



Новые горизонты в терапии артериальной гипертензии

В ходе симпозиума (Казань, 24 сентября 2014 г.), организованного при поддержке компании «Такеда», российские и зарубежные специалисты в области кардиологии обсудили вопросы, связанные с лечением больных артериальной гипертензией и применением блокаторов рецепторов ангиотензина II. Спикеры представили доказательную базу нового препарата азилсартана медоксомила (Эдарби®) для лечения больных артериальной гипертензией, характеризующегося мощным антигипертензивным эффектом.



Профессор
Ю.А. Карнов

Первый заместитель генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ посвятил свой доклад выбору оптимальной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ). Он подчеркнул, что измерение уровня артериального давления (АД) остается основным диагностическим методом обследования пациентов с АГ. Особое значение придается самоконтролю за уровнем АД в домашних условиях.

Как выбрать оптимальную терапию артериальной гипертензии

Перечень препаратов, предназначенных для антигипертензивной терапии, достаточно широк. К препаратам первой линии относятся диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В случае, когда препараты основного класса малоэффективны или имеют существенные ограничения к применению, используют альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина, препараты центрального действия, прямые вазодилататоры и др.

Перед назначением терапии оценивают факторы, влияющие на ее прогноз. Особое внимание уделяют уровню АД, коррекции сопутствующих факторов риска, профилактике имеющихся поражений органов-мишеней, наличию клинических состояний, ассоциированных с АГ. Однако не только уровень АД является фактором,

определяющим тяжесть и прогноз АГ. Определенную роль играет оценка общего сердечно-сосудистого риска. Для этого разработана европейская система стратификации SCORE, предусматривающая несколько градаций риска – низкий, средний, высокий и очень высокий. С помощью модели SCORE оценивается риск сердечно-сосудистой смерти в течение десяти лет у больных, не имеющих доказанной ишемической болезни сердца, органических поражений и ассоциированных заболеваний.

Один из важных моментов терапии АГ – снижение повышенного АД и достижение целевого уровня АД. В рекомендациях Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ, разработанных в 2010 г., установлен целевой уровень АД для всех категорий больных – 130–139/80–89 мм рт. ст. В более жестком контроле АД нуждаются больные пожилого

возраста, пациенты с сопутствующими заболеваниями и поражением органов-мишеней. Так, при сочетании АГ с поражением почек рекомендуемый уровень целевого АД – менее 130/80 мм рт. ст. Отметим, что у пожилых больных трудно достичь снижения АД менее 140/90 мм рт. ст. Если пациент с АГ старше 80 лет, дееспособен и ведет обычный образ жизни, рекомендуется снижение АД менее 150 мм рт. ст. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу безопасного снижения АД до 110–115/70–75 мм рт. ст.¹

В рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2013 г. предусмотрено, что у больных моложе 80 лет с систолическим АД (САД) более 160 мм рт. ст. необходимо снижать АД до 140–150 мм рт. ст. При сохранении физической активности можно рассматривать более значительное снижение АД – менее 140 мм рт. ст. У пациентов старше 80 лет с исходным АД более 160 мм рт. ст., находящихся в удовлетворительном физическом и ментальном состоянии, целесообразно снижать САД до 150–140 мм рт. ст.

Практически во всех случаях нужно поддерживать диастолическое АД (ДАД) на уровне менее 90 мм рт. ст. Исключение состав-

ляют больные сахарным диабетом (СД). У них этот показатель должен быть менее 85 мм рт. ст.²

Профессор Ю.А. Карпов отметил, что важным аспектом, связанным с началом лечения АГ, является соблюдение пациентом определенного регламента. Речь идет о повышении физической активности, контроле массы тела (индекс массы тела (ИМТ) до 25 кг/м²), отказе от курения. При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь оценить их эффективность и преимущества в определенной клинической ситуации, а также вероятность развития побочных эффектов.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и БРА названы в качестве препаратов для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (монотерапии либо комбинированной терапии).

При очень высоком исходном АД или высоком сердечно-сосудистом риске антигипертензивную терапию целесообразно начинать с комбинации двух препаратов.

При гипертрофии миокарда левого желудочка, как правило, применяют ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, БРА, при бессимптомном атеросклерозе – антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, при микроальбуминурии и нарушении функции почек – ингибиторы АПФ и БРА. У пациентов, перенесших ин-

фаркт миокарда, раннее назначение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА снижает риск смерти. При стабильной стенокардии используют антагонисты кальция и бета-блокаторы, при сердечной недостаточности – диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, БРА, при аневризме аорты – бета-блокаторы. Как известно, мерцательная аритмия существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Ингибиторы АПФ и БРА снижают риск развития аритмии у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и сердечной недостаточностью. Постоянная форма мерцательной аритмии предполагает назначение бета-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция, позволяющих контролировать не только уровень АД, но и частоту сердечных сокращений.

По мнению докладчика, несмотря на имеющиеся рекомендации, многие больные АГ не достигают контроля АД. Поэтому в каждом конкретном случае схема лечения (монотерапия или комбинированная терапия) должна быть строго индивидуальной. Во внимание принимается тяжесть состояния больного и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Монотерапия показана при относительно невысоком риске, комбинированная – при высоком. Преимущество монотерапии состоит в возможности оценить эффективность и переносимость одного препарата. Она может быть успешной у больных АГ при правильном выборе лекарственного средства в начале терапии. Начинать лечение с комбинированной терапии целесообразно при высоком риске или более высоком исходном уровне АД. Преимущества стартовой комбинированной тера-

При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь оценить их эффективность и преимущества в определенной клинической ситуации, вероятность развития побочных эффектов

¹ Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.

² Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–357.



пии заключаются в более быстром ответе пациентов и более высокой вероятности достижения целевого значения АД.

Комбинированная терапия АГ предполагает сочетанное применение различных классов антигипертензивных препаратов. В терапии пациентов с АГ пожилого и старческого возраста предпочтение отдается диуретикам и антагонистам кальция, улучшающим прогноз лечения. Женщинам репродуктивного возраста, страдающим АГ, не рекомендуется назначать блокаторы РААС.

При беременности предпочтение отдается бета-блокаторам и дигидропиридиновым антагонистам кальция.

Препаратами выбора у больных АГ и СД являются БРА или ингибиторы АПФ в силу их доказанного наилучшего ренопротективного эффекта. У пациентов с метаболическим синдромом предпочтительно использовать антигипертензивные препараты, улучшающие чувствительность к инсулину, поскольку метаболический синдром считается состоянием предиабета. При на-

рушениях мозгового кровообращения и в постинсультный период антигипертензивная терапия показана при очень высоких значениях АД. Для профилактики инсульта приемлемы любые схемы антигипертензивной терапии, обеспечивающие эффективное снижение АД.

В заключение профессор Ю.А. Карпов отметил, что появление новых эффективных антигипертензивных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке открывает широкие перспективы в лечении больных АГ.



Профессор
Ж.Д. Кобалава

Сартаны в лечении АГ: история применения и клинический опыт

тан, кандесартан, телмисартан, эпросартан, ирбесартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксомил. Каждому препарату присущи свои фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения, метаболизм системой цитохрома Р450) и фармакодинамические (взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами, сродство, диссоциация, обратимость и конкурентность их связывания) особенности.

Кроме того, представители класса сартанов обладают дополнительными свойствами, такими как агонизм к РРАА-гамма рецепторам, урикозурический эффект и способность блокировать симпатическую нервную систему.

Профессор Ж.Д. Кобалава подчеркнула, что на сегодняшний день фундаментом антигипертензивной терапии для оптимальной защиты сердечно-сосудистой системы признана блокада РААС. При повышении активности РААС ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, увеличение секреции альдостерона и активности симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции, гипертрофии, ремоделирование артериальных сосудов и миокарда, что способствует прогрессиру-

ванию АГ и повреждению органов-мишеней. БРА регулируют работу РААС, блокируя активацию рецепторов ангиотензина II подтипа АТ1, что сопровождается вазодилатацией, уменьшением секреции вазопрессина, выработки и секреции альдостерона. Сартаны не только обеспечивают стабильный и длительный контроль АД у больных АГ, но и эффективны для нейрогуморальной блокады.

Сартаны представляют уникальный класс антигипертензивных препаратов, преимуществами которых являются хорошая переносимость и отсутствие дозозависимых нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, они характеризуются органопротективными свойствами, способствующими кардио-, нефро- и нейропротекции, улучшению гликемического контроля. Выводы о терапевтической эффективности и безопасности сартанов основаны на результатах клинических исследований у пациентов с сердечно-сосудистым риском, органическими поражениями и сопутствующими заболеваниями.

Докладчик привела данные нескольких клинических исследований, подтверждающие широкие возможности сартанов.

Заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (РУДН), д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Московского государственного университета, заместитель руководителя Центра по изучению новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН Жанна Давидовна КОБАЛАВА рассказала о применении у больных АГ антигипертензивных препаратов класса БРА (сартанов).

Сартаны – самый молодой класс блокаторов РААС. В 1995 г. был синтезирован первый БРА – лозартан. Сегодня класс сартанов представляют лозартан, валсар-

Сателлитный симпозиум компании Takeda

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования LIFE, продолжавшегося около пяти лет, впервые продемонстрировали эффективное воздействие сартанов (лозартан) на конечные точки при АГ. В исследовании с участием 9193 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка изучали гипотензивные и органопротективные свойства лозартана и ателнолола. Как известно, гипертрофия миокарда считается предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании показано, что лозартан значительно эффективнее ателнолола в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка и первичной профилактики инсультов³.

В ходе многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования TROPHY получены данные об эффективности блокатора БРА у пациентов с предгипертонией. В течение первых двух лет пациенты принимали либо препарат класса сартанов (кандесартан), либо плацебо. Следующие два года все больные получали только плацебо. Как показали результаты, даже после отмены кандесартана в течение двух лет частота развития АГ у больных оставалась ниже, чем в отсутствие предшествующей активной гипотензивной терапии исследуемым препаратом⁴.

Сартаны возглавляют список антигипертензивных препаратов, характеризующихся наиболее выраженной способностью предупреждать развитие сахарного диабета.

Результаты метаанализа 22 крупных исследований, в ходе которых изучали эффективность разных антигипертензивных препаратов, показали, что наименьший риск развития СД у больных АГ связан с применением сартанов. Эти препараты на 43% снижают риск развития СД по сравнению с диуретиками⁵.

Раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование и прогрессирование почечной дисфункции. В ряде исследований продемонстрировано, что БРА обладают выраженным нефропротективным эффектом.

В масштабном рандомизированном контролируемом исследовании ROADMAP (2011 г.) изучали эффективность терапии олмесартаном с целью предупреждения развития микроальбуминурии у больных СД 2-го типа. Результаты исследования показали ренопротекторный эффект у больных с СД с уменьшением риска развития микроальбуминурии⁶. Нефропротективная эффективность лозартана доказана в исследовании RENAAL (2001 г.) с участием больных СД и нефропатией. Целью следующих клинических исследований было выявление нефропротективных эффектов ирбесартана у больных с СД и АГ на ранней (IRMA-2) и поздней (IDNT) стадиях диабетической нефропатии. В исследовании IDNT показано, что ирбесартан благоприятно влияет на функцию почек при выраженной нефропатии, уменьшает риск прогрессирования поражения почек или смерти. Согласно результатам исследования IRMA-2 ирбесартан уменьшает микроальбуминурию

Результаты многочисленных исследований подтвердили способность препаратов класса сартанов при длительном применении снижать риск развития инсульта, а также улучшать когнитивную функцию

уже на ранних стадиях нефропатии⁷.

Сартаны эффективны в профилактике цереброваскулярных событий. Данные многочисленных исследований подтвердили способность препаратов класса сартанов при длительном применении снижать риск развития инсульта, улучшать когнитивную функцию. Так, в исследовании с участием 1968 больных АГ было проанализировано влияние антигипертензивных препаратов на развитие и тяжесть инсульта. У пациентов на фоне терапии БРА в начале развития инсульта отмечались более низкие показатели плохого исхода по сравнению с больными, не получавшими терапию. У пациентов с инсультом с предшествующим лечением сартанами значительно снижалась тяжесть инсульта⁸.

Профессор Ж.Д. Кобалава подчеркнула, что в истории применения сартанов у больных АГ имели место периоды, когда звучали обвинения, связанные с риском развития онкологических заболеваний. Однако результаты клинических исследований подтвердили необоснованность таких обвинений. Использование

³ Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. № 5. P. 712–719.

⁴ Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 16. P. 1685–1697.

⁵ Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9557. P. 201–207.

⁶ Grassi G. The ROADMAP trial: olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // Expert. Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 15. P. 2421–2424.

⁷ Weekers L., Krzesinski J.M. Clinical study of the month. Nephroprotective role of angiotensin II receptor antagonists in type 2 diabetes: results of the IDNT and RENAAL trials // Rev. Med. Liege. 2001. Vol. 56. № 10. P. 723–726.

⁸ Fuentes B., Fernández-Domínguez J., Ortega-Casarrubios M.A. et al. Treatment with angiotensin receptor blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction // J. Hypertens. 2010. Vol. 28. № 3. P. 575–581.



сартанов в антигипертензивной терапии способствует эффективному снижению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, инсульта, инфаркта миокарда. БРА отличаются от ингибиторов АПФ лучшей переносимостью, поскольку не вызывают кашель, редко приводят к ангионевротическому отеку.

В рекомендациях Американского общества гипертензии (American Society of Hypertension) и Международного общества по изучению гипертензии (International Society of Hypertension) 2014 г. БРА (сартаны) отнесены к антигипертензивным препаратам первого ряда, которые в силу лучшей переносимости подходят

для длительного лечения. В США и Европе последние годы частота применения сартанов увеличилась в два раза. В нашей стране частота использования сартанов возросла в десять раз. Эти препараты занимают достойное место среди антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ⁹.



Профессор
П. Мередит

Профессор Питер МЕРЕДИТ (отделение медицинских исследований и сердечно-сосудистой патологии кафедры медицины и терапии Университета Глазго, Шотландия, Великобритания) представил данные о применении нового препарата класса сартанов – азилсартана медоксомила, его основных характеристиках и преимуществах. Он отметил значимость корреляции между частотой инсульта и осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и возрастом пациентов и снижением АД. Анализ результатов крупных исследований показал, что даже незначительное снижение САД у больных АГ приводит к существенному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁰. В исследовании VALUE изучали влияние раннего контроля АД

Азилсартан: основные характеристики и данные клинических исследований

на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что терапия валсартаном в течение шести месяцев способствовала снижению количества госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности, летальных и нелетальных инсультов, других осложнений.

По мнению докладчика, современные рекомендации по лечению АГ имеют ряд недостатков. В первую очередь, во всех рекомендациях выдвинуты предположения, что польза терапии, доказанная в ходе клинических исследований, – это класс-зависимый эффект. Во-вторых, в рекомендациях не признается существование фундаментальных фармакологических различий между препаратами одного класса, в частности, по эффективности и продолжительности действия. Препараты класса БРА в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями демонстрируют выраженный гипотензивный эффект и органопротективное действие. Они заняли прочные позиции в лечении не только АГ, хронической сердечной недостаточности, но и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, диабетической нефропатии, метаболического синдрома, СД.

Поскольку сартаны различаются по своей структуре, они имеют разные фармакокинетические характеристики – биодоступность, объем распределения, период полудиссоциации, конечный период полувыведения, выведения (печень, почки). Так, ирбесартан (60–80%) и азилсартана медоксомила (60%) обладают самой высокой биодоступностью. Различия во времени полувыведения препаратов влияют на контроль АД в течение суток. Период полувыведения азилсартана медоксомила в среднем 11 часов.

По характеру взаимодействия с рецептором ангиотензина II различают конкурентные и неконкурентные БРА. Конкурентные БРА (лозартан и эпросартан) при повышении уровня ангиотензина II могут вытесняться из мест связывания с АТ-рецептором, а неконкурентные (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, олмесартан) связываются с ними необратимо. Валсартан и ирбесартан являются частично конкурентными. Различия между конкурентными и неконкурентными антагонистами зависят от длительности связывания с рецептором¹¹. В экспериментальных исследованиях сравнивали эффективность

⁹ Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. 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. Hypertens. 2014. Vol. 32. № 1. P. 3–15.

¹⁰ Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, the cardiovascular risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. P. 434–443.

¹¹ Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. Vol. 302. № 2. P. 237–243.

Сателлитный симпозиум компании Takeda

нового препарата БРА азилсартана медоксомила с таковой других препаратов этой группы. Так, азилсартана медоксомил демонстрировал более выраженное и длительное антигипертензивное действие по сравнению с олмесартаном.

Выраженный гипотензивный эффект азилсартана медоксомила можно объяснить более мощным ингибирующим действием на ангиотензин II. Поскольку азилсартана медоксомил отличается высокой силой ингибирования специфического связывания ангиотензина II с АТ1-рецепторами, а также является медленно диссоциирующим БРА, блокирующие эффекты азилсартана медоксомила продолжают действовать даже после полного вымывания действующего вещества. В то же время после вымывания других БРА (включая олмесартан, телмисартан, валсартан и ирбесартан) эти эффекты значительно ослабевают¹².

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали азилсартана медоксомил в разных суточных дозах (40 и 80 мг) с валсартаном в максимальной рекомендованной дозе. В исследовании принимали участие 984 пациента старше 18 лет с первичной АГ. Первичной конечной точкой было изменение 24-часового САД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) через 24 недели. Показано, что терапия азилсартана медоксомилом в течение 24 недель в дозах 40 или 80 мг один раз в сутки снижает клиническое САД в большей степени, чем валсартан 320 мг¹³.

Таким образом, азилсартана медоксомил способен снижать АД значительно эффективнее других БРА и предотвращать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании оценивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила по сравнению с таковыми олмесартана у 1275 пациентов с первичной АГ. Первичной конечной точкой исследования считались изменения 24-часового САД через шесть недель. По данным СМАД, отмечено более значимое снижение САД в течение шести недель у больных АГ на фоне терапии азилсартана медоксомилом¹⁴.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III участвовал 1291 пациент с АГ. Азилсартана медоксомил (40 или 80 мг один раз в сутки) сравнивали с плацебо и максимальными дозами олмесартана (40 мг один раз в сутки) и валсартана (320 мг один раз в сутки). После шести недель терапии азилсартана медоксомилом в дозе 80 мг демонстрировал значительно более высокую эффективность в снижении АД, чем валсартан и олмесартан¹⁵.

Профессор П. Мередиит обратил внимание на еще один важный момент – безопасность. Число нежелательных явлений на фоне приема азилсартана медоксомила не превышает таковое других сартанов и сопоставимо с плацебо.

В ряде экспериментальных исследований изучали потенци-

Азилсартана медоксомил отличается высокой силой ингибирования специфического связывания ангиотензина II с АТ1-рецепторами, а также является медленно диссоциирующим БРА. Этот препарат обеспечивает выраженный и длительный антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение 24 часов после его приема

альные плейотропные эффекты азилсартана медоксомила. В экспериментальных исследованиях у животных показано, что азилсартана медоксомил способен снижать гиперинсулинемию, уровень глюкозы крови независимо от ограничения потребления пищи, изменений массы тела и активации PPAR¹⁶.

Завершая выступление, профессор П. Мередиит подчеркнул, что снижение АД имеет первостепенное значение у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. БРА, применяемые у таких пациентов, не только позволяют контролировать АД, но и оказывают нефропротективное, кардиопротективное, антипротеинурическое действие. Азилсартана медоксомил (Эдарби®, «Такеда») – представитель группы БРА – обеспечивает оптимальный и продолжительный контроль АД. Подобный эффект отмечается и в комбинации с хлорталидоном.

¹² Ojima M., Igata H., Tanaka M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011. Vol. 336. № 3. P. 801–808.

¹³ Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011. Vol. 13. № 7. P. 467–472.

¹⁴ Bakris G.L., Sica D., Weber M. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011. Vol. 13. № 2. P. 81–88.

¹⁵ White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension // Hypertension. 2011. Vol. 57. № 3. P. 413–420.

¹⁶ Zhao M., Li Y., Wang J. et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsy rats // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 12. P. 1123–1129.



Профессор
С.В. Недогода

Выбору терапии сартанами в различных клинических ситуациях было посвящено выступление проректора по лечебной работе, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета Сергея Владимировича НЕДОГОДА. Он отметил, что в настоящее время имеет место эволюция факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. Если в 1950–1960-е гг. такими факторами были курение, АГ, гиперхолестеринемия, то сегодня это метаболический синдром, абдоминальное ожирение и СД 2-го типа.

Высокая активность симпатической нервной системы стимулирует высвобождение в почках ренина, вызывает активацию РААС и приводит к повышению АД. Повышенная активность РААС – важнейший фактор патогенеза АГ и атеросклероза. В работе РААС участвуют практически все органы и ткани. Органами, генерирующими ангиотензин II, являются сердце, почки, мозг, надпочечники, а тканями – миоциты, нейроны, эндотелий, макрофаги, жировая ткань.

Все ли сартаны одинаковы: оптимальные ситуации для назначения препарата азилсартана медоксомила

Докладчик отметил, что жировая ткань – мощный эндокринный орган, который по производимой продукции вполне сопоставим с гипоталамо-гипофизарной системой. Жировая ткань способна синтезировать и секретировать в кровоток различные биологически активные соединения пептидной и непептидной природы и является важным источником синтеза всех компонентов РААС. Активация РААС жировой ткани оказывает локальное действие на адипоциты, регулирует их рост и дифференцировку, развитие субклинического воспаления, усиление инсулинорезистентности и вызывает активацию окислительного стресса в жировой ткани.

Следовательно, повышенная гиперактивность РААС жировой ткани – один из механизмов развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

Сдерживание активности РААС способствует подавлению сосудистого воспаления.

Ангиотензин II имеет многочисленные проатерогенные механизмы, которые вызывают воспаление, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз, адгезию, пролиферативный фиброз. Ангиотензин II-индуцированное сосудистое воспаление опосредовано окислительным стрессом и не зависит от уровня АД. Предотвратить сосудистое воспаление можно с помощью БРА. Это один из основных классов антигипертензивных препаратов в лечении АГ у пациентов с метаболическим синдромом.

Европейские рекомендации 2013 г. по лечению АГ (ESH/ESC) гласят: «...поскольку метаболический синдром часто рассценивается как предиабетическое состояние, предпочтение отдается блокаторам РААС и антагонистам кальция. Они потенциально могут улучшать или по крайней мере не ухудшать чувствительность к инсулину, в то время как бета-блокаторы (за исключением бета-блокаторов с вазодилатирующими свойствами) и диуретики должны рассматриваться как дополнительные препараты, использовать которые предпочтительно в низких дозах»¹⁷.

В исследовании с участием женщин в постменопаузе показано, что висцеральная жировая ткань участвует в активации циркулирующей и тканевой РААС путем синтеза адипоцитами ангиотензиногена. Последний под воздействием локально продуцируемого ренина и АПФ трансформируется в ангиотензин II, который в свою очередь индуцирует повышение концентрации лептина в крови. Как следствие – прогрессирование инсулинорезистентности и почечной дисфункции¹⁸.

Результаты исследований продемонстрировали, что подавление гиперактивации РААС приводит к нормализации или повышению уровня адипонектина, ключевого защитного гормона при ожирении.

Чувствительность к инсулину, ИМТ, уровень липопротеинов высокой плотности – независимые факторы, влияющие на концентрацию адипонектина¹⁹.

Поскольку при метаболическом синдроме, ожирении, инсули-

¹⁷ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

¹⁸ Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system // Hypertension. 2000. Vol. 35. № 6. P. 1270–1276.

¹⁹ Fukui T., Rahman M., Hayashi K. et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods // Hypertens. Res. 2003. Vol. 26. № 12. P. 979–990.

Сателлитный симпозиум компании Takeda

норезистентности происходит не только повышение активности РААС, но и гиперактивация симпатической нервной системы, необходимы лекарственные препараты, эффективно блокирующие обе системы. Такими свойствами обладают препараты класса сартанов. Среди них особое место занимает азилсартана медоксомил. В первую очередь его отличает высокая липофильность, обуславливающая более высокую концентрацию в ткани и соответственно более выраженную способность блокировать гиперактивацию РААС.

Профессор С.В. Недогода обратил внимание на ключевой момент терапии АГ – контроль АД. В исследованиях с участием пациентов с АГ показано, что азилсартана медоксомил более эффективно снижает САД и ДАД по сравнению с другими представителями класса сартанов. Он обеспечивает надежный контроль АД в пределах нормы в течение суток.

В сравнительном исследовании с участием пациентов с АГ 1–2-й степени изучали эффективность азилсартана медоксомила и рамиприла.

Участники исследования были рандомизированы на три группы. Пациенты первой группы получали азилсартана медоксомил в дозе 20 мг/сут, которую увеличивали до 40 мг/сут.

Во второй группе стартовая доза азилсартана медоксомила составляла 40 мг/сут (с последующим увеличением до 80 мг/сут).

Пациенты третьей группы принимали рамиприл (начальная доза 2,5 мг/сут с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут). Азилсартана медоксомил в дозировках как 40, так и 80 мг/сут был эффективнее рамиприла в дозе 10 мг/сут.

Результаты клинического исследования показали, что по данным амбулаторного и суточного мониторинга АД азилсартана медоксомил снижает АД эффективнее по сравнению с ингибитором АПФ рамиприлом²⁰.

Антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила может усиливаться в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

В клиническом исследовании с участием 1714 больных АГ сравнивали эффективность и безопасность азилсартана медоксомила 20, 40 или 80 мг в сочетании с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5 и 25 мг с плацебо. Применение комбинированной терапии (азилсартана медоксомила (Эдарби®, компания «Такеда») и хлорталидон) способствовало более эффективному снижению САД,

в том числе при амбулаторном измерении АД²¹.

Целью еще одного рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования продолжительностью шесть недель с участием 566 пациентов с АГ было изучение влияния на АД комбинированной терапии азилсартана медоксомилом 40 и 80 мг и амлодипином 5 мг. По сравнению с монотерапией амлодипином комбинированная терапия с добавлением азилсартана медоксомила 40 мг/сут показала более эффективное снижение АД²².

В заключение профессор С.В. Недогода отметил, что азилсартана медоксомил эффективен в достижении целевых уровней АД у больных АГ, в том числе с избыточным весом и инсулинорезистентностью.

Заключение

Новый препарат для лечения АГ Эдарби® (азилсартана медоксомил) относится к классу БРА. Азилсартана медоксомил является пролекарством. После приема внутрь он превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан.

Эдарби® показан для лечения эссенциальной гипертензии у взрослых. Препарат обеспечивает быстрое снижение АД, сохраняющееся в течение 24 часов.

Результаты клинических исследований показали, что азилсартана медоксомил снижает АД эффективнее, чем другие БРА (валсартан и олмесартан), а также ингибитор АПФ рамиприл.

Препарат Эдарби® выпускается в форме таблеток в дозах

40 и 80 мг. Он предназначен для перорального применения, таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза – 40 мг один раз в сутки. Если этой дозы недостаточно для контроля АД, ее можно увеличить до максимальной рекомендуемой дозы 80 мг один раз в сутки.

Устойчивый антигипертензивный эффект достигается в течение двух недель терапии, максимальный эффект – через четыре недели.

Если во время монотерапии препаратом Эдарби® не удается достичь адекватного контроля уровня АД, дополнительного снижения АД можно достичь за счет комбинации с другими антигипертензивными средствами, в том числе диуретиком хлорталидоном. ☺

²⁰ Bönner G., Bakris G.L., Sica D. et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril // J. Hum. Hypertens. 2013. Vol. 27. № 8. P. 479–486.

²¹ Sica D., Bakris G.L., White W.B., Weber M.A. et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2012. Vol. 14. № 5. P. 284–292.

²² Weber M.A., White W.B., Sica D. et al. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension // Blood Press. Monit. 2014. Vol. 19. № 2. P. 90–97.