

Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями

И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова[✉], Н.В.Блинова, А.Н.Рогоза

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]juli001@mail.ru

Актуальность. В последнее время доля блокаторов рецепторов ангиотензина значительно возросла среди назначаемых антигипертензивных средств. Высокие органопротективные свойства, дополнительные метаболические эффекты и переносимость, сравнимая с плацебо, делают их препаратами выбора, особенно у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, имеющих низкую приверженность антигипертензивной терапии, но уже обремененных дополнительными метаболическими факторами риска.

Цель исследования – изучение антигипертензивной эффективности блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила (Эдарби®), его влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента (средний возраст 47,32±8,4 года), 19 мужчин и 13 женщин с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом. Всем пациентам оценивалось клиническое артериальное давление (АД), определялся уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицерида, креатинина, уровень глюкозы в ходе теста толерантности к углеводам, проводилось суточное мониторирование АД, оценивались центральное систолическое давление в аорте, скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте и определялась толщина комплекса интима-медиа исходно и через 6 мес терапии.

Результаты. На фоне терапии Эдарби® 82% пациентов с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом достигли целевого уровня АД, что сопровождалось значительным улучшением диастолической функции левого желудочка у 56% пациентов, уже в первые 6 мес лечения наблюдалось снижение жесткости магистральных артерий и улучшение метаболического контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, органы-мишени.

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Рогоза А.Н. Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 28–35. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.28-35

The new angiotensin II receptor blocker Edarbi® as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders

[Original article]

I.Ye.Chazova, Yu.V.Zhernakova[✉], N.V.Blinova, A.N.Rogozha

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Chazova I.Ye., Zhernakova Yu.V., Blinova N.V., Rogozha A.N. The new angiotensin II receptor blocker Edarbi® as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders.

Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 28–35.

DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.28-35

Abstract

Relevance. Recently, the proportion of angiotensin receptor blockers has significantly increased among prescribed antihypertensive drugs. High organoprotective properties, additional metabolic effects and tolerability comparable to placebo make them the drugs of choice, especially in patients with stage 1 and stage 2 hypertension having low adherence to antihypertensive therapy, but already burdened by additional metabolic risk factors.

Purpose of the study – study of the antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil (Edarbi®), its effect on cardiometabolic risk factors and damage of target organs in patients with stage 2 hypertension.

Materials and methods. The study included 32 patients (mean age 47.32±8.4 years), 19 men and 13 women with stage 2 hypertension. All patients were evaluated for clinical blood pressure (BP), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, creatinine, glucose level in a carbohydrate tolerance test, 24-hour blood pressure monitoring, central aortic systolic pressure, carotid-femoral pulse wave velocity and intima-media thickness was determined initially and after 6 months of therapy.

Results. During taking Edarbi® 82% of patients with stage 1 and stage 2 hypertension and metabolic syndrome reached the target level of BP, which was accompanied by a significant improvement in diastolic function of the left ventricle in 56% of patients. Already in the first 6 months the treatment reduced arterial stiffness and improved metabolic control.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy, target organs.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний у взрослых во всем мире и одна из основных причин инвалидизации и смертности населения [1]. В частности, данные исследования INTERHEART показали, что АГ является одним из главных факторов риска острого инфаркта миокарда и инсульта с коэффициентом шансов 2,48 (99% доверительный интервал – ДИ 2,30–2,68). Целью антигипертензивной терапии является поддержание артериального давления (АД) ниже 140/90 мм рт. ст. для большинства пациентов [2–6]. Для этих целей используются 5 основных классов антигипертензивных препаратов: блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, β-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов в качестве стартовой и поддерживающей терапии. БРА применяются с 1995 г. и, как известно, являются эффективными антигипертензивными средствами с отличным профилем переносимости. Кроме то-

го, БРА доказали свое влияние на смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности, хронической болезни почек, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2.

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является одним из ключевых механизмов контроля АД, и неудивительно, что 4 разных класса антигипертензивных препаратов реализуют свои эффекты именно через этот путь: ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Интерес к этому пути обусловлен не только достижением высокой антигипертензивной эффективности (АГЭ) в результате его блокады, но и возможностями устранения негативных воздействий ангиотензина II на разные органы и системы, включая сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный, липидный обмен и т.д. [7, 8]. Считается, что ангиотензин II играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, не связанных с его влияни-

ем на АД. Несколько исследований на животных показали, что он вызывает гипертрофию сердца даже при отсутствии повышенного АД [11]. Ангиотензин II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. Прямое влияние ангиотензина II на β -клетки поджелудочной железы может привести к потере их функции. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2. Его влияние на печень проявляется в увеличении печеночного производства глюкозы и разных цитокинов. Кроме того, ангиотензин II, вызывая увеличение сосудистого сопротивления, уменьшает поставку глюкозы и инсулина к скелетной мышце и способствует изменениям в скелетной мышце, включая ее гипертрофию, снижение перфузии.

Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента лишь частично блокирует образование ангиотензина II, который активирует два типа рецепторов – 1 и 2-го типов. Ангиотензиновые рецепторы 1-го типа (ATP_1) в большом количестве присутствуют в сосудах, головном мозге, сердце, почках, надпочечниках и нервах, тогда как число ATP_2 после рождения заметно снижается, у взрослых они только в небольших количествах присутствуют в почках, надпочечниках, сердце, головном мозге, матке и яичниках [8]. Активация ATP_1 увеличивает содержание инозит трифосфата и разных метаболитов арахидоновой кислоты и одновременно снижает уровень циклического аденозинмонофосфата, что сопровождается генерализованной вазоконстрикцией, увеличением содержания альдостерона, возрастанием реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона и пролиферацией гладкомышечных клеток в артериях [7, 8]. Ангиотензин II также облегчает выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и нервных окончаний, вызывающих гиперчувствительность симпатической нервной системы [9, 10]. Таким образом, блокирование ATP_1 вызывает снижение как пред-, так и постнагрузки на сердце [7].

Функция ATP_2 до конца остается неясной, но их стимуляция может замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток, дифференцировку, апоптоз клеток и вызывать вазодилатацию [12]. Исследования на животных показали, что стимуляция ATP_2 улучшает сердечную функцию, предотвращает развитие гипертрофии и фиброза миокарда, усиливает натрийурез и снижает давление в клубочках почек [13]. БРА могут блокировать активность ангиотензина II на ATP_1 независимо от того, был ли он создан под влиянием фермента, превращающего ангиотензин, или других ферментов, таких как сердечная химаза, в свою очередь, ангиотензин II, перераспределяясь на ATP_2 , вызывает позитивные гемодинамические и метаболические эффекты.

Преимущества блокаторов РААС у пациентов с метаболическими нарушениями и СД обусловлены особенностями развития АГ у этой категории пациентов. Основным звеном патогенеза АГ у пациентов с метаболическими нарушениями служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия (ГИ). ГИ, действуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы и РААС. Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму [14].

Сравнение сердечно-сосудистых исходов при приеме разных антигипертензивных препаратов, специально разработанных для пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД, проводилось лишь в небольшом числе исследований [15–17]. Тем не менее в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что блокада РААС путем назначения ИАПФ или БРА имеет особое

значение вследствие влияния на ключевые звенья патогенеза АГ у этой категории пациентов [18, 19]. Представители данных групп лекарственных средств помимо того что снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, проявляя выраженные органопротективные свойства, и уменьшают активность симпатической нервной системы, метаболически нейтральны. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», указывающие на то, что ИАПФ и БРА способны повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать углеводный обмен [20].

В исследовании TRANSCEND у пациентов с непереносимостью ИАПФ и предшествующей историей сердечно-сосудистых заболеваний или СД без сердечной недостаточности оценивали число сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) на фоне терапии телмисартаном или плацебо, добавленных к стандартной терапии (исключая терапию блокаторами РААС). После 56 мес наблюдения телмисартан привел к меньшему числу сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (15,7% против 17,0% соответственно), но результат не был статистически значимым, отношение шансов (ОШ) составило 0,92 (95% ДИ, 0,81–1,05), $p=0,216$ [21].

Положительное влияние БРА на почечные исходы у пациентов с СД было показано в исследовании IRMA, по предположению исследователей снижение внутриклубочкового давления посредством блокады РААС должно предотвратить развитие фиброза клубочков почек и отсрочить возникновение протеинурии. Среди пациентов с АГ, СД типа 2 и микроальбуминурией, получавших ирбесартан, было значительно меньше участников с макроальбуминурией, возникшей в течение 1 года по сравнению с плацебо с ОШ 0,30 для ирбесартана 300 мг/сут (95% ДИ, 0,14–0,61), $p<0,001$, и 0,61 для ирбесартана 150 мг/сут (95% ДИ 0,34–1,08), $p=0,08$ [22].

Исследование MARVAL оценивало возможности валсартана и амлодипина в замедлении прогрессирования микроальбуминурии у пациентов с СД типа 2. Терапия обоими препаратами позволила достичь АД $\leq 135/85$ мм рт. ст. Показатель экскреции альбумина с мочой у пациентов на терапии валсартаном 80 мг/сут составлял 56% от исходного уровня по сравнению с 92% от исходного уровня на амлодипине 5 мг/сут ($p<0,001$). Кроме того, статистически значимо больше пациентов на момент окончания исследования имели нормоальбуминурию на терапии валсартаном по сравнению с амлодипином (29,9% против 14,5% соответственно, $p<0,001$) [23].

Одним из основных преимуществ БРА является их переносимость, сравнимая с плацебо, по которой они превосходят ИАПФ. ИАПФ повышают риск кашля в 2–3 раза по сравнению с плацебо и могут вызвать до 0,1–0,2% ангиодистрофии, которая может угрожать жизни в еще меньшем числе случаев [25]. В метаанализе, включающем 11 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих переносимость БРА, ИАПФ, диуретиков и плацебо, риск кашля при приеме БРА был сопоставим с плацебо, относительный риск (ОР) составил 1,01 (95% ДИ 0,74–1,39) [26]. Среди пациентов с непереносимостью ИАПФ, получающих БРА, ангиодистрофия была редким явлением с частотой 0,12% против 0,07% в группе плацебо (ОР 1,62, 95% ДИ 0,17–15,79). БРА продемонстрировали лучшую переносимость среди всех классов антигипертензивных препаратов с наименьшим числом отказов от лечения, особенно у пациентов с непереносимостью ИАПФ.

На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов не так давно появился новый БРА – азилсартана медоксомил (Эдарби®). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизует в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II [27]. Азилсартан более прочно связывается с ATP_1 (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более

медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [27]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

Сравнение АГЭ и переносимости азилсартана медоксомила с ИАПФ рамиприлом у 884 больных АГ 1 и 2-й степени проводили в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед в параллельных группах [28]. Через 2 нед пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали по группам с применением следующих схем лечения: азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 40 мг через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 80 мг через 2 нед; рамиприл 2,5 мг с повышением дозы до 10 мг через 2 нед. Первичным показателем АГЭ было изменение клинического систолического АД (САД) в положении сидя, на плато активности препарата, через 24 нед. Основным вторичным показателем эффективности было изменение клинического диастолического АД (ДАД) в положении сидя, на плато активности препарата, через 24 нед. Другие вторичные конечные точки включали: изменение средних 24-часовых уровней САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) через 24 нед, и число лиц, ответивших на лечение, в соответствии с критериями по САД, ДАД и САД/ДАД (ответ определяли как клиническое САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 20 мм рт. ст. и более от исходного значения; клиническое ДАД < 90 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 10 мм рт. ст. и более от исходного значения; а также соответствии обоим критериям – по САД и ДАД). Конечные точки для оценки безопасности включали регистрацию нежелательных явлений и оценку результатов лабораторных исследований. Демографические характеристики пациентов были похожими в группах лечения, при этом у пациентов были одинаковыми средний возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и распределение на этнические группы. Исходные уровни клинического САД и ДАД также были в целом похожими в трех группах лечения. По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомил в обеих дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимальной разрешенной дозе ($p < 0,001$). Различия между азилсартана медоксомилом и рамиприлом составили: 9,03 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг. В группе азилсартана медоксомила было достоверно больше пациентов, ответивших на лечение, чем в группе рамиприла. Число пациентов, ответивших на лечение в виде снижения клинического САД до уровня 140 мм рт. ст. и менее и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня, составило в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг (59,8 и 57,4% соответственно), по сравнению с 39% в группе рамиприла ($p < 0,001$); в виде снижения клинического ДАД до уровня менее 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД > 10 мм рт. ст. от исходного уровня – в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 75,6 и 74,4% соответственно, по сравнению с 54,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$); одновременно по критериям САД и ДАД – в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 54,0 и 53,6% соответственно, по сравнению с 33,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, где в параллельных группах сравнивали АГЭ и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном в максимальной разрешенной дозе у 984 пациентов с первичной АГ [29]. Пациенты, подходившие для включения, прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Пациентов рандомизирова-

ли в следующие группы: азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед; валсартан 80 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед; олмесартан 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг через 2 нед. Для включения подходили пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие первичную АГ. Снижения клинического САД до уровня менее 140 мм рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% в группе валсартана 320 мг ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно) и 49% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Снижения ДАД до уровня менее 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% пациентов в группе валсартана ($p = 0,041$ и $p = 0,015$ соответственно) и 66% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%, $p = 0,018$) и 80 мг (53%, $p < 0,001$) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана (44,5%, $p = 0,03$).

В этом же исследовании был проведен субанализ АГЭ азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2). Предиабет определялся как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 5,7% и более и менее 6,5%, критерием СД типа 2 служил уровень HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД типа 2, 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 типа 2 – 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 типа 2.

Известно, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто отсутствует или является недостаточным снижение АД в ночные часы. Так, по данным работ, проведенных в Институте клинической кардиологии им А.Л.Мясникова, доля так называемых нон-дипперов среди пациентов с МС уже при 1-й степени АГ составляла 45% против 24% среди больных АГ без метаболических нарушений, а при 3-й степени АГ число нон-дипперов среди больных АГ с МС было равным 84%, тогда как среди больных АГ без МС – 56% [30].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность азилсартана медоксомила и кандесартана в контроле АД у пациентов с АГ 1–2-й степени [31]. Отдельно анализировали влияние препаратов на суточный ритм АД у пациентов из группы дипперов и нон-дипперов. Дипперами считались пациенты, у которых снижение САД ночью составило 10% и более от исходного. В анализ вошли данные 548 пациентов, из которых 273 получали азилсартана медоксомил в дозе 20–40 мг, 275 – кандесартан в дозе 8–12 мг. Результаты исследования показали, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) как на фоне лечения азилсартана медоксомилом, так и на фоне лечения кандесартаном, однако на терапии азилсартана медоксомилом АД снижалось значительно ($p = 0,02$).

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомил действует как частичный агонист PPAR- γ -рецепторов.

С целью изучения антигипертензивной эффективности нового БРА азилсартана медоксомила (Эдарби®), его влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями было инициировано исследование.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. АГ 1–2-й степени.
3. Наличие абдоминального ожирения и/или нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) и/или липидного обмена (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, триглицеридов или снижение холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП) и/или гиперуриемии.

Критерии исключения:

1. Злокачественная и рефрактерная АГ.
2. АГ эндокринного генеза, реноваскулярная АГ.
3. СД.
4. Ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность в анамнезе.
5. Непереносимость лекарственных препаратов, включенных в исследование.
6. Тяжелая недостаточность функции печени.
7. Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
8. Беременность и кормление грудью.
9. Онкологические заболевания.
10. Участие в других программах.

Дизайн исследования

Данное исследование представляло собой открытое исследование в параллельных группах пациентов с АГ 1–2-й степени и МС. Исследование состояло из трех фаз: вводной (1 нед), 4-недельной фазы подбора (титрования) дозы препарата и 20-недельной фазы активного лечения и наблюдения. Продолжительность исследования, таким образом, составила 24 нед.

На 1-м визите всем пациентам проводилось измерение АД и необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения.

Через 1 нед (на 2-м визите) у всех пациентов, включенных в исследование, проводились оценка клинического состояния и контроль АД (методом СМАД). У пациентов, включенных в исследование, осуществлялся забор крови для определения уровня общего ХС (ОХС), триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, проводились пероральный глюкозотолерантный тест, эхокардиография для определения исходной массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), оценивалась жесткость сосудистой стенки путем определения скорости пульсовой волны (каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны – СПВ_{кф}) методом апplanationной тонометрии.

На старте лечения всем пациентам, включенным в исследование, назначался азилсартана медоксомил (Эдарби®) в дозе 40 мг.

В течение 4 нед проводилось титрование дозы препарата с самоконтролем АД. Титрование заканчивалось до 3-го визита, т.е. к моменту обследования больные находились на «стабильной» терапии не менее 7 дней.

Через 4 нед (на 4-м визите) всем пациентам проводилась оценка клинического состояния и контроль АД.

Общая продолжительность участия каждого пациента на активном этапе исследования составила около 20 нед. После завершения всеми пациентами фазы активного лечения проводился анализ АГЭ (СМАД), переносимости терапии (опрос) азилсартана медоксомилом у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями. Проводилась оценка влияния препарата на метаболические показатели (тощаковая, постпрандиальная гликемия, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды – биохимический анализ крови) и состояние органов-мишеней (индекс ММЛЖ – ИММЛЖ, СПВ_{кф}).

Методы исследования

Использовались следующие методы исследования: антропометрические, окружность талии (показатель абдоминального ожирения) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, возведенный в квадрат. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы лаборатории ФГБУ «НМИЦ кардиологии», которые пользовались стандартизованными нормативами лабораторных показателей и стандартными методами. Показатели – ХС, триглицериды, глюкозу, калий, натрий – определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. Регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

Критерием диагностики гипергликемии натощак был уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более; нарушение толерантности к углеводам диагностировали при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее; диагноз СД устанавливался при значениях глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более при повторных измерениях, если глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия) регистрировалась на уровне 11,1 ммоль/л и выше, либо при случайном определении гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи 11,1 ммоль/л и выше.

Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили через 30 мин днем и в ночное время с оценкой показателей среднесуточных значений САД и ДАД, индекса времени, суточного индекса вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток. Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе новых методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Эхокардиография выполнялась на приборе SystemFive (GE, США). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. ММЛЖ рассчитывалась в двумерном режиме по формуле «площадь–длина».

ИММЛЖ определяли с использованием модифицированной формулы:

$$\text{для мужчин ППТ идеал} = 0,197 \times \text{рост} + 0,95$$

$$\text{для женщин ППТ идеал} = 0,216 \times \text{рост} + 0,83,$$

где ППТ – площадь поверхности тела.

Гипертрофия ЛЖ диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на ППТ более 102 г/м² для мужчин и более 88 г/м² для женщин, рекомендации ASE (American Society of Echocardiography, 2005). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали методом тканевой миокардиальной доплерографии, анализ показателей которой включал измерение пиковых скоростей митрального потока: Em, Am, отношение Em/Am от фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Критериями диастолической дисфункции считали Em<8 см/с, Em/Am<1.

У всех пациентов изучалась жесткость магистральных сосудов посредством оценки СПВ. СПВ измерялась классическим «каротидно-феморальным» методом (СПВ_{кф}). Стандартная

сфигмография выполнялась на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия) по описанной ранее методике [32]. Данные о сонно-бедренной СПВ передавались в e-CoreLab через веб-портал.

Критериями МС, согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии 2013 г., являлись: основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения – объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин; дополнительные критерии: АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (1,7 ммоль/л и более), снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин; менее 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и 2 из дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [14].

При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

Таким образом, в исследование были включены 32 пациента (средний возраст $47,32 \pm 8,4$ года), 19 (59%) мужчин и 13 (41%) женщин с АГ 1–2-й степени и МС. Исходно клиническое САД и ДАД составило $151,56 \pm 7,16$ и $86,52 \pm 5,9$ мм рт. ст. соответственно. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, ИМТ составлял $35,67 \pm 8,44$ кг/м², объем талии – $103,68 \pm 14,89$ см (см. таблицу). Все пациенты имели те или иные факторы риска: табакокурение – 36%, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний – 84%, гиперлипидемию – 64%, гипергликемию натощак – 44%, нарушение толерантности к углеводам – 22%. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии ЛЖ встречалось у 27% больных, поражения брахиоцефальных сосудов – у 64%.

До начала исследования 30,2% пациентов уже принимали антигипертензивную терапию, в основном блокаторы РААС, однако целевой уровень достигнут не был, и 69,8% пациентов никогда регулярно не лечились. Все включенные в исследование пациенты не принимали ни статины, ни сахароснижающие препараты. На протяжении всего исследования дозы сопутствующей терапии не менялись.

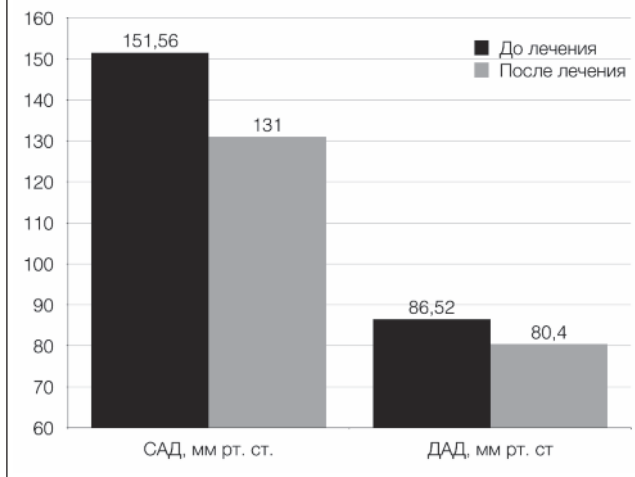
К окончанию исследования 75% пациентов принимали 40 мг Эдарби®, 25% – 80 мг. К 4-й неделе лечения целевого уровня АД, как САД, так и ДАД, достигли 82%, не достигшие целевого уровня из исследования исключались. Кроме того, целевого уровня только САД достигли еще 8,2% и только ДАД – 4,9% пациентов. В среднем САД снизилось с $151,56 \pm 7,16$ до $131 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и ДАД с $86,52 \pm 5,9$ до $80,4 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$); рис. 1. Частота сердечных сокращений значимо не изменилась. На фоне терапии азилсартана медоксомилом произошло снижение индекса времени как САД, так и ДАД до нормальных значений – с $60,65 \pm 30,5$ до $27,28 \pm 24,8\%$ ($p < 0,001$) и с $59,56 \pm 30,1$ до $35,65 \pm 28,46\%$ ($p < 0,01$) соответственно, что свидетельствует о высокой АГЭ препарата.

На фоне терапии азилсартана медоксомилом уровень глюкозы, измеренной натощак, до и после терапии существенно не менялся и составил $4,79 \pm 0,53$ и $4,82 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно. Постприанальный же уровень глюкозы снизился статистически значимо и составил до лечения $6,31 \pm 1,6$, после – $5,22 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,05$); рис. 2.

Показатели липидного обмена у больных АГ с МС на фоне приема азилсартана медоксомила существенно не изменились, за исключением уровня триглицеридов в сыворотке крови. Уровень ОХС до лечения составил $5,66 \pm 1,02$, после – $5,12 \pm 0,67$ ммоль/л, ХС ЛПВП до лечения – $1,29 \pm 0,3$, после –

Общая характеристика включенных в исследование пациентов	
Всего больных, n	32
Мужчин, n (%)	19 (59)
Женщин, n (%)	13 (41)
Возраст, лет	$47,32 \pm 8,4$
Длительность АГ, годы	$3,1 \pm 1,5$
Объем талии, см	$103,68 \pm 14,89$
ИМТ, кг/м ²	$35,67 \pm 8,44$
САД, мм рт. ст.	$151,56 \pm 7,16$
ДАД, мм рт. ст.	$86,52 \pm 5,9$
ОХС, ммоль/л	$5,66 \pm 1,02$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,9$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,3$
Триглицериды, ммоль/л	$2,22 \pm 1,3$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,38 \pm 0,72$

Рис. 1. Динамика среднесуточных показателей АД на фоне 24 нед терапии препаратом Эдарби®.



$1,37 \pm 0,35$ ммоль/л, ХС ЛПНП до лечения – $3,44 \pm 0,9$, после – $2,92 \pm 0,8$ ммоль/л и триглицеридов – $2,22 \pm 1,3$ и $1,47 \pm 0,58$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$); см. рис. 2.

Масса тела пациентов на фоне терапии азилсартана медоксомилом снизилась с $90,4 \pm 18,3$ до $89,7 \pm 15,6$ кг, однако эти изменения были статистически незначимыми. ИМТ и объем талии также достоверно не менялись.

Одной из важных задач исследования была оценка влияния азилсартана медоксомила на состояние органов-мишеней. На фоне лечения АГ препаратом Эдарби® достоверных изменений ИММЛЖ не зарегистрировано, при этом надо отметить, что больше 1/2 включенных в исследование пациентов исходно не имели признаков гипертрофии ЛЖ. Однако при оценке диастолической функции ЛЖ методом тканевой миокардиальной доплерографии отмечалось достоверное улучшение исходно нарушенных исследуемых параметров. Так $Em_{sept.}$ от кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки повысилась с $7,8 \pm 1,7$ до $9,1 \pm 1,26$ см/с ($p < 0,05$), соотношение пиков $Em/Am_{sept.}$ также повысилось с $1,01 \pm 0,61$ до $1,33 \pm 0,22$ см/с ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение показателя $Em_{lat.}$ от кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ с $8,7 \pm 1,48$ до $10,3 \pm 1,74$ см/с ($p < 0,05$), соотношение пиков $Em/Am_{lat.}$ повысилось с $0,98 \pm 0,55$ до $1,01 \pm 0,36$ см/с, но не достигло статистической достоверности (рис. 3).

Рис. 2. Динамика метаболических показателей и СПВ на фоне 24 нед терапии препаратом Эдарби®.

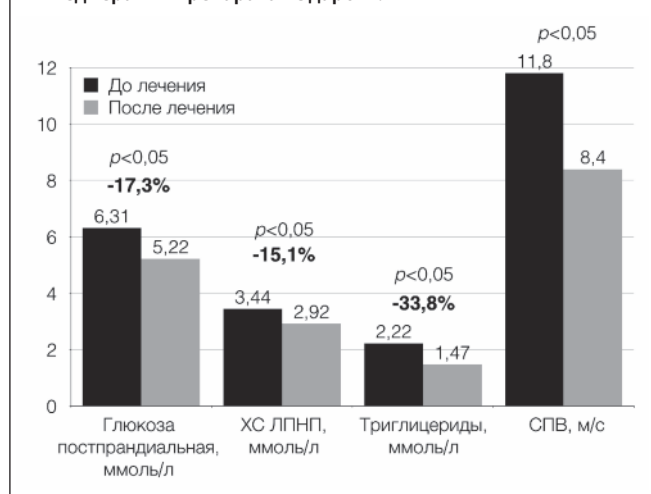
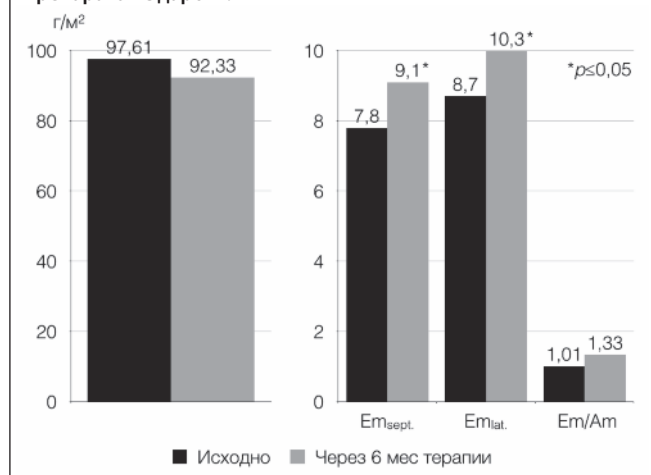


Рис. 3. Динамика ИММЛЖ и параметров, отражающих диастолическую функцию ЛЖ, на фоне 24 нед терапии препаратом Эдарби®.



Уменьшение ригидности артерий на фоне терапии нашло отражение в уменьшении СПВ_{кф}, которая исходно была выше нормальных значений и снизилась статистически значимо с $11,8 \pm 3,1$ до $8,4 \pm 1,9$ м/с ($p < 0,05$), т.е. до нормальных значений.

На фоне применения Эдарби® не отмечалось существенной динамики показателей креатинина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Абсолютное большинство больных отметили отличную переносимость препарата, на 9 баллов по 10-балльной шкале, и отсутствие нежелательных явлений при его назначении.

Обсуждение

Проведенные ранее исследования показали, что азилсартан превосходит другие БРА по антигипертензивному эффекту в течение 24 ч. Это можно объяснить очень высокой аффинностью к АТР₁, высоким временем полудиссоциации с этими рецепторами и обратным агонизмом, характеризующимся связыванием с неактивными АТР₁ клеток, которые могли активизироваться в случае избыточной концентрации ангиотензина II, что особенно актуально у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Устранение негативного влияния ангиотензина II на состояние органов-мишеней и метаболический обмен вследствие продолжительной и интенсивной блокады АТР₁ объясняет положительное влияние азилсартана на концентрацию липидов, глюкозный профиль и диастолическую функцию ЛЖ, что и было показано в данном исследовании [33]. В данном исследовании также была продемонстрирована высокая частота достижения целевых цифр АД (82%) у пациентов с АГ и дополнительными метаболическими факторами риска, часто имеющими истинную рефрактерность к проводимой антигипертензивной терапии. Высокую АГЭ препарата также можно объяснить высоким сродством к АТР₁, что сопровождается выраженным и стабильным антигипертензивным действием препарата.

Результаты исследования показали, что Эдарби® обладает дополнительными свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, независимо от антигипертензивного действия. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, благодаря частичному взаимодействию с PPAR-γ-рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада РААС с одновременной стимуляцией PPAR-γ-рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов.

Заключение

Таким образом, препарат Эдарби® показал себя как эффективное антигипертензивное средство у 82% пациентов с АГ 1–2-й степени и МС в режиме монотерапии. Нормализация показателей суточного профиля АД на фоне терапии Эдарби® сопровождалась значимым улучшением диастолической функции миокарда ЛЖ, что свидетельствует о его высоких органопротективных свойствах. Применение этого препарата сопровождалось хорошим ангиопротективным эффектом, уже в первые 6 мес лечения снижалась жесткость магистральных артерий. Высокие антигипертензивные и органопротективные свойства Эдарби® наряду с дополнительным положительным влиянием на метаболические параметры делают его препаратом выбора у пациентов с АГ, метаболическими нарушениями и СД типа 2.

Литература/References

1. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). National Center for Health Statistics, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD: 2014. Downloaded from <http://www.cdc.gov/nchs/data/ahus/ahus13.pdf#064>.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
3. James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507–20.
4. White WB et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16: 14–26.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 5–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
7. Brenner GM, Stevens CW. Pharmacology. 4. Philadelphia: Pennsylvania. Saunders, 2013.
8. Appel GB, Appel AS. Angiotensin II Receptor Antagonists: Role in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renoprotection. Prog Cardiovasc Dis 2004; 47: 105–15.
9. 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.
10. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
11. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 87 (8A): 3C–9C.
12. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. Circulation 2001; 103: 904–12.
13. 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: e60–7.
14. Жернакова Ю.В., Недогода С.В., Чазова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестн. 2014; 1: 4–57. / Zernakova Iu.V., Nedogoda S.V., Chazova Yu.V. et al. Recommendations for the management of patients with metabolic disorders. Kardiologicheskii vestn. 2014; 1: 4–57.

- da S.V., Chazova Iu.V. i dr. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; 1: 4–57. [in Russian]
15. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
 16. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
 17. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–652.
 18. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–6.
 19. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–75.
 20. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Zhernakova Iu.V. Klinicheskaia kharakteristika razlichnykh variantov techeniia metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliianiia antigipertenzivnoi terapii na uroven' arterial'nogo davleniia, soistoianie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Diss. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
 21. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
 22. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
 23. Viberti G, Wheelton NM Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
 24. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
 25. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
 26. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 263–77.
 27. Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
 28. Bönner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartanmedoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283
 29. White WB 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: 413–20.
 30. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Sharipova G.M. Osobennosti porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v zavisimosti ot nalichii i otsutstviia metabolicheskogo sindroma. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
 31. Rakugi H et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
 32. Chen CH, Nevo E, Fetis B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95 (7): 1827–36.
 33. Dargad RR et al. Azilsartan: novel angiotensin receptor blocker. *Journal of the Association of Physicians of India* 2016; 64: 96–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

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

Блинова Наталия Владимировна – лаб.-исследователь отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»