

[Обзор]

Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном у больных сахарным диабетом

Ю.В. Жернакова^{1,2}, И.Е. Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ juli001@mail.ru

Аннотация

Все последние международные и национальные рекомендации, регламентирующие лечение больных артериальной гипертензией, предлагают унифицированный подход к назначению антигипертензивной терапии. Абсолютному большинству пациентов, к которым относятся и больные сахарным диабетом, показаны комбинированные лекарственные средства. В качестве препаратов первого ряда рекомендуются средства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов или диуретики. Требования, предъявляемые к диуретикам для применения у этой категории пациентов, особенно жесткие. При необходимости использования у больных сахарным диабетом в составе антигипертензивной терапии мочегонного предпочтительно отдаваться тиазидоподобным диуретикам. Всем этим требованиям соответствует комбинированный препарат Эдарби® Кло, представляющий собой фиксированную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и тиазидоподобного диуретика хлорталидона. Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом Эдарби® Кло оказывает положительное влияние на метаболические показатели, параметры воспаления и предотвращает поражение органов-мишеней, что позволяет рекомендовать его как средство выбора у данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, комбинированные препараты, органы-мишени.

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном у больных сахарным диабетом. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 68–73. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200556

Efficacy and safety of using a fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in patients with diabetes mellitus

[Review]

Juliya V. Zhernakova^{1,2}, Irina E. Chazova¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova J.V., Chazova I.E. Efficacy and safety of using a fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in patients with diabetes mellitus. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 68–73.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200556

Abstract

All recent international and national guidelines for the treatment of patients with arterial hypertension offer a unified approach to the prescription of antihypertensive therapy. The vast majority of patients, including those with diabetes mellitus, require combined drugs. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers, calcium channel blockers or diuretics are recommended as first-line therapy. The requirements for diuretics which can be used in this category of patients are especially strong. If patients with diabetes mellitus need diuretics as part of their antihypertensive therapy, thiazide-like diuretics should be preferred. Edarbi® Clo, which is a fixed-dose combination of angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil and thiazide-like diuretic chlorthalidone met all these requirements. Along with its strong antihypertensive effect, Edarbi® Clo has a beneficial effect on metabolism parameters, inflammation parameters and prevents damage to target organs, which makes it possible to recommend it as a drug of choice in this category of patients.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, combined drugs, target organs.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России чрезвычайно высока, об этом свидетельствуют данные исследования ЭССЕ-РФ. В настоящий момент число лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) в нашей стране составляет около 44%. Вместе с этим доля больных, эффективно контролируемых АД (достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. среди всех лиц с АГ), крайне мала – около 25% [1]. Необходимость назначения антигипертензивной терапии (АГТ) подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Метаанализ РКИ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. или снижение диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. связано со значительным снижением всех основных случаев сердечно-сосудистых заболеваний на ~20%, смертности от всех причин – на 10–15%, инсульта – на ~35%, коронарных событий – на ~20% и сердечной недостаточности (СН) – на ~40% [2, 3]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) достижение и поддержание оптималь-

ного контроля АД предотвращают развитие макро- и микроваскулярных осложнений, при этом достижение целевых уровней АД у пациентов с СД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [4].

Однако течение АГ у больных СД отличается большей, чем в общей популяции, рефрактерностью к проводимой АГТ и более ранним поражением органов-мишеней, что обуславливает необходимость использования многокомпонентной АГТ, в том числе диуретиков. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы – РАС (либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, либо блокатор рецепторов ангиотензина – БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) и/или с диуретиком. В лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями и СД основное место принадлежит блокаторам РАС – ввиду их положительного влияния на активность симпатической системы и РАС, стимулируемых системной гиперинсулинемией. Высокая антигипертензивная эффективность и выраженные

органопротективные свойства делают их препаратами выбора у данной категории больных.

Преимущества блокаторов РАС перед другими классами антигипертензивных препаратов (АГП) у больных СД были продемонстрированы в одном из недавних метаанализов, включавшем данные 72 РКИ с участием 260 210 пациентов [4]. Поскольку группы, основанные на изучении влияния отдельных классов АГП, были часто небольшими и не все РКИ исследовали основные сердечно-сосудистые исходы, метаанализ включал комбинированные конечные точки (сочетание инсульта и ишемической болезни сердца – ИБС или сочетание инсульта, ИБС и СН, в зависимости от доступности данных) и общую смертность. Результаты сравнения отдельных классов АГП с другими классами подтвердили ранее полученные результаты как у больных СД, так и без него, при условии одинакового снижения АД [4]. Это выразилось в большей эффективности мочегонных средств в предотвращении риска СН, меньшей эффективности β -адреноблокаторов в предотвращении инсульта, большей эффективности БКК в предотвращении инсульта и меньшей – в предотвращении СН [4]. Однако блокаторы РАС у больных СД более эффективно снижали риск ИБС и главных сердечно-сосудистых событий (сочетание инсульта, ИБС и СН) у больных СД ($p=0,016$ и $p=0,087$ соответственно), а также смертности от всех причин ($p=0,06$). БРА показали тенденцию к большей эффективности в предотвращении СН в присутствии СД ($p=0,085$).

Ограниченное число РКИ может быть отнесено к числу исследований, отвечающих требованиям прямого сравнения влияния отдельных классов АГП на почечные исходы, в частности предотвращение терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от наличия СД. Отвечающий всем требованиям метаанализ был посвящен сравнению эффективности блокаторов РАС с другими классами АГП и включал данные 22 316 пациентов с СД и 22 465 пациентов без диабета. Среди пациентов с СД, получающих блокатор РАС (ИААПФ или БРА), было зарегистрировано 205 случаев терминальной ХБП и 372 случая – среди пациентов с диабетом, не получающих блокатор РАС (относительный риск – ОР 0,91, 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–1,25). Среди пациентов без СД было 244 случая и 382 случая соответственно на терапии блокаторами РАС и без нее (ОР 1,20, 95% ДИ 0,91–1,60). Различия между коэффициентами ОР не достигли статистической значимости, однако тенденция очевидна ($p=0,17$) [5, 6].

Таким образом, преимущество блокаторов РАС у больных СД помимо высокой антигипертензивной эффективности, по-видимому, обусловлено их возможностью влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину, снижать скорость образования лептина, триглицеридов и выработку различных цитокинов. Кроме того, экспериментально показано, что блокада ангиотензина II может снижать скорость перехода преадипоцитов в адипоциты, уменьшать печеночное производство глюкозы и повреждение поджелудочной железы и почек.

Возрастающее значение комбинированной терапии связано как с ее высокой антигипертензивной эффективностью, так и с выраженными органопротективными свойствами. Комбинированная терапия неизменно более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже комбинированная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [7]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование РАС, вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [8]. Метаанализ более 40 исследований показал [9], что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Высокие органопротективные свойства комбинированной терапии могут быть объяснены воздействием нескольких молекул на противоположные звенья патогенеза АГ. Наконец, было показано, что комбинации двух препаратов в

качестве начальной терапии хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с гипертонической болезнью 1-й степени [10], неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются нечастыми [11].

Необходимость назначения комбинированной терапии обусловлена не только ее высокими антигипертензивными и органопротективными свойствами, но и большей безопасностью. Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования лекарственных средств. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого.

Использование комбинации блокаторов РАС и диуретиков является наиболее популярным и патогенетически обоснованным для лечения больных АГ. Антигипертензивное действие блокаторов РАС основано в первую очередь на уменьшении влияния ангиотензина II на все органы и ткани. Вместе с тем антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанной с активацией РАС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ или БРА. Совместное применение блокаторов РАС и диуретиков, с одной стороны, способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом, что иногда критически важно для достижения целевого уровня АД у больных с ожирением и СД, с другой – предотвращает развитие гипокалиемии за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов. Кроме того, блокаторы РАС, особенно сартаны, способны нивелировать негативные метаболические эффекты мочегонных препаратов, что крайне важно у больных с метаболическим синдромом и СД. Применение диуретиков, особенно тиазидных, сопряжено с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что сопровождается повышением уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое заметно уменьшается при совместном применении с БРА, противодействующим неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов. Еще более привлекательным в плане безопасности представляется использование тиазидоподобных диуретиков. В настоящий момент в нашей стране в составе фиксированных комбинаций (ФК) используется два тиазидоподобных диуретика: индапамид и хлорталидон.

Отдельного внимания заслуживает хлорталидон, который применяется в клинической практике с 1959 г. и показал свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик I поколения из группы производных фталимидина, механизм его действия заключается в подавлении реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, что увеличивает выведение Na^+ , Cl^- и воды. Хлорталидон также выводит из организма ионы K^+ , Mg^{2+} , HCO_3^- , уменьшает выведение ионов Ca^{2+} и мочевой кислоты.

Особенности химической структуры хлорталидона определяют большую продолжительность его диуретического и антигипертензивного эффекта в сравнении с классическим представителем тиазидных диуретиков гидрохлоротиазидом (ГХТ). Средняя длительность действия ГХТ составляет 6–18 ч, в то время как у хлорталидона она составляет 40 ч и, по некоторым данным, может достигать 72 ч [12].

Главными недостатками диуретиков традиционно считают их негативные метаболические эффекты: гипокалиемию, гипергликемию (возможно, связана с гипокалиемией), гиперурикемию и гиперкальциемию [13].

В одном из метаанализов было проанализировано 60 РКИ, в которых оценивали дозозависимую эффективность снижения АД 6 различными тиазидными и тиазидоподобными диуретиками у 11 282 участников, лечившихся в среднем в течение

ние 8 нед [13]. Средний возраст участников составлял 55 лет, а исходное АД – 158/99 мм рт. ст. Качественные данные об эффективности снижения АД были доступны для ГХТ, хлорталидона и индапамида. В 33 исследованиях с исходным АД 155/100 мм рт. ст. ГХТ снижал АД на 4, 6, 8 и 11 мм рт. ст. в дозировке 6,25, 12,5, 25 и 50 мг в день соответственно. Прямое сравнение доз не показало доказательств дозозависимости для любого другого включенного в анализ диуретика: бендрофлуметиазид, хлорталидон, циклопентиазид, метолазон или индапамид. В 7 исследованиях с исходным АД 163/88 мм рт. ст. хлорталидон в дозе 12,5–75 мг в день снижал среднее АД по сравнению с плацебо на 12 мм рт. ст. В 10 исследованиях с исходным АД 161/98 мм рт. ст. индапамид в дозе 1–5 мг в день снижал АД на 9 мм рт. ст. Максимальный эффект снижения АД для различных тиазидов был оценен как сходный. В целом тиазиды снижали АД в среднем на 9 мм рт. ст. Тиазиды как класс в большей степени влияют на САД, чем на ДАД, поэтому снижают пульсовое АД больше, чем при применении ИАПФ, БРА и неселективных β -адреноблокаторов. Что касается метаболических эффектов, все тиазиды снижали калий, повышали уровень мочевой кислоты, общий холестерин и триглицериды в дозозависимой манере. Учитывая отсутствие дозозависимости в отношении влияния на уровень АД, использование невысоких доз хлорталидона и индапамида может способствовать менее выраженным метаболическим эффектам в отличие от ГХТ. Однако авторы отмечают, что получение качественных сопоставимых данных в отношении влияния на метаболические параметры для разных диуретиков затруднено.

В этой связи необходимо обратить особое внимание на эффективность и безопасность хлорталидона у пациентов с СД и гипергликемией, участвовавших в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – одном из крупнейших исследований, посвященных лечению пациентов с АГ [14]. Это двойное слепое РКИ проводилось с 1994 по 2002 г. в 623 клиниках Северной Америки и охватило 42 418 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Критериями включения являлись возраст 55 лет и старше, а также наличие одного из факторов риска заболевания сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии, СД 2-го типа, курение, низкие уровни липопротеидов высокой плотности (менее 35 мг/дл или 0,91 ммоль/л), наличие других подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Средний возраст обследованных был 67 лет, протокол исследования завершили 33 357 пациентов, средняя длительность наблюдения составила 4,9 года. Из исследования исключались пациенты с клиническими проявлениями хронической СН или с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%). Пациенты были рандомизированы в группы приема хлорталидона ($n=15\,255$, титрование дозы с 12,5 до 25 мг/сут), амлодипина ($n=9\,048$, титрование дозы с 2,5 до 10 мг/сут), лизиноприла ($n=9\,054$, титрование дозы с 10 до 40 мг/сут) или доксазозина (исследование в этой группе было прекращено досрочно, прежде всего из-за значимого повышения риска развития СН). Первичная конечная точка определялась как комбинация смерти от ИБС и нелетального инфаркта миокарда, вторичная конечная точка включала в себя общую смертность, инсульт, суммарную частоту развития ИБС и общее число заболеваний сердечно-сосудистой системы. Диагноз СД устанавливался на основании анамнестических данных или по уровню гликемии натощак более 7,8 ммоль/л. К пациентам с нарушенной гликемией натощак (НГН) относили лиц без анамнеза СД с уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л. В группу с СД вошел 13 101 пациент, с НГН – 1399 пациентов, с нормогликемией (уровень глюкозы натощак менее 6,1 ммоль/л) 17 012 пациентов. В группах пациентов с СД амлодипин, лизиноприл и хлорталидон не различались по влиянию на частоту развития событий первичной конечной точки, кроме того,

показатель общей смертности также не зависел от принимаемого препарата и типа гликемии, что является гораздо более жестким указанием на безопасность, чем суррогатные биохимические маркеры. Вместе с этим в группе с НГН события первичной конечной точки у пациентов, получавших амлодипин, регистрировались достоверно чаще, чем у принимавших хлорталидон (ОР 1,73, $p=0,02$). Суммарная частота ИБС у пациентов с НГН также была выше в группе амлодипина, чем в группе хлорталидона (ОР 1,37, $p=0,03$). В группе пациентов с нормогликемией хлорталидон реже, чем лизиноприл, вызывал инсульт (ОР 1,31, $p=0,003$) и СН (ОР 1,19, $p=0,03$). У пациентов с СД хлорталидон также реже приводил к развитию СН, чем лизиноприл, хотя различия не достигли критерия достоверности (ОР 1,15, $p=0,06$). В группе амлодипина значительно чаще, чем в группе хлорталидона, развивалась СН как среди пациентов с СД (ОР 1,39, $p=0,001$), так и у лиц с нормогликемией (ОР 1,30, $p=0,001$). Таким образом, в исследовании ALLHAT тиазидоподобный диуретик хлорталидон не уступал ИАПФ и БКК как по антигипертензивной эффективности, так и по влиянию на прогноз у больных АГ. Более того, по влиянию на некоторые исходы хлорталидон оказался лучше амлодипина и лизиноприла – прежде всего это касается снижения риска развития СН [14]. Тот факт, что исследование ALLHAT включало значительное число больных, делает полученные в нем результаты чрезвычайно убедительными.

Исследование SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) также было посвящено эффективности и безопасности хлорталидона у пациентов с изолированной систолической АГ [15]. В исследование были включены 4736 пациентов в возрасте 60 лет и старше с уровнем САД 160–219 мм рт. ст., ДАД <90 мм рт. ст. Пациенты получали хлорталидон в дозе 12,5 мг/сут или плацебо; при недостижении целевого САД дозу препарата увеличивали до 25 мг/сут. Спустя 5 лет среднее САД в группе активного лечения составило 143 мм рт. ст., в группе плацебо – 155 мм рт. ст., ДАД – 68 и 72 мм рт. ст. соответственно. Наиболее важным результатом исследования было значимое снижение риска инсульта у пациентов, получавших хлорталидон (5,2 на 100 пациентов в сравнении с 8,2 на 100 пациентов в группе плацебо, ОР 0,64, $p=0,003$). Суммарное снижение риска инсульта на фоне терапии хлорталидоном составило 36%, в течение 5 лет препарат позволил предотвратить 30 инсультов на каждые 1 тыс. пациентов. Результаты длительного наблюдения за пациентами из исследования SHEP (средняя длительность 14,3 года) показали, что применение хлорталидона позволило значимо снизить сердечно-сосудистую смертность (19,0% в сравнении с 21,7% в группе плацебо, $p=0,0157$) [15]. В исследовании SHEP хлорталидон (12,5–25 мг) был вдвое эффективнее по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом, чем у пациентов без диабета.

Интересно, что СД, развившийся на фоне терапии хлорталидоном, имел лучший прогноз, чем СД, имевшийся еще до начала исследования. Более того, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД, возникшим в ходе исследования, не отличались от аналогичных показателей у пациентов без СД [15], аналогичные данные по диабету были получены и в исследовании ALLHAT. Механизм снижения калийзависимого высвобождения инсулина в ответ на нагрузку глюкозой рассматривается как один из основных механизмов повышения уровня глюкозы на фоне терапии диуретиками. При этом большинство экспертов не отождествляют повышение уровня глюкозы на фоне приема мочегонных с истинным СД, в пользу этого мнения говорят и упомянутые результаты исследований. Незначительное влияние хлорталидона на уровень калия, а в составе ФК с блокатром РАС – полное нивелирование этого эффекта позволяют рекомендовать его для лечения АГ даже у больных СД 2-го типа.

Полученные данные были учтены в клинических рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Great Britain) 2011 г. по лечению пациентов с первичной АГ [16], ACC (American College of Cardiology)/AHA (American

Heart Association) 2017 г. [17]. Авторы рекомендаций подчеркивают, что в тех случаях, когда в схему лечения АГ необходимо включить мочегонный препарат, целесообразно применять хлорталидон, а не тиазидные диуретики (ГХТ или бенд-рофлуметиазид).

В последние годы был создан целый ряд ФК, содержащих в одной таблетке блокатор РАС и диуретик. Препарат Эдарби® Кло является единственным, содержащим комбинацию БРА с хлорталидоном. Использование препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке рекомендуется всем пациентам с АГ, так как уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [18], что убедительно доказали проведенные исследования. Применение ФК в одной таблетке потенциально позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40%. Наличие на рынке ФК с разными дозировками препаратов устраняет их частый недостаток – невозможность увеличить дозу одного препарата независимо от другого.

В одном из рандомизированных двойных слепых исследований проводилось прямое сравнение комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном в одной таблетке и азилсартана медоксомила с ГХТ у больных АГ 2–3-й степени. После 2 нед лечения азилсартаном медоксомилом в дозе 40 мг всем участникам добавляли 12,5 мг диуретика (хлорталидон или ГХТ) в течение 4 нед (до 6-й недели), после чего доза титровалась до 25 мг в течение еще 4 нед (до 10-й недели), если не удавалось достичь результата. Первичной конечной точкой было изменение клинического САД. Целевое АД определялось как клиническое АД <140/90 мм рт. ст. для участников без диабета или ХБП и <130/80 мм рт. ст. для участников с диабетом или ХБП. Средний возраст участников составлял 56,4 года, а среднее исходное клиническое АД – 164/95 мм рт. ст. Анализ первичной конечной точки на 6-й неделе продемонстрировал большее снижение клинического САД для комбинации с хлорталидоном (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с комбинацией с ГХТ (-29,5 мм рт. ст.); $p < 0,001$. Доля участников, достигших целевого клинического АД на 6-й неделе, была выше для комбинации с хлорталидоном по сравнению с комбинацией с ГХТ (64,1% против 45,9%; $p < 0,001$). Прекращение приема лекарств из-за нежелательных явлений статистически значимо не различалось между группами (9,3% против 7,3%, $p = 0,38$), гипокалиемия была редкостью в обеих группах. Таким образом, хлорталидон в сочетании с азилсартаном медоксомилом обеспечивает лучшее снижение АД и более высокую вероятность достижения контроля АД, чем ГХТ в сочетании с азилсартаном медоксомилом без разницы в показателях безопасности [19].

Комбинация диуретиков с блокаторами РАС является одним из основных приемов снижения их негативного влияния на метаболизм. При этом предпочтительнее комбинировать с БРА, имеющими дополнительные преимущества в отношении снижения метаболических рисков за счет двойного механизма действия, включающего селективную модуляцию PPAR γ -рецепторов. В исследовании С.В. Недогоды и соавт. было продемонстрировано, что при переводе пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартан медоксомилом дополнительное снижение САД составило 29, 23 и 9%, ДАД – 19, 20 и 8% ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдались снижение уровня лептина на 14, 9, 16%, высокочувствительного С-реактивного белка – на 21, 22, 11%, интерлейкина-6 – на 6, 29, 14% и повышение уровня адипонектина – на 8, 7, 5% в груп-

пах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном соответственно ($p < 0,05$). Перевод на терапию азилсартаном медоксомилом с терапией другими блокаторами РАС позволил добиться снижения уровня мочевой кислоты (МК) на 5,3% при переводе с лозартана, на 10,5% – с телмисартана и на 16,5% – с валсартана. Таким образом, даже при переходе с терапии телмисартаном, который также обладает двойным механизмом действия, и лозартаном, который традиционно считается препаратом выбора при гиперурикемии, наблюдалось дополнительное улучшение уровня АД, показателей системного воспаления и концентрации МК.

Последние рекомендации по лечению больных АГ [20] включили повышение уровня МК в перечень факторов риска, усугубляющих прогноз. В связи с этим возникает множество вопросов относительно возможности применения АГП, так или иначе влияющих на уровень МК. Надо отметить, что бессимптомное повышение уровня МК не является абсолютным противопоказанием для назначения диуретических препаратов у больных АГ. Вместе с тем достижение целевого уровня АД, особенно у больных СД, имеющих рефрактерность к проводимой АГТ, является краеугольным камнем снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и зачастую невозможно без применения диуретика. В случае сочетанного с неконтролируемой АГ повышения уровня МК необходимо устранить все факторы, которые приводят к увеличению уровня МК (диета, образ жизни), оценить функцию почек, проводить контроль уровня МК в среднем 1 раз в 3 мес, при необходимости рассмотреть вопрос о назначении Милурита (аллопуринол).

Таким образом, несмотря на большой выбор на рынке ФК, включающих блокатор РАС и диуретик, преимущества в отношении как антигипертензивного эффекта, так и метаболической безопасности могут продемонстрировать не многие препараты. Комбинация БРА азилсартана медоксомила с тиазидоподным диуретиком хлорталидоном – одна из немногих. Максимальное среди БРА сродство к рецептору ангиотензина II, длительный период полувыведения и азилсартана медоксомила, и хлорталидона обеспечивают мощный и длительный антигипертензивный эффект. Позитивные метаболические эффекты обусловлены как особенностями молекулы азилсартана медоксомила, так и относительной безопасностью хлорталидона. Из класса БРА только азилсартан и телмисартан наряду с самой большой липофильностью обладают возможностью модулировать PPAR γ -рецепторы, что принципиально важно при использовании у пациентов с ожирением, метаболическими нарушениями и СД, поскольку только в этом случае реализуются блокада тканевой РАС, подавление синтеза адипоцитами ангиотензина II и цитокинов. Отсутствие значимого влияния хлорталидона на уровень калия, а в комбинации – полное нивелирование обуславливает отсутствие диабетогенного эффекта Эдарби® Кло. А возможно азилсартана медоксомила влиять на уровень МК значимо снижают риск гиперурикемии. Вместе с этим высокие органопротективные свойства Эдарби® Кло делают его препаратом первого ряда для лечения больных с ожирением, метаболическими нарушениями и СД, имеющих неконтролируемую АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. [Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14 (in Russian).]
2. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238–63.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a met analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
4. 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: 922–44.
5. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e207.
6. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617–22.
7. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
8. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006986.
9. 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: 1921–32.
10. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al., HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032–43.
11. Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819–24.
12. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus Chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
13. Musini V, Nazer M, Bassett K et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 29; 5.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and LipidLowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288 (23): 2981.
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265 (24): 3255.
16. Williams B et al. Newcastle Guideline Development and Research Unit. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
19. Bakris G et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide – meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
20. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova J.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ученый секретарь ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Juliya V. Zhernakova – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020