалы и методы. 235 пациентов с АГ и СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением, 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 29,7±14,5 мм рт. ст., ДАД – 13,36±10,9 мм рт. ст. ($p \leq 0,001$). В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 211 (89.41%) пациентов с СД, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД – на 10 мм рт. ст.) был получен у 177 (75,0%) больных. У больных АГ и СД на фоне применения азилсартана медоксомила статистически значимо снизился уровень гликированного гемоглобина ($p<0,001$) и тощаковой глюкозы ($p<0,001$). Наблюдалось снижение общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, в том числе у больных СД, не принимающих статины ($p<0,001$). В целом по группе наблюдалось уменьшение окружности талии ($p<0,005$).

Заключение. Азилсартана медоксомил в реальной клинической практике показал себя высокоэффективным антигипертензивным препаратом у больных АГ с СД. Возможность препарата, в том числе в комбинации с другими препаратами, улучшать метаболический профиль, уменьшать объем жировой ткани делает его приоритетным препаратом выбора у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину, азилсартана медоксомил

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 АО «Нижфарм».

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета). Возможности применения азилсартана медоксомила у больных сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. По данным исследования CONSTANT. Системные гипертензии. 2023;20(4):19-29. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

Статья поступила в редакцию/ The article received: 15.11.2023
Рецензия получена/ Revision Received: 24.11.2023
Статья принята к печати/ The article approved for publication: 27.11.2023

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., профессор, ученый секретарь НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК 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, 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

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), 2023, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with diabetes mellitus in real clinical practice. 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

Summary

Background. Obesity and associated diseases are the most common comorbidities in patients with arterial hypertension (AH). The combination of AH and type 2 diabetes mellitus (DM2) significantly exacerbates the cardiovascular risk in this patients. BP control is one of the key components of the multivariate approach to reducing the risk of DM 2 complications. The use of drugs with pronounced antihypertensive properties and at the same time the ability to improve metabolic parameters should be a priority in this category of patients. Assessing the efficacy and safety of azilsartan medoxomil, the last molecule from the ARB class in patients with AH and DM 2 is an urgent task.

Purpose. Evaluation of antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with AH and DM 2 and overweight or obesity.

Materials and methods. 235 overweight or obese patients with AH and DM2 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 29,7±14,5 mmHg, DBP - 13,36±10,9 mmHg ($r \leq 0{,}001$). Overall, the group achieved BP targets in 211 (89.41%) DM patients enrolled in the study. Response to therapy (reduction in SBP by at least 20 mmHg, DBP of 10 mm Hg) was obtained in 177 (75.0%) patients. Glycated hemoglobin ($p<0.001$) and fasting glucose ($p<0.001$) significantly decreased in patients with AH and DM. A decrease in total cholesterol, triglycerides, and LDL was observed, including in DM patients not taking statins ($p<0.001$). Overall, a decrease in waist circumference was observed across the group ($p<0.005$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil in real clinical practice proved to be a highly effective antihypertensive drug in patients with AH and DM. The ability of the drug, including in combination with other drugs, to improve the metabolic profile, reduce the volume of adipose tissue makes it a priority drug of choice in patients with AH, obesity and type 2 DM.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, 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 «Nizhpharm» JSC.

For citation: Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee). Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with diabetes mellitus in real clinical practice. According to the CONSTANT study. Systemic Hypertension. 2023;20(4):19-29 (in Russ.). https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

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

Примерно 537 миллионов взрослых в возрасте 20-79 лет во всем мире (10,5% всех взрослых в этой возрастной группе) страдают диабетом. Согласно прогнозам к 2030 году 643 млн., а к 2045 году 783 млн. взрослых в возрасте 20-79 лет будут жить с диабетом [1]. Таким образом, в то время как по оценкам экспертов население мира за этот период увеличится на 20%, число лиц с диабетом возрастет на 46%. Известно, что СД и артериальная гипертония (АГ) часто сочетаются и взаимно отягощают течение друг друга. В Российской Федерации по данным исследования ЭССЕ РФ у пациентов с СД 2 типа распространенность АГ составляет почти 75% [2]. А частота СД 2 типа среди лиц с АГ в 2 раза выше, чем в популяции, и составляет 14% [3]. В будущем эта ассоциация будет только расти из-за прогрессирующего старения населения и неблагоприятного влияния современного образа жизни.

Особенности развития АГ у лиц с диабетом и предиабетом объясняют высокую связь распространенности СД 2 типа с ростом АД у населения по данным эпидемиологических исследований. Инсулинорезистентность, лежащая в

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH), 2023, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

основе СД 2 типа, и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия способствуют увеличению активности симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [4,5]. В свою очередь РАС играет роль в прогрессировании ожирения, а также причастна к формированию СД у лиц с ожирением и предиабетом. Ангиотензин II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. Ангиотензин II увеличивает содержание триглицеридов, свободных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. При формировании диабетической нефропатии вероятность развития АГ многократно возрастает.

Помимо патофизиологических особенностей, АГ у больных с СД имеет и свои клинические особенности [5]:

1. Частое формирование рефрактерной АГ.
2. Раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к дисфункции миокарда, снижение фильтрационной функции почек с развитием микроальбуминурии, повышение жесткости артерий).
3. Более высокие средние значения САД и ДАД по сравнению с пациентами без метаболических нарушений.
4. Большая распространенность пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-диппперы), более высокая вариабельность АД по сравнению с больными без метаболических нарушений.

Предполагается, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют важную роль в поражении органов-мишеней у пациентов с СД. Для больных этой категории характерна концентрическая гипертрофия ЛЖ, которая является более неблагоприятным видом ремоделирования ЛЖ, чем эксцентрическая, и чаще диагностируется у лиц с андроидным типом ожирения. Гиперинсулинемия непосредственно и через стимуляцию медиаторов симпатической активности, гормонов РАС приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде [5]. В последнее время стало очевидным, что решающая роль в поражении почек у больных с метаболическими нарушениями и ожирением принадлежит медиаторам, секретируемым адипоцитами висцерального жира, оказывающим повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Кроме того, избыток в крови инсулина, наблюдающийся у этих больных, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза [5].

Согласно национальным и зарубежным рекомендациям, суммарный сердечно-сосудистый (СС) риск у пациентов с АГ и СД является высоким или очень высоким, а более 50% больных СД погибают от сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с АГ и СД 2 типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) без СД [6]. Контроль АД является неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению пациентов с диабетом и предиабетом наряду с контролем липидов и глюкозы крови.

Большое число исследований подтверждает необходимость снижения АД у лиц с АГ и СД для снижения риска макрососудистых событий и смертности, а также для предотвращения микрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия [7-9], при этом достижение целевых уровней АД у пациентов с СД имеет большую пользу в отношении снижения СС риска и терминальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [8].

Антигипертензивную терапию (АГТ) у больных СД следует начинать, когда САД составляет 140 мм рт. ст. или ДАД – 90 мм рт. ст. Что касается целевых диапазонов, большинство исследований показало пользу снижения САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. (снижение риска инсульта, коронарных событий и заболевания почек). В мета-анализе 13 РКИ с участием пациентов с диабетом и предиабетом снижение САД до 131-135 мм рт. ст. снижало риск смерти от всех причин на 13%, в то время как более интенсивный контроль АД (САД <130 мм рт. ст.) был связан с меньшим риском инсульта, но не других сердечно-сосудистых событий [10]. Поддержание САД менее 130 мм рт. ст. в исследовании ACCORD также было связано с явным уменьшением риска инсульта по сравнению со значениями между 130 и 139 мм рт. ст. [11], однако оно не сопровождалось снижением комбинированных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. После дополнительного анализа было признано, что этот результат был, вероятно, связан с вмешивающимся фактором, а именно эпизодами тяжелой гипогликемии [11]. Когда неблагоприятное воздействие сопутствующего фактора было учтено, преимущество интенсивного снижения АД распространилось на композитные конечные точки [12]. Таким образом, современные рекомендации регламентируют поддержание АД у большинства пациентов с СД в диапазоне 120-130/70-80 мм рт. ст. [11, 13-14], но не ниже этих значений. Важно отметить, что задается целевой диапазон, а не конкретные цифры АД, в связи с тем, что стремление к более низким уровням АД снижает безопасность лечения.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование UKPDS, показало, что достигнутые в ходе активной фазы исследования преимущества в отношении снижения риска макрососудистых событий и смерти от них не сохраняются при последующем нивелировании различий по АД между группами интенсивного и традиционного контроля в течение последующих 10 лет [15]. В исследовании ADVANCE достигнутая на фоне лечения комбинацией ИАПФ и тиазидоподобного диуретика польза в отношении снижения смертности от всех причин через 6 лет все еще сохранялась, но была значительно меньше [16]. Таким образом, оптимальный контроль АД крайне важен для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений СД, при этом он должен быть постоянным для сохранения эффективности.

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от степени АГ и исходного уровня общего СС риска [17-19]. Пациентам с АГ 2-3 степени, а также с высоким и очень высоким СС риском АГТ должна быть назначена незамедлительно.

Достижение целевых значений должно быть осуществлено в течение трех месяцев с момента постановки диагноза. Необходимо учитывать, что у пациентов с СД достичь целевых значений АД бывает особенно трудно. Внимание нужно также уделять постоянству контроля АД. В связи с этим рекомендуемая стратегия антигипертензивного лекарственного лечения состоит в назначении комбинации на старте лечения.

Все основные классы антигипертензивных препаратов снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний у боль-

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

ных АГ с СД 2 типа [20]. Лечение должно включать блокатор РАС, поскольку РКИ с изучением различных конечных точек указывают на то, что эти классы препаратов предотвращают снижение функции почек на фоне диабета эффективнее, чем другие основные антигипертензивные препараты, что выражается в снижении частоты новых случаев микроальбуминурии, уменьшении экскреции белка с мочой, замедлении снижения СКФ у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией и предотвращении развития терминальных стадий почечной недостаточности [21].

Использование препаратов, не только блокирующих негативные эффекты РАС, но и обладающих выраженными органопротективными свойствами, кроме того метаболически нейтральных и способных предупреждать развитие осложнений у больных СД, является основной задачей АГТ. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РАС и уменьшают активность симпатической нервной системы. В мета-анализе, опубликованом Thomopoulos C. и соавт. в 2017 г., продемонстрировано преимущество блокаторов РААС перед другими классами антигипертензивных препаратов у больных СД (в отличие от пациентов без СД) в отношении снижения относительного риска основных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, включающая инсульт и ишемическую болезнь сердца (ИБС) и смерти от всех причин [22]. Кроме того, оба класса препаратов (ИАПФ и БРА) приводили к достоверному снижению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности у больных СД [22].

Эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – сартанов также связан с подавлением активности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и БРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, т.к. не вызывают кашель, ангионевротический отек. БРА обеспечивают более высокую приверженность к терапии среди больных АГ из-за лучшего профиля переносимости, отсутствия «ускользания» эффекта.

БРА не оказывают влияние на липидный обмен, кроме того липофильные БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPARγ-рецепторами (азилсартан, телмисартан). Значимое снижение риска развития СД 2 типа при терапии сартанами установлено также в исследованиях LIVE, VALUE, CHARM.

БРА также, как и ИАПФ, обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием: предотвращают ГЛЖ, увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, уменьшают степень МАУ и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности.

Азилсартана медоксомил – последний сартан, зарегистрированный в России, и восьмая молекула БРА, появившаяся на фармацевтическом мировом рынке. В 2011 году азилсартана медоксомил (Эдарби®, АО «Нижфарм») был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения АГ у взрослых, а в начале 2012 года препарат появился на фармацевтическом рынке Европы. Препарат зарегистрирован к настоящему времени в 61 стране и является одним из лидеров по числу назначений.

Эффективность азилсартана медоксомила оценивалась в большом количестве рандомизированных клинических исследований, общее количество которых по состоянию на 2020 год на портале clinicaltrials.gov составляло не менее 58. Оценка антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила 40 и 80 мг в сравнении с 10 мг рамиприла первично выполнена в исследовании ТАК-491 (NCT00760214) [23]. Набор участников в 24-недельный протокол производился в период с января 2008 по апрель 2009 года. Всего включено 885 человек, 52,4% из которых – женщины, с офисным систолическим АД от 150 до 180 мм рт. ст.; средний возраст пациентов составил 57 лет. Препарат показал преимущество над рамиприлом в отношении снижения уровня АД: систолическое давление, оцененное на приеме, снизилось на 12,2±0,95 мм рт. ст. в подгруппе рамиприла, на 20,6±0,95 мм рт. ст. – в подгруппе 40 мг азилсартана медоксомила и на 21,2±0,95 мм рт. ст. – в подгруппе 80 мг азилсартана медоксомила ($p<0,001$ для всех групп). Прием азилсартана медоксомила также был ассоциирован с меньшим числом побочных эффектов (2,4% для азилсартана медоксомила 40 мг; 3,1% для азилсартана медоксомила 80 мг; 4,8% для рамиприла 10 мг) [24]. Таким образом, препарат азилсартана медоксомил сочетает в себе не только преимущество в отношении снижения АД, но и имеет лучшую переносимость по сравнению с эталонным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

В нескольких исследованиях сравнивалась безопасность и эффективность азилсартана медоксомила и телмисартана у пациентов с АГ по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД). В проспективное рандомизированное открытое слепое исследование с параллельными группами было включено 700 пациентов с АГ в возрасте 18–70 лет, которые были рандомизированы на две группы: группа А получала азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, а группа Т получала телмисартан в дозе 40 мг, дозу принудительно титровали до 80 мг через 2 недели, если уровень ответа не был достигнут. АД (клиническое и амбулаторное) измеряли через 12 недель и сравнивали с исходными измерениями [25]. Исследование показало, что азилсартана медоксомил обладает большей антигипертензивной эффективностью, чем телмисартан ($p<0,0001$) по данным СМАД, со сравнимыми побочными эффектами. Клиническое САД достоверно снизилось в группе А на 4-й неделе на 30,69±0,33 мм рт. ст. и 12-й неделе на 39,69±1,09 мм рт. ст. ($p=0,0001$). Титрование дозы было проведено у 99 и 128 пациентов из группы А и группы Т соответственно ($p=0,012$). Головная боль была наиболее распространенной побочной реакцией на лекарство (группа А: 21; группа Т: 27), а утомляемость – наименьшей.

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

Материалы 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 Фе-

дерации 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 избыточной массой тела или ожирением любой степени (ИМТ >25 кг/м^2), 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 [26]. 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 [26].

Основными характеристиками пациентов, регистрируемыми в данном исследовании, были демографические данные; анамнез (стадия и степень АГ, предшествующая АГТ, факторы риска (ФР), 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 ≥20 мм рт. ст. или ДАД на ≥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 нежелательных явлений (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 АГТ, ФР, 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 включённых в исследование CONSTANT пациентов (n=1945) СД 2 типа был выявлен у 235 человек, что составило 12%, среди них было 40% мужчин и 60% женщин. Критерием постановки диагноза был уровень тощаковой глюкозы выше 7 ммоль/л или упоминание СД в анамнезе.

Возраст пациентов с СД в среднем составил 60,64±9,64 года. Длительность анамнеза АГ у пациентов с СД в среднем составила 10,5±8,3 лет; АГ 1-й или 2-й степени была диагностирована у 8% и 92% пациентов соответственно. Среди включенных в исследование впервые диагностированную АГ имели 15,3%, остальные либо не получали АГТ, либо не достигали целевых уровней АД на предшествующей терапии (табл. 1).

АГ у больных с СД наиболее часто сочеталась с абдоминальным ожирением (95,8%), дислипидемией (81,3%), семейной историей сердечно-сосудистых заболеваний (56,8%). О

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

курении в настоящем (5,5%) и прошлом (15,7%) сообщили 21,2%. Поражение органов-мишеней имели 86% пациентов: сердца – 87,7%, почек – 17,7%, мозга – 19,7%, сосудов – 38,9%. ИБС, сердечная недостаточность (СН), инсульт и нарушения ритма сердца в анамнезе выявлены у 92 (38,9%), 117 (49,6%), 16 (6,8%) и 43 (18,2%) больных соответственно (табл. 2).

Стартовая доза 20 мг, 40 мг и 80 мг азилсартана медоксомила в режиме монотерапии была назначена 16 (6,78%), 153 (64,8%) и 66 (29,0%) больным АГ с СД 2 типа соответственно. В режиме комбинированной терапии лечение получали 160 (67,8%) пациентов: двухкомпонентной – 102 (43,2%), трехкомпонентной – 47 (19,8%) человек. В составе многокомпонентной терапии пациенты получали антагонисты кальция в 28 (27,45%) случаях, диуретики в 17 (16,67%) случаях, другие комбинации в 57 (55,9%) случаях.

Антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила у больных АГ с СД была оценена в соответствии с основной целью исследования. Показатели САД, ДАД у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии Эдарби® представлена на рисунке 1. Динамика САД и ДАД ко второму визиту (1 месяц) составила 18,9±13,1 и 8,7±8,2 мм рт. ст. соответственно (p≤0,001). К 4 визиту (6 месяцев) зарегистрировано значимое снижение САД на 29,7±14,5 мм рт. ст., ДАД – на 13,36±10,9 мм рт. ст. (p≤0,001), ЧСС – на 3,7±3,3 уд. в мин. (p≤0,01).

В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 211 (89.41%) пациентов с СД, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст.) был получен у 177 (75,0%) больных.

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 29,2±16,4 мм рт. ст. и 30,0±13,5 мм рт. ст. (p≤0,001), ДАД на 13,3±8,1 мм рт. ст. и 13,4±12,0 мм рт. ст. соответственно (p≤0,001) по сравнению с исходными значениями.

Через 6 месяцев от начала терапии целевые значения АД были достигнуты у 71 (93,42%) пациента, получавшего азилсартана медоксомил в режиме монотерапии. Ответ на терапию был получен у 60 (78,95%) больных. Среди пациентов, получавших азилсартана медоксомил в составе комбинированной терапии, целевых значений АД достигли 140 (87,50%) человек, ответа на терапию – 117 (73,12%).

У пациентов, получавших Эдарби®, регистрировалось урежение сердечного ритма (p≤0,001) как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Среди всех пациентов, включенных в исследование CONSTANT, у больных с СД на фоне терапии Эдарби® регистрировалась статистически значимая положительная динамика уровня гликированного гемоглобина и тощаковой глюкозы, по-видимому в связи с более высокими исходными значениями (рис. 2, 3). В динамике к 4 визиту уровень HbA1c уменьшился на 0,8±0,9% (p≤0,001), тощаковой глюкозы – на 1,1±0,8 ммоль/л (p≤0,001).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ и СД, получавших азилсартана медоксомил (n=235)

Table 1. Clinical characteristics of patients with AH and DM treated with azilsartan medoxomil (n=235)

Возраст, лет	60,64±9,64
Мужчины, n (%)	95 (40%)
Женщины, n (%)	141 (60%)
Длительность АГ, лет	10,5±8,3
АГ 1 степени, n (%)	19 (8,0%)
АГ 2 степени, n (%)	217 (92%)
Впервые диагностированная АГ, n (%)	36 (15,3%)
Клиническое САД, мм рт. ст.	158,7±11,9
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	92,52±9,7
ИМТ, кг/м^2	33,6±8,9
ОТ, см	103,7±11,9

Таблица 3. Динамика САД, ДАД и ЧСС у пациентов с АГ и СД на фоне терапии азилсартана медоксомилом в различных режимах

Table 3. Changes of SBP, DBP and HR in patients with AH and DM with azilsartan medoxomil therapy in various regimens

Параметры	Визит 1 (скрининг)	Визит 4 (6 месяцев)	Δ* (p≤0,001)
В режиме монотерапии (n=76)			
САД, мм рт. ст.	156,0±14,7	126,8±9,45	29,2±16,4
ДАД, мм рт. ст.	91,0±7,8	78,6±6,1	13,3±8,1
ЧСС	74,9±9,5	70,2±7,1	4,7±3,8
В режиме комбинации (n=160)			
САД, мм рт. ст.	160,04±10,13	130,04±11,6	30,0±13,5
ДАД, мм рт. ст.	92,7±10,5	79,4±7,14	13,4±12,0
ЧСС	72,4±9,2	69,4±6,1	3,0±4,1

Таблица 2. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у больных СД 2 типа, получавших азилсартана медоксомил

Table 2. Prevalence of cardiovascular risk factors and target organ lesions in patients with type 2 DM treated with azilsartan medoxomil

Параметры	В целом по выборке (n=235)	Группа монотерапии (n=76)	Группа комбинированной терапии (n=160)
Абдоминальное ожирение, n (%)	226 (95,8%)	71 (93,4%)	155 (96,8%)
Дислипидемия, n (%)	192 (81,3%)	60 (78,9%)	132 (82,5%)
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	134 (56,8%)	43 (56,6%)	91 (56,9%)
Курение, n (%)	50 (21,2%)	13 (17,1%)	37 (23,1%)
Курение текущее, n (%)	13 (5,5%)	3 (4,0%)	10 (6,3%)
Курение в прошлом, n (%)	37 (15,7%)	10 (13,1)	27 (16,8%)
Поражение органов-мишеней, n (%)	203 (86%)	58 (76,3%)	145 (90,6%)
Сердце	178 (87,7%)	123 (84,8%)	55 (94,8%)
Почки	36 (17,7%)	8 (13,8%)	28 (19,3%)
Мозг	40 (19,7%)	8 (13,7%)	32 (22,1%)
Сосуды	79 (38,9%)	18 (31,0%)	61 (42,1%)

Применение азилсартана медоксомила сопровождалось благоприятными изменениями липидного спектра (рис. 4, 5). У пациентов, получавших статины (n=126), содержание холестерина в сыворотке крови на визите 4 снизилось на 1,1±0,9 ммоль/л (p<0,001), содержание триглицеридов – на 0,8±0,9 ммоль/л (p<0,001), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 0,96±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 3,0±0,5 ммоль/л (p<0,001), триглицеридов – на 3,5±1,2 ммоль/л (p<0,005), ЛПНП – на 0,96±0,7 ммоль/л (p<0,001), содержание ЛПВП значимо не изменилось.

Выбор препарата, имеющего возможность помимо антигипертензивного эффекта оказывать плейотропные эффекты, в частности влиять на выраженность висцеральной жировой ткани крайне важен, особенно у больных с СД на фоне ожирения. В настоящем исследовании (рис. 6) у больных СД наблюдалось статистически значимое уменьшение ОТ и веса на фоне приема азилсартана медоксомила (p≤0,005).

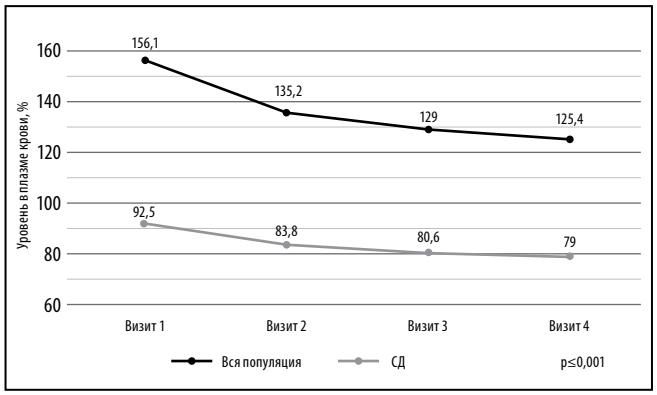

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентов с АГ и СД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом

Figure 1. Dynamics of SBP and DBP in patients with AH and DM with azilsartan medoxomil therapy

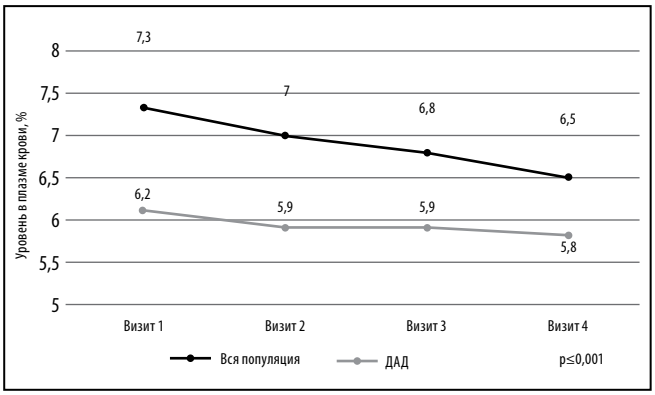

Рисунок 2. Динамика HbA1 (%) на фоне терапии азилсартана медоксомилом у пациентов с СД и в общей популяции

Figure 2. HbA1 changes (%) with azilsartan medoxomil in patients with DM and in the general population

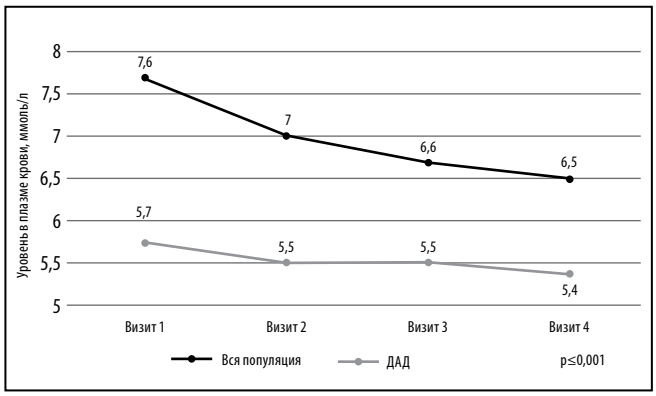

Рисунок 3. Динамика тощаковой глюкозы (ммоль/л) на фоне терапии азилсартана медоксомилом у пациентов с СД и в общей популяции

Figure 3. Fasting glucose changes (mmol/L) with azilsartan medoxomil in patients with DM and in the general population

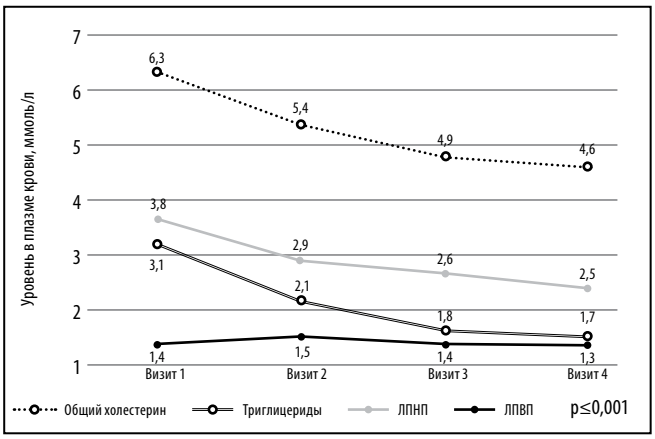

Рисунок 4. Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л) на фоне терапии азилсартана медоксомилом у пациентов с СД

Figure 4. Changes in lipid spectrum (mmol/L) with azilsartan medoxomil in patients with DMstatins

Рисунок 5. Динамика показателей ХС ЛПНП (ммоль/л) на фоне терапии азилсартана медоксомилом у пациентов с АГ и СД в зависимости от приема статинов

Figure 5. Changes of LDL-C (mmol/L) with azilsartan medoxomil in patients with AH and DM depending on statin intake

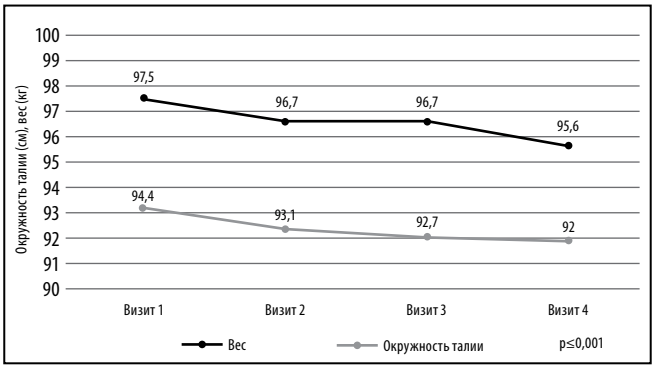

Рисунок 6. Динамика показателей окружности талии (см) и веса (кг) на фоне терапии азилсартана медоксомилом у пациентов с АГ и СД

Figure 6. Changes in waist circumference (cm) and weight (kg) with azilsartan medoxomil in patients with AH and DM

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

Во время проведения исследования прием азилсартана медоксомила прекратили 7 (2,9%) пациентов с СД, включенных в исследование CONSTANT. Среди причин прекращения установлены потеря связи с пациентом в ходе наблюдения (3 случая), нежелание пациента продолжать участие в исследовании (2), другие причины (2). В целом по выборке исследования CONSTANT 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 системы – 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

Во всем мире, как в развитых странах, так и в странах с невысоким экономическим доходом, основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с АГ. АГ часто связана с большим количеством ФР, таких как ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность и СД 2 типа, что значимо повышает риск ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий, СН и внезапной сердечной смерти [27,28]. Поэтому основной целью АГТ является предупреждение развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф. Достижение этой цели осуществляется несколькими способами. Прежде всего, поддержанием АД ниже 140/90 мм рт. ст. у большинства пациентов [29], применением антигипертензивных препаратов, обладающих органопротективными свойствами и возможностью влиять на метаболический профиль, а также коррекцией всех имеющихся модифицируемых ФР. Для АГТ используются пять основных классов антигипертензивных препаратов: блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики, β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (БКК) в качестве стартовой и поддерживающей терапии. БРА применяются с 1995 года и, как известно, являются эффективными антигипертензивными средствами с отличным профилем переносимости. Кроме того, БРА доказали свое влияние на смертность и заболеваемость при СН, хронической болезни почек, особенно у пациентов с СД 2 типа.

Воздействие на РАС является одним из ключевых механизмов контроля АД, и неудивительно, что четыре различных класса антигипертензивных препаратов реализуют свои эффекты именно через этот путь: ИАПФ, БРА, β-блокаторы и антагонисты альдостерона. Важность контроля именного этого пути повышения АД обусловлена не только высокой антигипертензивной эффективностью в результате его блокады, но и возможностью устранения негативных воздействий ангиотензина II на различные органы и системы, включая сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный, липидный обмены и т.д. [30,31]. Исследования доказывают участие ангиотензина II в развитии провоспалительного, протромботического состояний, а также контроле роста жировой ткани, развитии фиброза поджелудочной железы и стимуляции глюконеогенеза. В отличие от ИАПФ основной антигипертензивный эффект БРА осуществляется через блокаду ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ1), которая приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, снижению активности альдостерона, уменьшению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, БРА также замедляют высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и нервных окончаний, вызывая снижение гиперактивности симпатической нервной системы. Роль ангиотензиновых рецепторов 2 типа (АТ2) до сих пор обсуждается, однако доказано, что их стимуляция может ингибировать рост гладкомышечных клеток, дифференцировку клеток, апоптоз и вызывать вазодилатацию. Исследования на животных показывают, что стимуляция АТ2 рецепторов улучшает функцию сердца и предотвращает ремоделирование ЛЖ после ИМ. Возможность воздействия на АТ2 при помощи БРА является несомненным преимуществом данного класса препаратов [32,33].

На данный момента на рынке доступно 8 молекул из группы БРА, однако не все сартаны обладают одинаковыми фармакологическими свойствами. Последней на российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов появилась молекула блокатора рецепторов к ангиотензину II – азилсартана медоксомила (Эдарби®). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высоко селективного антагониста рецепторов ангиотензина II, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II [34]. Азилсартан более прочно связывается с рецепторами подтипа АТ1 (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 часов [34]. Таблетки содержат 40 мг или 80 мг азилсартана медоксомила.

Настоящее исследование было посвящено субанализу данных пациентов с АГ и СД, включенных в исследование CONSTANT. Результаты продемонстрировали среднее снижение САД у больных с АГ и СД на 30,7 мм рт. ст., ДАД – 13,5 мм рт. ст. на фоне терапии Эдарби®, который 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. В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 211 (89,41%) пациентов с СД, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД – на 10 мм рт. ст.) был получен у 177 (75,0%) больных. Через 6 месяцев от начала терапии целевые значения АД были достигнуты у 71 (93.42%) пациента, получавшего азилсартана медоксомил в режиме монотерапии. Ответ на терапию был получен у 60 (78.95%) больных. Среди пациентов, получавших азилсартана медоксомил в составе комбинированной терапии, целевых значений АД достигли 140 (87,50%) человек, ответа на терапию – 117 (73.12%). Таким образом, число достигших цели на монотерапии было больше, что по-видимому связано с более тяжелым клиническим статусом больных, находившихся на комбинации.

В других клинических исследованиях азилсартана медоксомил также продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с метаболическими нарушениями и СД. В двойном слепом [35], рандомизированном, многоцентровом исследовании в параллельных группах сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и различными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД 2 типа). Предиабет определялся как HbA1c ≥5,7% и <6,5%, критерием СД 2 типа служил уровень HbA1c ≥6,5%. Данные показали, что азилсартана медоксомил был более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД 2 типа, чем валсартан и олмесартан. 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 2 типа – 7,7 мм рт. ст. (p≤0,05), над олмесартаном 40 мг – 6,6 мм рт. ст. (p≤0,05) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. для СД 2 типа.

В крупном рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании Bönner et al. (2013) монотерапия азилсартана медоксомилом в течение 24 недель с титрацией дозы от 20 до 80 мг/сут. у больных АГ 2 степени (по САД) приводила к снижению САД на 20,6 (в группе 40 мг) и 21,6 мм рт. ст. (в группе 80 мг), в то время как в группе ингибитора АПФ рамиприла (2,5-10 мг) – лишь на 12,2 мм рт. ст. (p<0,01) [23]. Cushman и соавторы (2012) провели двойное слепое контролируемое клиническое исследование, в рамках которого больных АГ 2 степени (n=1071) рандомизировали в группы терапии фиксированной комбинацией азилсартана медоксомила с хлорталидоном (с возможностью титрации дозы до 40/25–80/25 мг) и олмесартана медоксомила с гидрохлоротиаздом (с титрацией дозы до 40/25 мг). Продолжительность наблюдения составила 12 недель. Среднее снижение САД составило 42,5 мм рт. ст. и 44,0 мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила с хлорталидоном и 37,1 мм рт. ст. в группе олмесартана медоксомила с гидрохлоротиаздом со статистически и клинически значимым превосходством обеих изученных дозировок первой группы [36].

Результаты проспективного регистра EARLY в реальной клинической практике 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 [37].

БРА также различаются возможностью активировать рецепторы пролиферации пероксисом γ подтипа (PPAR-γ). Исследования показали, что эта подгруппа рецепторов может быть использована для лечения таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет, онкологические заболевания. Основная физиологическая роль PPAR-γ заключается в контроле обмена жирных кислот. Также они играют существенную роль в регуляции липидного и углеводного обменов, чувствительности тканей к инсулину, процессов воспаления, функции эндотелия. В экспериментальных работах было показано, что азилсартана медоксомил действует, как частичный агонист PPAR-γ рецепторов. PPAR-γ – наиболее активно изучаемая группа. Благодаря таким свойствам, азилсартан является одним из немногих «метаболических сартанов». Влияние азилсартана медоксомила на уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина изучалось на мышах линии KK-Ay; животные получали лечение азилсартаном медоксомилом в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг/сут. или кандесартаном в течение 2 недель [38]. Уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Лечение азилсартаном медоксомилом привело к статистически значимому повышению экспрессии как рецепторов PPAR, так и адипонектина (p≤0,05). Кроме того, данное исследование прдемонстрировало влияния азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Изучались образцы эпидидимиальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартана медоксомилом сопровождалось статистически значимым снижением массы жировой ткани и размеров адипоцитов, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном (p≤0,05).

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 достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина и тощаковой глюкозы (p≤0,001) у больных АГ с СД. На фоне терапии Эдарби® регистрировалось снижение общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, в том числе у больных СД, не принимающих статины, причем динамика изменений была у этих пациентов даже более выраженной, чем у больных на статинах, в связи с более высокими исходными значениями.

Способность азилсартана медоксомила улучшать метаболический профиль показана также другими многочисленными клиническими и экспериментальными работами, в том числе и отечественных экспертов. В исследовании С.В. Недогоды и соавт. (открытое наблюдательное исследование длительностью 24 недели с включением 60 пациентов, получавших ранее терапию лозартаном 100 мг/сут. или валсартаном 160-320 мг/сут. или телмисартаном 80 мг/сут.) было показано дополнительное снижение САД после перевода пациентов с терапии лозартаном на 29,05%, валсартаном – на 22,5% и телмисартаном – на 8,9% (p<0,05) [39]. Отмечалось уменьшение центрального систолического АД на 25,95%, 8,78%, 11,94%; центрального пульсового давления на 40%, 18,38% и 19,6%; индекса аугментации на 28,87%, 20,69% и 14,29%; СПВ на 21,57%, 24,56% и 24,92% при переводе с лозартана, валсартана и телмисартана, соответственно (p<0,05). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%, 9,39%, 16,19%; вчСРБ на 20,93%, 22,22%, 11,25%; ИЛ-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном соответственно (p<0,05).

Возможность Эдарби® влиять на массу жировой ткани косвенно подтверждена и в настоящем исследовании: через 6 месяцев терапии у включенных пациентов наблюдалось достоверное уменьшение окружности талии и веса (p≤0,005); нужно упомянуть, что исследование было наблюдательным и не предусматривало активных терапевтических вмешательств в образ жизни пациентов.

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-4-19-29

Заключение

В настоящем исследовании применение Эдарби® у пациентов с АГ и СД на фоне избыточной массы тела или ожирения, как в режиме монотерапии, так и в составе комбинации приводило к достижению целевых уровней АД у подавляющего большинства пациентов, обеспечивая эффективный контроль АГ. В соответствии с результатами данного исследования, азилсартана медоксомил (Эдарби®) как в режиме монотерапии, так и в свободных комбинациях помимо антигипертензивной эффективности обеспечивал улучшение метаболического профиля, в том числе гликированного гемоглобина, что соответствует концепции многофакторного подхода к контролю СС риска у больных СД. Таким образом, эффективный контроль АГ, высокая частота достижения целевых показателей АД, с учетом хорошей переносимости препарата и малого количества НЯ, отмеченных в данном исследовании, делает азилсартана медоксомил приоритетным препаратом выбора для терапии АГ у пациентов с СД на фоне избыточной массы тела или ожирения.

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 гипертонии, 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 кафедры 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/ References:

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2022; 183:109119. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Железнова Е.А., Трубачева И.А., Кавешников В.А., Серебрякова В.Н., Яровая Е.Б., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ РФ. Системные гипертензии. 2022;19(3):31-39. [Zhernakova Yu.V., Azimova M.O., Zheleznova E.A., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Yarovaya E.B., Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Assessment of the prevalence of target organ damage at various stages of the cardiometabolic continuum. According to the ESSE RF study. Systemic Hypertension. 2022;19(3):31-39. (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-31-39
3. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Ротарь О.П., Яровая Е.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертонией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56-62. [Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Rotar O.P., Yarovaya E.B., Shlyahto E.V., Boitsov S.A. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. Systemic Hypertension. 2018;15(1):56-62. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62
4. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. Hypertens Res. 2012 Jan;35(1):4-16. https://doi.org/10.1038/hr.2011.173
5. Anari R, Amani R, Latifi SM, Veissi M, Shahbazian H. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. Diabetes Metab Syndr. 2017 Jan-Mar;11(1):37-41. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.07.004
6. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
7. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018 Jan 1;178(1):28-36. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.601
8. 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
9. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Egan BM, Kreutz R, Burnier M. Masked hypertension in type 2 diabetes: never take normotension for granted and always assess out-of-office blood pressure. Blood Press. 2022; 31(1):207–209. https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2107483
10. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011 Jun 21;123(24):2799-810, 9 p following 810. https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.016337
11. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015; 313:603–615. https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574
12. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. Diabetologia. 2018; 61:517–525. https://doi.org/10.1007/s00125-017-4537-3
13. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus:reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. J Am Heart Assoc. 2018; 7:e009326. https://doi.org/10.1161/jaha.118.009326
14. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. Diabetes Care. 2017; 40:1733–1738. https://doi.org/10.2337/dc17-1366
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589. https://doi.org/10.1056/nejmoa0806470
16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1392-406. https://doi.org/10.1056/nejmoa1407963
17. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008; 117:743-753. https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.699579
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on

cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012; 33:1635-1701. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092
19. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162:184-191. https://doi.org/10.7326/m14-0773
20. Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Blood Press. 2021; 30:82-89. https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1855968
21. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2022; 145:e722-e759. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001040
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016;34:1921-1932. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001052
23. Bönner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensinconverting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013;27(8):479-486. https://doi.org/10.1038/jhh.2013.6
24. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension:a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res. 2012;35(5):552-558. https://doi.org/10.1038/hr.2012.8
25. Garg M, Manik G, Singhal A, Singh VK, Varshney RK, Sethi A. Efficacy and Safety of Azilsartan Medoxomil and Telmisartan in Hypertensive Patients: A Randomized, Assessor-Blinded Study. Saudi J Med Med Sci. 2020 May-Aug;8(2):87-94. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_19_19
26. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертонии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертонией 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 overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016;13(3):6-12. (in Russ.)].
27. Lu S, Bao MY, Miao SM, Zhang X, Jia QQ, Jing SQ, et al. Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China. Ann Transl Med. 2019 Sep;7(18):436. https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.04
28. Sehestedt T, Hansen TW, Li Y, Richart T, Boggia J, Kikuya M, et al. Are blood pressure and diabetes additive or synergistic risk factors? Outcome in 8494 subjects randomly recruited from 10 populations. Hypertens Res. 2011; 34:714–721. https://doi.org/10.1038/hr.2011.6
29. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480
30. Appel GB, Appel AS. Angiotensin II Receptor Antagonists: Role in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renoprotection. Prog Cardiovasc Dis. 2004;47:105-115. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.04.005
31. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. Am J Hypertens. 1999;12(12 Pt 3):205S-213S. https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00103-x
32. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. Circulation. 2001;103:904-912. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.6.904
33. Lauer D, Slavic S, Sommerfeld M, et al. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor β1 in the rat heart. Hypertension. 2014;63:e60-67. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02522
34. Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
35. White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartanmedoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011;57:413-420. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.163402
36. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, Sica D, Roberts A, Lloyd E, Kupfer S. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension. 2012 Aug;60(2):310-8. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.188284
37. 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
38. Iwai M. TAK-536, a new receptor blocker, improved glucose intolerants and adipocyte differentiation. AJH 2007;20:579–86. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
39. 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):70-79. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):70-79. (in Russ.).]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79