

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть II

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье обсуждается проблема использования для лечения артериальной гипертензии комбинированной терапии. Рассматривается преимущество применения в качестве одного из компонентов терапии хлорталидона. Приводятся доказательства его эффективности в снижении как уровня артериального давления, так и риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с гидрохлоротиазидом. Проанализирована антигипертензивная эффективность одного из последних появившихся на фармакологическом рынке блокаторов рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в комбинации с хлорталидоном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, азилсартана медоксомил, хлорталидон.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть II. КардиСоматика. 2015; 6 (3): 58–69.

Modern approaches to the treatment and long-term management of arterial hypertension in clinical practice. Pharmacological and clinical characteristics of angiotensin II receptor blockers: focus on azilsartan medoxomil. Part II

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

The article discusses the problem of the use for the treatment of hypertension combination therapy. Advantages of application as a component of chlorthalidone therapy are discussed. Proofs of its effectiveness in lowering both blood pressure and risk of cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide are stated. Anti-hypertensive effectiveness of one of the last appeared on the pharmacological market of receptor-blockers like angiotensin II azilsartan medoxomil in combination with chlorthalidone is discussed as well.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Bubnova M.G. Modern approaches to the treatment and long-term management of arterial hypertension in clinical practice. Pharmacological and clinical characteristics of angiotensin II receptor blockers: focus on azilsartan medoxomil. Part II. 2015; 6 (3): 58–69.

Важность контроля уровня артериального давления

Артериальная гипертензия (АГ) – один из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. АГ обуславливает 13,5% смертей от их общего числа в мире [4].

Сегодня практически каждый второй взрослый человек страдает АГ [4].

Вот почему вопросы адекватного контроля уровней артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития как самой АГ, так и ее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) постоянно находятся в центре активного обсуждения. Снижение уровней АД до рекомендуемых целевых значений позволит существенно улучшить сер-

Таблица 1. Преимущества комбинированной АГТ [9]

• Воздействие на разные патогенетические механизмы развития АГ
• Усиление гипотензивных эффектов препаратов (нейтрализация контррегуляторных механизмов, повышающих АД), а значит, лучший контроль уровня АД
• Усиление органопротективных свойств АГП
• Снижение риска НЭ из-за уменьшения дозы и возможности противодействия НЭ одного АГП другому
• Уменьшение риска использования нерациональных комбинаций
• Простота титрования и назначения
• Оптимальный и безопасный дозовый режим
• Удобство приема для больного
• Уменьшение стоимости лечения АГ
• Улучшение приверженности пациента лечению

дечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ. Уменьшение смертности от ИБС, наблюдаемое в ряде стран, отчасти обусловлено улучшением медикаментозной терапии и контроля факторов риска, в первую очередь уровней систолического АД (САД) и общего холестерина крови [5, 6]. Данные исследования INVEST (the International VErapamil SR-Trandolapril Study) показали, что при хорошем контроле уровня АД у больных с ИБС удается уменьшить риск развития инфаркта миокарда на 32% и МИ на 50% [7].

Улучшению контроля АГ могут содействовать как высокая приверженность пациентов приему антигипертензивных препаратов (АГП), так и рациональное использование самих лекарственных средств, в том числе новых, например азилсартана медоксомила – АЗИЛ-М (Эдарби®, компания «Такеда») с увеличением частоты назначений комбинированной терапии [8].

Комбинированная терапия в лечении АГ

Сегодня достаточно часто лечение АГ в клинической практике начинают с монотерапии в стандартных дозах. В дальнейшем большинство врачей при отсутствии снижения уровня АД до целевого значения продолжают титровать дозу препарата до максимально разрешенной или меняют АГП, прежде чем пациент переводится на комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ). В реальности тактика последовательной монотерапии может потребовать 4–5 смен АГП, что, с одной стороны, увеличивает вероятность появления нежелательных эффектов (НЭ), а с другой – лишает врача и больного уверенности в успехе терапии. Это оказывает негативное психологическое воздействие на пациента, как результат возникает низкая приверженность пациента лечению АГ. В международных рекомендациях указывается на целесообразность изгнать по возможности тактики частой смены АГП и отдавать приоритет комбинированной АГТ уже на старте при лечении пациентов с уровнем АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. целевого значения и/или высоким или очень высоким риском ССО [1, 2]. Применение комбинированной АГТ позволяет чаще преодолевать трудности в снижении уровня АД у пожилых, диабетиков, при поражении почек.

Преимущества комбинированной терапии при АГ указаны в табл. 1. При этом очевиден приоритет именно фиксированных комбинаций АГП, цель создания которых – упростить терапию, сохранить ее эффективность и повысить приверженность пациентов лечению (комплаенс).

Данные метаанализа, выполненного D.Wald и соавт. (n=10 968, 42 исследования), четко продемонстрировали, что комбинированная терапия из двух АГП разных классов примерно в 5 раз эффективнее в снижении уровней АД, чем удвоение дозы одного АГП [10].

По данным другого метаанализа M.Law и соавт., включавшего 354 рандомизированных клинических исследования, снижение уровня диастолического АД (ДАД) ~ 5 мм рт. ст. на фоне приема одного АГП в 1/2 стандартной дозе эквивалентно уменьшению относительного риска (ОР) развития ИБС на 25% и МИ – на 35% [11]. Удвоение 1/2 стандартной дозы (т.е. переход на полную дозу) АГП обеспечивает снижение уровня ДАД до 6 мм рт. ст., что ассоциируется с уменьшением ОР развития ИБС на 29% и МИ – до 40% (дополнительно к 1/2 стандартной дозы АГП – 4 и 5% соответственно). Комбинация двух АГП против монотерапии полными дозами приводит к еще более выраженному снижению уровня ДАД (до 9 мм рт. ст.), которое сочетается с уменьшением риска ИБС на 40% и МИ – до 54% (дополнительно к полной дозе АГП – 15 и 19% соответственно) [11]. Очевидно, что на полной дозе АГП (монотерапия) можно предотвратить 1 случай развития ИБС или МИ, а на комбинированной терапии (приеме двух АГП) – 4 случая ИБС или МИ [12].

В настоящее время международными и российскими экспертами рекомендуются для начала и поддержания лечения АГ 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), β -адреноблокаторы [1, 2]. При этом на практике желательно использовать рациональные комбинации АГП. Как видно из табл. 2, сегодня имеют приоритет комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ или БРА с ТД, а также с АК (в первую очередь дигидропиридинового ряда – с амлодипином). Комбинация ИАПФ с БРА противопоказана для применения в клинической практике при лечении АГ. Возможно сочетание блокаторов РААС и β -адреноблокаторов, особенно у больных со стенокардией, перенесших инфаркт миокарда и/или страдающих ХСН [1, 13].

Частый выбор в пользу комбинации ИАПФ или БРА с ТД (гидрохлоротиазидом – ГХТ, или хлорталидом, или индапамидом) оправдан. Известно, что ТД усиливают активность блокаторов РААС, а те, в свою очередь, снижают связанный с приемом ТД риск НЭ (гипокалиемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперурикемии) [15, 16]. Чаще всего на практике врачи используют комбинацию ИАПФ или БРА с ГХТ [17]. Является ли ГХТ реально хорошим диуретиком в составе комбинированной АГТ? Каковы перспективы для более широкого внедрения в практику хлорталидона? Решение в том числе данных вопросов будет способствовать оптимизации лечения больных АГ в клинической практике.

Рис. 1. Влияние разных доз хлорталидона на уровни САД и калия сыворотки крови через 12 нед терапии.

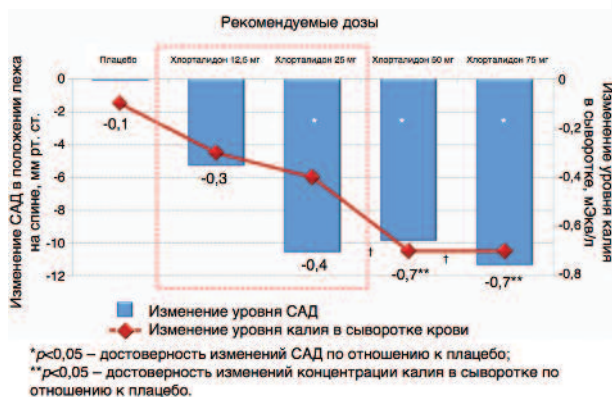


Рис. 2. Влияние терапии хлорталидоном и ГХТ на риск развития ССО, по данным разных исследований.

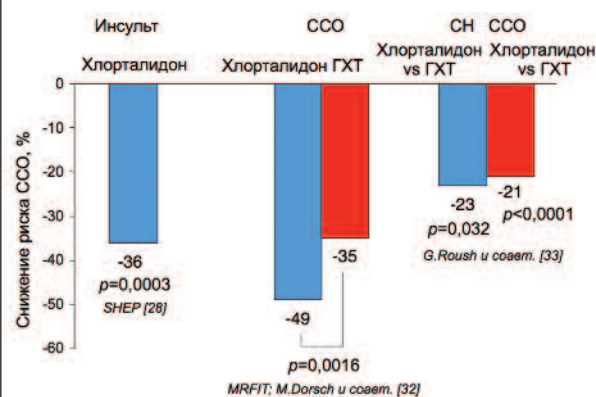


Таблица 2. Рекомендации по АГ 2013–2014 гг.: комбинированная терапия

Рекомендации	Классы АГП на стартовой комбинации
ESC/ESH [1]	ИАПФ, БРА+ТД или АК
ACC/AHA [2]	ИАПФ или БРА+ТД или АК
ASH/ISH [13]	ИАПФ или БРА+ТД или АК
JNC 8 [14]	АК или ТД+ИАПФ или БРА

Примечание. ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов; ESH – European Society of Hypertension, Европейское общество по АГ; ACC – American College of Cardiology, Американский колледж кардиологии; AHA – American Heart Association, Американская ассоциация кардиологов; ASH – American Society of Hypertension, Американское общество по АГ; ISH – International Society of Hypertension, Международное общество по АГ; JNC – Joint National Committee, Объединенный национальный комитет.

Диуретики в комбинированной терапии: ГХТ против хлорталидона. Какие доказательства?

В последнее время появилось достаточно публикаций, освещающих вопросы эквивалентности тиазидных диуретиков и ТД по своей клинической эффективности и переносимости [15, 18]. При этом активно обсуждается место каждого представителя данного класса в профилактике ССО и лечении больных АГ. Имеется ограниченное число исследований, подтверждающих полезность начальной терапии именно ГХТ. В то же время хлорталидон – рекомендуемый ТД, изучавшийся в клинических исследованиях и продемонстрировавший благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы и прогноз.

Хлорталидон и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных ТД, но из-за структурных особенностей остальной части молекулы они по-разному влияют на подавление изофермента карбоангидразы (например, сила подавления VII изофермента более чем в 1000 раз сильнее у хлорталидона) [19]. Это может приводить к разному воздействию на механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и на регуляцию уровня АД.

У хлорталидона более длительный период полувыведения – 40 ч – в отличие от ГХТ – 6–9 ч. Отчасти это можно объяснить быстрой концентрацией хлорталидона в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме) с последующим замедленным высвобождением из эритроцитарного пула [20]. Период полувыведения препарата после длительного приема может достигать у хлорталидона 48–72 ч и у ГХТ – 16–24 ч.

Антигипертензивный ответ ГХТ отличается вариабельностью и закономерностью – чем выше исходный уровень АД, тем больше его снижение [20]. У некоторых пациентов препарат может быть эффектив-

ным в суточной дозе 12,5 мг, но в составе комбинированной АГТ активно используется и доза 25 мг.

Хлорталидон имеет дозозависимый эффект в снижении уровня АД. Это было подтверждено результатами исследования V. Materson и соавт., в котором у 100 пациентов с АГ изучался гипотензивный эффект суточных доз хлорталидона 12,5, 25, 50 и 75 мг в сравнении с плацебо в течение 12 нед [21]. Как видно из рис. 1, величина снижения уровня САД на дозах 25, 50 и 75 мг достоверно не отличалась, но была большей, чем в группе плацебо и на дозе 12,5 мг ($p < 0,05$ во всем дозам). В то же время более выраженное снижение концентраций калия в сыворотке крови на терапии хлорталидоном наблюдалось на дозах 50 и 75 мг ($p < 0,05$ относительно плацебо), но на дозах 12,5 и 25 мг эффект гипокалиемии был сопоставимым и не отличался от плацебо. Итак, доза 25 мг хлорталидона эффективна без увеличения риска появления гипокалиемии. Следует заметить, что и доза 12,5 мг эффективна и, возможно, достаточна в составе комбинаций с другими АГП. Очевидно, что суточная доза хлорталидона 12,5–25 мг обеспечивает наилучшее отношение эффективности и развития НЭ.

Доказано, что при приеме как ГХТ, так и хлорталидона развивается дозозависимый риск гипокалиемии, который, видимо, при приеме хлорталидона выражен в меньшей степени. По данным двойного слепого исследования, у пациентов ($n = 55$) с эссенциальной АГ средняя концентрация калия в сыворотке крови на фоне приема 50 мг хлорталидона не изменялась (исходно 3,81 мEq/л и через 4 нед 3,78 мEq/л, $p > 0,05$), но при приеме 100 мг ГХТ достоверно снижалась (с 3,81 до 3,43 мEq/л, $p < 0,05$ соответственно) [22].

Вопрос эквивалентности разных доз хлорталидона и ГХТ в отношении снижения уровня АД изучался в разных исследованиях. В упомянутом клиническом исследовании сравнительный анализ высоких доз ТД

Таблица 3. Динамика (от исходного) среднесуточного уровня АД (по данным СМАД) через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах

Дозы хлорталидона, мг	Дозы АЗИЛ-М, мг			
	0	20	40	80
Снижение уровня САД, мм рт. ст.				
0	–	-12,1	-12,8	-15,1
12,5	-12,7	-22,9* **	-24,4* **	-26,3* **
25	-15,9	-26,3* **	-29,8* **	-28,0* **
Снижение уровня ДАД, мм рт. ст.				
0	–	-7,9	-7,3	-8,9
12,5	-6,5	-13,3* **	-13,5* **	-16,5* **
25	-7,5	-15,0* **	-17,3* **	-16,1* **

* $p < 0,001$ – сравнение с монотерапией хлорталидоном; ** $p < 0,001$ – сравнение с монотерапией АЗИЛ-М.

Таблица 4. Процент пациентов, достигших целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.), через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах

Дозы хлорталидона, мг	Дозы АЗИЛ-М, мг			
	0	20	40	80
Пациенты, достигшие целевого уровня АД (%)				
0	–	29,7 (n=155)	36,2 (n=153)	51,9 (n=162)
12,5	34,2 (n=157)	69,5* (n=156)	73,1* (n=147)	76,2* (n=153)
25	51,3 (n=159)	73,2* (n=154)	81,3* (n=156)	85,4* (n=162)

* $p < 0,05$ – сравнение между фиксированной комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон и монотерапией хлорталидоном, АЗИЛ-М.

продемонстрировал одинаковую степень снижения уровней САД и ДАД: при приеме 50 мг хлорталидона – на -18,2/15,1 мм рт. ст. и 100 мг ГХТ – на -22,2/16,4 мм рт. ст. [22]. Итак, высокие дозы обоих ТД сопоставимы по антигипертензивному эффекту, но, как правило, таковые дозы не входят в состав комбинированного АГП. В этой связи особый интерес вызывает эквивалентность низких доз хлорталидона и ГХТ.

Обзоры большего числа исследований показывают, что ежедневной дозе хлорталидона 25 мг эквивалентна доза ГХТ 50 мг; т.е. большая доза (или дозе 12,5 мг хлорталидона эквивалентны 18,75–25 мг ГХТ) [20]. M.Ernst и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность этих доз по влиянию на 24-часовое АД [23]. Через 8 нед снижение среднесуточного уровня САД (по данным суточного мониторирования АД – СМАД) было большим на 25 мг хлорталидона (-12,4 мм рт. ст.), чем на 50 мг ГХТ (-7,4 мм рт. ст.), т.е. разница составляла 5 мм рт. ст. ($p=0,054$). Причем уровни САД в ночное время также лучше снижались на 25 мг хлорталидона (-13,5 мм рт. ст.) против 50 мг ГХТ (-6,4 мм рт. ст.), т.е. разница была -7,1 мм рт. ст. ($p=0,009$). Однако при сравнении офисных уровней АД достоверных различий между дозами выявлено не было, как и различий в изменении содержания калия в сыворотке крови (-0,5 мЭкв/л vs -0,4 мЭкв/л, $p=0,76$).

Эти и другие данные исследований, метаанализов подтверждают позицию, что хлорталидон вызывает более выраженное и продолжительное снижение уровней АД, чем ГХТ в пределах низких доз, которые чаще всего рекомендуются к клиническому применению.

Для получения больших доказательств относительно эквивалентности разных доз ТД (ГХТ, хлорталидона, бендрофлуметиазида) у пациентов с АГ (n=4683) был выполнен метаанализ, в который включались рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в параллельных группах длительностью не менее 4 нед [24]. Установлено, что для снижения уровня САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо мо-

гла бы потребоваться вычисленная доза хлорталидона 8,6 мг и ГХТ 26,4 мг, а для снижения уровня ДАД на 4 мм рт. ст. – доза хлорталидона 14 мг и ГХТ 20,8 мг.

Значит, одинаковое снижение уровня АД достигается на неэквивалентных дозах, т.е. доза 25 мг хлорталидона неэквивалентна дозе 25 мг ГХТ. Исходя из имеющихся данных, эквивалентные дозы хлорталидона составляют примерно 50–75% от обычных доз ГХТ, т.е. доза ГХТ 50 мг почти эквивалентна дозам хлорталидона 25–37 мг [19, 23, 24].

Ретроспективный анализ оценки антигипертензивного действия двух ТД выполнялся у ветеранов в рамках Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, которые принимали 3 АГП и более. Перевод пациентов с терапии ГХТ на прием хлорталидона привел к дополнительному достоверному снижению уровня САД (-15,8 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал – ДИ от -8,9 до -22,6 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (-4,2 мм рт. ст.; 95% ДИ от -1,5 до -6,9 мм рт. ст., $p=0,0035$) [25].

Другой важный вопрос для обсуждения: какой ТД лучше выбирать для профилактики ССО при АГ? Несмотря на отсутствие исследований, сравнивающих «head-to-head» влияние хлорталидона и ГХТ на риск развития ССО, выполненные post hoc-анализы показали, что прием хлорталидона связан с более благоприятными клиническими исходами и заметным кардиопротективным эффектом [15, 26].

Такие крупные исследования, как ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), SHEP (Systolic Hypertension in Elderly People) и HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), продемонстрировали клиническую пользу хлорталидона и индапамида, но не ГХТ [27–29]. Исследование MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) было первым, показавшим клиническую пользу хлорталидона при сравнении с ГХТ [30]. В данном крупном исследовании (n=8102) оценивали эффективность многофакторной профилактической программы, включавшей и антигипертензивное лечение (или ГХТ, или хлорталидон), в сравнении с обычной клинической практикой.

Рис. 3. Снижение уровня офисного САД и ДАД от исходных значений через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах у пациентов с АГ.

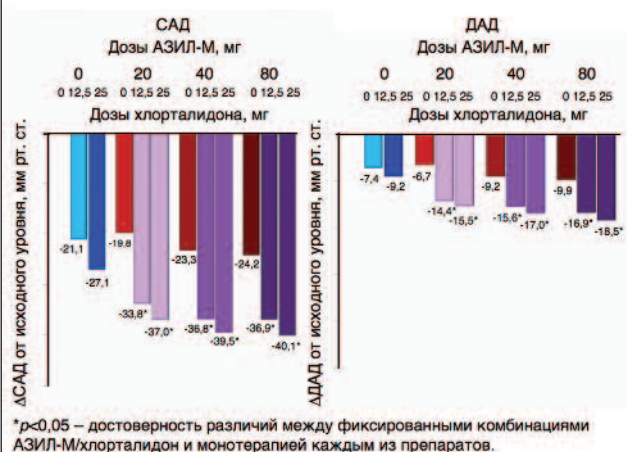
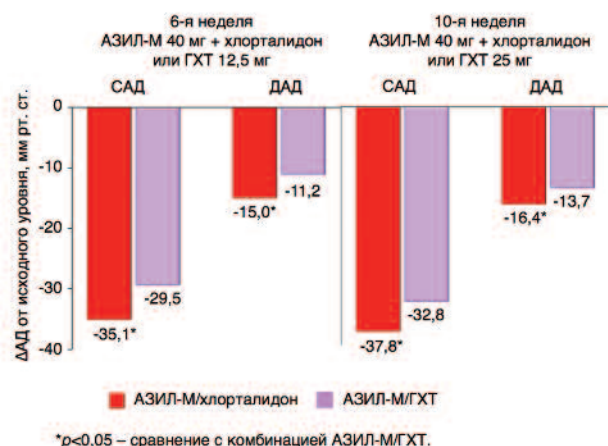


Рис. 4. Снижение (от исходного) уровня офисного АД через 6 и 10 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ.



Через 5 лет после рандомизации протокол лечения ТД был изменен и пациенты с терапии ГХТ переводились на прием хлорталидона. Причиной этого явились более высокие показатели смертности от ИБС (выше на 44,1%) у пациентов, принимавших ГХТ, в сравнении с группой пациентов на обычном лечении. В то же время у пациентов, принимавших хлорталидон, показатель смертности от ИБС был ниже на 58,2% [31].

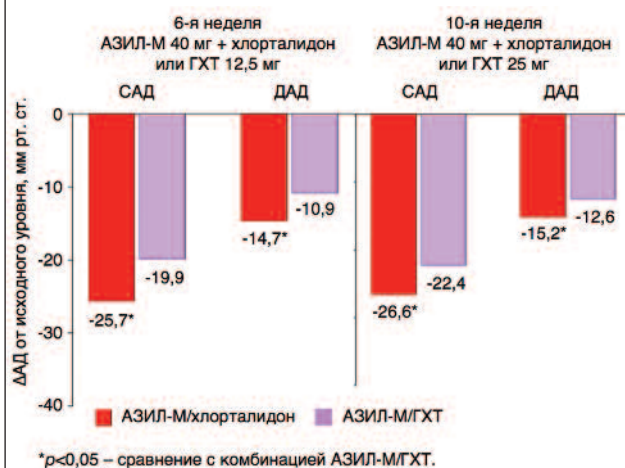
В последующем после рекомендации заменить прием ГХТ на терапию хлорталидоном (максимальная доза 50 мг) показатели смертности от ИБС снизились до 7,9% (т.е. на 36,2% при сравнении с обычной группой лечения). Последующий ретроспективный когортный анализ данных из исследования MRFIT продемонстрировал, что лечение хлорталидоном более эффективно предотвращало развитие сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АГ (снижение ОР на 49%, $p < 0,0001$), чем ГХТ (снижение ОР на 35%, $p < 0,0001$) [32]. И так, у пациентов с АГ лечение хлорталидоном вызывало дополнительное снижение риска ССО на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,0016$) при сравнении с пациентами, получавшими ГХТ.

В исследовании SHER, в которое вошли 4376 пожилых (старше 60 лет) пациентов с изолированной систолической АГ (САД > 160 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.), сравнивалось активное лечение (почти 46% получали монотерапию хлорталидоном в дозе 12,5–25 мг) с плацебо. Через 4,5 года терапия, основанная на приеме хлорталидона, предотвращала развитие левожелудочковой недостаточности – приблизительно 1 случай из 2 (ОР 0,46), МИ – 1 случай из 3 (ОР 0,75) и все ССС – 1 случай из 4 (ОР 0,75) [28].

G.Roush и соавт. выполнили системный анализ рандомизированных клинических исследований и два последующих сетевых анализа с поправкой на прием АПГ (n=50 946) и уровни офисного САД (n=78 350). Показано, что хлорталидон в сравнении с ГХТ снижал риск ХСН на 23% (95% ДИ 2–39, $p = 0,032$) и всех ССС на 21% (95% ДИ 12–28, $p < 0,0001$), а с учетом поправки на исходные уровни офисного САД снижение риска ССС составило 18% (95% ДИ 3–30, $p = 0,024$) [33].

В 2015 г. был опубликован один из последних мета-анализов, включивший 19 рандомизированных клинических исследований (56 802 пациента получали

Рис. 5. Снижение (от исходного) уровня среднесуточного АД по данным СМАД через 6 и 10 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ.

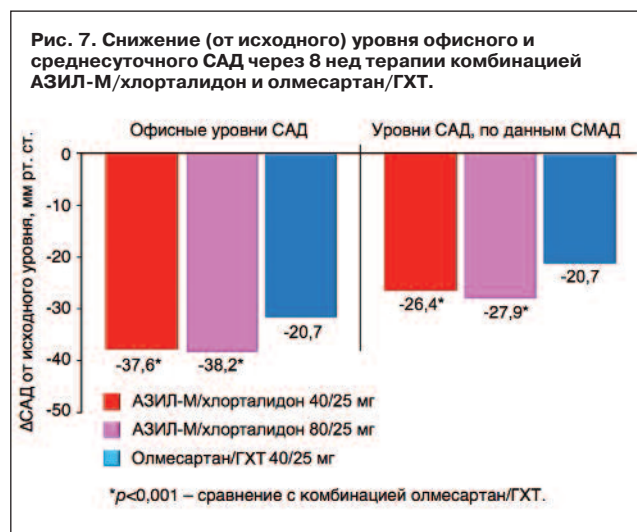
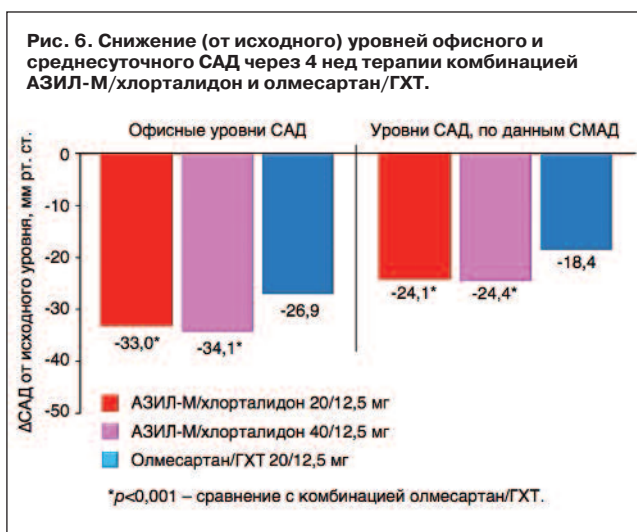


ТД и 55 311 пациента вошли в контрольную группу) [34]. Прием ТД против группы контроля был связан со снижением риска развития ССО на 14% ($p = 0,007$) и ХСН – на 38% ($p < 0,001$), но без разницы в рисках развития МИ (ОР 0,93, $p = 0,438$) или ИБС (ОР 0,95, $p = 0,378$). При сравнении хлорталидон + индапамид с ГХТ отмечалась положительная динамика в пользу первых, выражавшаяся в дополнительном снижении риска ССО на 22% ($p < 0,001$), ХСН – на 43% ($p < 0,001$) и МИ – на 18% ($p = 0,016$). Таким образом, результаты метаанализа подтвердили клиническую эффективность ТД у пациентов с АГ в снижении ССО, но особо подчеркнули лучшую превентивную способность у хлорталидона и индапамида, что делает их более предпочтительными к назначению при лечении АГ.

Благоприятные клинические эффекты хлорталидона перед ГХТ, связанные со снижением уровня АД, трансформируются в улучшение состояния пораженных органов-мишеней и в снижение сердечно-сосудистого риска. Результаты влияния хлорталидона на ССС, по данным разных исследований, представлены на рис. 2 [28, 32, 33].

Клиническим эффектам хлорталидона, очевидно, содействует и его позитивная плейотропная активность (в отличие от ГХТ), проявляющиеся в сниже-

Таблица 5. Снижение (от исходного) уровней офисного САД в процессе лечения комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и олмесартан/ГХТ			
Визиты	АЗИЛ-М/хлорталидон 20/12,5 мг → 40/12,5 мг → 40/25 мг	АЗИЛ-М/хлорталидон 40/12,5 мг → 80/12,5 мг → 80/25 мг	Олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг → 40/12,5 мг → 40/25 мг
Исходное САД, мм рт. ст.	164,8±0,5	165,0±0,6	164,6±0,5
Снижение (Δ) уровней офисного САД от исходного, мм рт. ст.			
Δ через 4 нед	-34,7±0,5	-36,7±0,8	-29,7±0,8
Разница с комбинацией олмесартан/ГХТ	-5,0* (95% ДИ от -7,1 до -2,9)	-7,0* (95% ДИ от -9,2 до -4,8)	
Δ через 8 нед	-39,1±0,8	-39,4±0,8	-33,5±0,8
Разница с комбинацией олмесартан/ГХТ	-5,6* (95% ДИ от -7,8 до -3,5)	-5,9* (95% ДИ от -8,0 до -3,7)	
Δ через 12 нед	-42,5±0,8	-44,0±0,8	-37,1±0,8
Разница с комбинацией олмесартан/ГХТ	-5,3* (95% ДИ от -7,6 до -3,1)	-6,9* (95% ДИ от -9,2 до -4,6)	
*p<0,001 – сравнение с комбинацией олмесартан/ГХТ 40/25 мг.			



нии массы миокарда левого желудочка, подавлении агрегации тромбоцитов, уменьшении альбуминурии, стимулировании ангиогенеза, улучшении функции эндотелия и оксидативного статуса [35, 36–38]. Обращают на себя внимание метаболическая нейтральность хлорталидона в отношении атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности, одного из основных участников атерогенеза, и минорное влияние на уровень глюкозы крови [15, 32].

В ряде международных рекомендаций, касающихся лечения АГ, констатируется большая эффективность хлорталидона по сравнению с ГХТ и указывается, что при назначении ТД предпочтение следует отдавать хлорталидону (12,5–25 мг 1 раз в день) или индапамиду (1,5 мг длительного высвобождения или 2,5 мг в обычной форме 1 раз в день), но не ГХТ (6,25–12,5 мг) [1, 39, 40].

В настоящее время в связи с выходом на фармацевтический рынок новых перспективных АГП, в частности нового БРА – АЗИЛ-М, появилась возможность выпуска новых комбинаций. Фармакологические и антигипертензивные особенности АЗИЛ-М, а также его плейотропные свойства были изложены в части I статьи*. В представленной статье хотелось бы обсудить перспективность применения в клинической практике новых комбинаций АЗИЛ-М с другими АГП.

Комбинация азилсартана медоксомила с другими АГП

В современной клинической практике имеется возможность использовать для лечения АГ новую фиксированную комбинацию АЗИЛ-М с хлорталидоном (препарат Эдарби® Кю, компания «Такеда»). Это первая комбинация БРА с хлорталидоном, зарегистрированная FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США). Учитывая рост позитивных клинических данных в отношении хлорталидона (при сравнении с наиболее употребляемым в комбинациях АГП – ГХТ), выбор данного ТД вполне оправдан. Фиксированная комбинация АЗИЛ-М/хлорталидон представлена в дозировках 40/12,5 мг и 40/25 мг соответственно.

В рандомизированном двойном слепом факторном исследовании оценивали эффективность фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в сравнении с монотерапией каждым из препаратов (n=1714; исходный уровень клинического САД 160–190 мм рт. ст.) [41]. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии АЗИЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг, или в группы хлорталидона в дозах 12,5 и 25 мг, или в группы их комбинаций. Наибольшее снижение уровней офисного АД через 8 нед наблюдалось на всех 6 комбинациях АЗИЛ-М/хлорталидон при сравнении с приемом каждого из препаратов

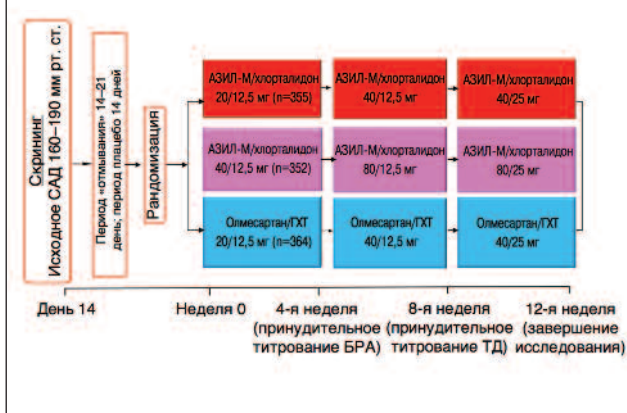
*Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть I. Кардиосоматика. 2015; 6 (2).

Таблица 6. Преимущества 12-недельной терапии комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон в контроле 24-часового уровня АД в сравнении с комбинацией олмесартан/ГХТ

АГП	Величина дополнительного снижения уровня АД (мм рт. ст.) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40–80/25 мг против комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг	
	АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг	АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг
24-часовой уровень АД		
САД	-6,4* (95% ДИ от -8,5 до -4,3)	-8,8* (95% ДИ от -11,0 до -6,7)
ДАД	-3,2* (95% ДИ от -4,5 до -2,0)	-4,5* (95% ДИ от -5,8 до -3,3)
АД через 22–24 ч после приема последней дозы препарата		
САД	-7,0* (95% ДИ от -9,4 до -4,7)	-9,0* (95% ДИ от -11,5 до -6,6)
ДАД	-3,9* (95% ДИ от -5,4 до -2,4)	-4,3* (95% ДИ от -5,8 до -2,7)

* $p < 0,05$ – сравнение с комбинацией олмесартан/ГХТ 40/25 мг.

Рис. 8. Дизайн многоцентрового рандомизированного 12-недельного сравнительного двойного слепого клинического в параллельных группах исследования у пациентов с АГ (n=1071) [46].



(рис. 3). Такие же закономерности прослеживались при динамике среднесуточного уровня САД и ДАД по данным СМАД (табл. 3). Снижение АД, по данным офисного и 24-часового измерения, носило дозозависимый характер. Следует заметить, что на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон степень снижения АД оказалась сопоставимой на дозах 80/25 мг и 40/25 мг.

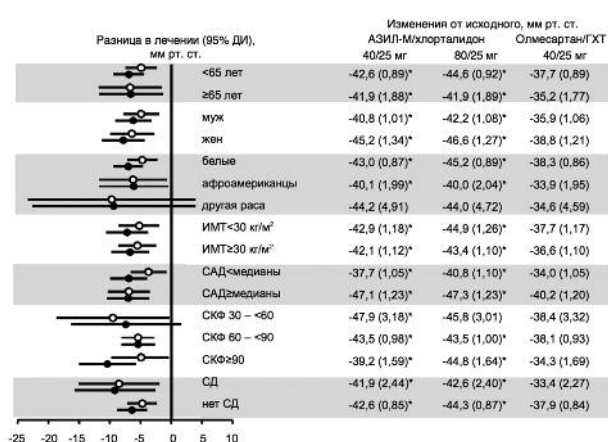
Применение фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон (Эдарби® Кло) в течение 8 нед обеспечивало достижение целевого уровня офисного АД у большего числа пациентов с АГ (табл. 4).

Не было получено данных о каких-либо различиях в антигипертензивном эффекте Эдарби® Кло в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), почечной функции и статуса сахарного диабета (СД).

Добавление АЗИЛ-М к хлорталидону уменьшало степень гипокалиемии в дозозависимом эффекте, т.е. чем выше была доза БРА, тем меньшее снижение содержания калия в сыворотке крови отмечалось (средние изменения составили на всех дозах АЗИЛ-М +0,08 ммоль/л, хлорталидона – -0,42 ммоль/л и комбинация АЗИЛ-М/хлорталидон – -0,08 ммоль/л). Это подтверждает позитивное влияние ингибирования активности РААС в предупреждении развития НЭ на терапии ТД.

G.Bakris и соавт. в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании у 609 пациентов со II стадией АГ (исходное среднее АД 164,6/95,4 мм рт. ст.) сравнивали фиксированную комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон с комбинацией АЗИЛ-М/ГХТ [44, 45]. Первые 2 нед пациенты получали лечение АЗИЛ-М в

Рис. 9. Сравнение снижения уровня клинического САД в разных группах пациентов через 12 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и олмесартан/ГХТ.



○ Разница в лечении между АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг
● Разница в лечении между АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг
* $p < 0,05$ – достоверность различий между АЗИЛ-М/хлорталидон vs олмесартан/ГХТ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73м².

дозе 40 мг, далее (на 4 нед) к терапии добавлялся ТД (хлорталидон или ГХТ) в низкой дозе 12,5 мг. Через 4 нед при отсутствии достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. или менее 130/80 мм рт. ст. при СД или ХБП) доза ТД удваивалась до 25 мг/сут (общая продолжительность исследования 10 нед). Важно отметить, что удвоение дозы ТД пациентам из группы АЗИЛ-М/хлорталидон требовалось реже (только 30,8%) по сравнению с пациентами из группы АЗИЛ-М/ГХТ (45,9%, $p < 0,001$). Переход от монотерапии АЗИЛ-М к комбинациям АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ обеспечил большее снижение уровня АД, по данным офисного измерения и СМАД (рис. 4, 5). Причем более заметное снижение уровня АД при разном измерении наблюдалось, если к терапии АЗИЛ-М добавлялся хлорталидон в дозе 12,5–25 мг при сравнении с присоединением ГХТ в тех же дозах. Разница в снижении уровня офисного САД составляла через 6 нед -5,6 мм рт. ст. и через 10 нед -5,0 мм рт. ст. в пользу комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон ($p < 0,001$ для обоих значений vs АЗИЛ-М/ГХТ), как и для 24-часового САД -5,8 мм рт. ст. и -4,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$ для обоих значений vs АЗИЛ-М/ГХТ). Это отражалось и в достижении целей снижения уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. для всех, менее 130/80 мм рт. ст. при наличии ХБП или СД) большим числом па-

циентов, получавших фиксированную комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон vs АЗИЛ-М/ГХТ: через 6 нед 64,1% vs 45,9% соответственно ($p<0,001$) и через 10 нед – 71,5% vs 62,3% соответственно ($p=0,013$).

Было выполнено несколько исследований, оценивающих антигипертензивную активность фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в сравнении с комбинацией олмесартан/ГХТ (олмесартан – один из наиболее эффективных гипотензивных препаратов в классе БРА).

В первом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 1085 пациентов с АГ распределялись в 3 группы: 1-я группа ($n=372$) получила комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон в дозе 20/12,5 мг с последующей титрацией доз до 40/25 мг через 4 нед при отсутствии достижения целей снижения АД ($n=143$), 2-я ($n=357$) – комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон в дозе 40/12,5 мг с титрацией доз до 80/25 мг ($n=124$), 3-я ($n=356$) – комбинацию олмесартан/ГХТ в дозе 20/12,5 мг с титрацией доз до 40/25 мг ($n=184$) [44, 45]. Общая продолжительность лечения составила 8 нед. Как через 4 нед, так и через 8 нед (при удвоении дозы БРА и ТД) снижение уровня АД при офисном измерении и СМАД было более заметным на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон, чем на олмесартан/ГХТ (рис. 6, 7, данные ДАД не представлены). Следует отметить, что через 4 нед титрация доз в составе комбинаций требовалось чаще (практически каждому второму) пациентам, получавшим олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг (51,7%), чем пациентам на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон 20/12,5 мг (38,4%) и АЗИЛ-М/хлорталидон 40/12,5 мг (34,7%).

W.Cushman и соавт. опубликовали результаты другого 12-недельного сравнительного исследования комбинаций АЗИЛ-М/хлорталидон и олмесартан/ГХТ, в рамках которого проводилось принудительное титрование доз как БРА, так и ТД у пациентов ($n=1071$) с АГ 2-й степени [46]. Дизайн исследования представлен на рис. 8. Исходное клиническое АД было 165/96 мм рт. ст. и среднесуточное АД – 150/88 мм рт. ст. Антигипертензивный потенциал комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в разных дозах превосходил таковой комбинации олмесартан/ГХТ (табл. 5).

Изменение офисного ДАД через 12 нед по отношению динамики этого показателя к комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг составило -2,3 мм рт. ст. (95% ДИ от -3,6 до -1,0, $p<0,001$) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг и -4,1 мм рт. ст. (95% ДИ от -5,4 до -2,8, $p<0,001$) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг. В табл. 6 представлены преимущества комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в контроле среднесуточного уровня АД по данным СМАД и через 22–24 ч после приема последней дозы препарата.

Процент пациентов, достигших уровень АД<140/90 мм рт. ст., был достоверно выше на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг (83,9%), чем на комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг (74,6%, $p<0,05$), но оказался сопоставим с комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг (81,4%, $p>0,04$).

Субанализ, выполненный в разных подгруппах пациентов с АГ, показал большее снижение уровня САД на терапии комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон в дозах 40/25 и 80/25 мг, чем на комбинации олмесартан/ГХТ (рис. 9). При этом не отмечено статистически значимых различий в снижении уровня САД на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, исходного значения САД, ИМТ, почечной функции и наличия СД ($p>0,10$).

Таким образом, антигипертензивная эффективность комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в дозах 40/25 мг и 80/25 мг оказалась сравнимой, но с лучшей переносимостью дозы 40/25 мг. При этом АД-снижающий эффект на комбинациях АЗИЛ-М/хлорталидон в обеих дозах превосходил таковой на комбинации олмесартан/ГХТ и был зафиксирован у большего процента больных АГ.

Следует заметить, что в клиническом исследовании у пациентов с систолической АГ (исходный средний уровень САД $\geq$ 160 мм рт. ст.) лечение комбинацией олмесартан/ГХТ в дозе 40/25 мг вело к снижению уровня САД на 34,5 мм рт. ст. (в упомянутом исследовании W.Cushman и соавт. на аналогичной дозе – 37,1 мм рт. ст.), и это меньше, чем при назначении больным комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг в исследовании W.Cushman и соавт. (-42,5 мм рт. ст.) [46, 47]. В клиническом исследовании, где оценивалась гипотензивная эффективность комбинации валсартан/ГХТ с титрацией доз до максимальной – 320/25 мг, у пациентов 70 лет и старше со средним исходным уровнем САД 164,4 мм рт. ст. (подобно исследованию W.Cushman и соавт.) снижение среднего офисного САД составило лишь 17,3 мм рт. ст. [46, 48]. В еще одном клиническом исследовании у пациентов с систолической АГ на комбинации ирбесартан/ГХТ снижение уровня офисного САД было 21,5 мм рт. ст. (хотя исходный уровень САД был ниже, т.е. 154,0 мм рт. ст., чем в исследовании W.Cushman и соавт. с комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон) [46, 49]. Эти данные дают дополнительное представление о мощности гипотензивного потенциала комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон.

Во многом такое превосходство АЗИЛ-М можно объяснить необратимой (непреодолимой) блокадой ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и полным антагонизмом эндогенного ангиотензина II даже через 24 ч после приема, т.е. в период снижения концентрации препарата в крови [51, 52]. Накопление в среде и повторное связывание АЗИЛ-М с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа обеспечивается за счет медленной диссоциации АЗИЛ-М из связи с этими рецепторами [52].

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что монотерапия АЗИЛ-М в сравнении с монотерапией такими сильными по своей антигипертензивной активности БРА, как олмесартан и валсартан, а также ИАПФ рамиприл, имеет явные клинические преимущества в контроле офисного и 24-часового АД, позволившие пациентам с АГ чаще достигать цели снижения уровня АД [53–56].

В настоящее время представляет интерес не только комбинация АЗИЛ-М/хлорталидон, но и комбинация АЗИЛ-М с дигидропиридиновым АК амлодипином. Среди первых были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования M.Weber и соавт. с включением 566 пациентов с АГ II стадии [57]. Пациентов рандомизировали в 3 группы: плацебо + амлодипин 5 мг ($n=189$) или свободные комбинации АЗИЛ-М и амлодипина: АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг ($n=189$) и АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг ($n=188$) при исходном уровне офисного АД 166/94, 166/95 и 165/95 мм рт. ст. соответственно и исходном среднесуточном АД 154/93, 153/93 и 154/93 мм рт. ст. соответственно. Через 6 нед терапии снижение уровня 24-часового АД составило в группе плацебо + амлодипин 5 мг -13,6/7,8 мм рт. ст., в группе АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг – -24,8/15,3 мм рт. ст. ($p<0,001$ vs плацебо +

амлодинин) и в группе АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг – -24,5/15,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$ vs плацебо + амлодипин). Величина офисного АД снижалась значительно больше в группе комбинаций АЗИЛ-М + амлодипин. В группе плацебо + амлодипин динамика АД составила -15,9/7,1 мм рт. ст. vs АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг на -27,0/12,0 мм рт. ст. АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг на -25,5/12,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обеих комбинаций vs монотерапия).

Таким образом, снижение уровня АД на комбинации АГП было на -10/7 мм рт. ст. больше, чем на монотерапии. Подобная положительная динамика проявлялась в дневной и ночной периоды времени контроля уровня АД. Так, снижение АД на комбинациях АЗИЛ-М/амлодипин составило днем ~-25/16 мм рт. ст. и ночью -23/14 мм рт. ст., тогда как эти параметры в группе плацебо + амлодипин уменьшались в меньшей степени: днем -14/8 и ночью -13/8 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для каждого сравнения). В результате на фоне приема плацебо + амлодипин только 25,1% достигало цели АД (менее 140/90 мм рт. ст.), что практически в 2 раза меньше, чем на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг (49,2%, $p < 0,001$), и в 1,8 раза меньше, чем на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг (46,4%, $p < 0,001$). Следует отметить, что в составе комбинаций АГП была использована не максимальная доза амлодипина (только 5 мг).

Любые НЭ встречались у 47% пациентов на плацебо + амлодипин, у 48% пациентов – на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг и у 40% – на АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг. Отеки нижних конечностей чаще фиксировались в группе плацебо + амлодипин (у 7,6%), чем на фоне двух комбинаций (2,6–2,7%). Полученные результаты не являются сюрпризом, поскольку предыдущие исследования амлодипина (в стартовой дозе 5 мг) с другими БРА или ИАПФ показали хороший антигипертензивный эффект.

Итак, назначение АЗИЛ-М в составе фиксированной комбинации с ТД хлорталидоном в низких дозах (12,5–25 мг) или свободной комбинации с АК амлодипином в стартовой дозе (5 мг) у пациентов с АГ обеспечивает дополнительный хороший контроль АГ в течение суток при благоприятной их переносимости.

Закключение

Сегодня назначение БРА для лечения АГ становится оправданно популярной стратегией из-за их выраженного и длительного снижения АД (особенно на терапии АЗИЛ-М), сочетающегося с хорошим профилем безопасности, сравнимым с плацебо. Использование хлорталидона в составе комбинации с БРА базируется на принципах доказательной медицины и имеет явный приоритет перед ГХТ. Фиксированная комбинация АГП – БРА с ТД (хлорталидоном) или свободной комбинации с АК (амлодипином) у большего числа пациентов обеспечивает достижение целевого значения АГ, ассоциированного с наименьшим риском развития ССО. Применение рациональных новых комбинаций АГП позволит существенно улучшить контроль АГ в клинической практике.

Литература/References

1. 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

2. Weber MA, Schiffrin EL, 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 Hypertens* 2014; 32: 3–15.
3. Barrios V, Escobar C. Is a new crash coming? *J Hypertens Open Access* 2012; 1: e105.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
5. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009; 27 (5): 963–75.
6. Wijesundera HC, Machado M, Farabati F et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA* 2010; 303 (18): 1841–7.
7. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988–2005. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (11): 988–96.
8. Cifkova R, Skodova Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28 (11): 2196–203.
9. Escobar C, Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24 (1): 3–8.
10. 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; 112: 290–300.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
12. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
13. Weber MA, Schiffrin EL, 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 Hypertens* 2014; 32: 3–15.
14. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014. Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. Published online: December 18, 2013. doi:10.1001/jama.2013.284427
15. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control* 2014; 7: 35–47.
16. Motwani JG. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3 (2): 72–8.
17. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183 (9): 1007–13.
18. Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011; 124: 896–9.
19. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension*. 2010; 56: 335–7.

20. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
21. Materson BJ, Oster JR, Michael UF et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 192–8.
22. Finnerty FA. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensive's. *Angiology* 1976; 27: 738–44.
23. Ernst M, Carter B, Goerdt C. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–8.
24. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104–9.
25. Matthews KA, Brenner MJ, Brenner AC. Evaluation of the efficacy and safety of a hydrochlorothiazide to chlorthalidone medication change in veterans with hypertension. *Clin Ther* 2013; 35 (9): 1423–30.
26. Flack J, Sica D, Nesbitt S. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide as a preferred diuretic: is there a verdict yet? *Hypertension* 2011; 57: 665–6.
27. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
28. 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: 3255–64.
29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
30. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242 (23): 2562–71.
31. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention trial. *Circulation* 1990; 82 (5): 1616–28.
32. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4): 689–94.
33. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59: 1110–7.
34. Chen P, Changai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015. doi:10.1093/ajh/hpv050
35. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51.
36. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension* 2011; 58 (6): 1001–7.
37. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010; 56 (3): 463–70.
38. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr Opin Cardiol* 2013; 28 (4): 426–32.
39. McManus RJ, Caulfield M, Williams B; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Hypertension guideline 2011: evidence-based evolution. *BMJ* 2012; 344: e181.
40. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2013; www.nice.org.uk/guidance/CG127
41. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284–92.
42. Shuster JE, Bleske BE, Dorsch MP. Clinical utility of azilsartan-chlorthalidone fixed combination in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 381–7.
43. Clinical trials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
44. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229e10.
45. Pierini D, Anderson KV. Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone: A new Fixed-Dose Combination Antihypertensive. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 694–703.
46. Cushman WC, Sica D, Bakris GL et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan/HCTZ combinations in Stage 2 systolic hypertension. American Society of Hypertension. Twenty-Sixth Annual Scientific Meeting and Exposition [featured posters, poster 162]. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (S1): A12–A163. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00459x/abstract>
47. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in Stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
48. Izzo JL Jr, Neutel JM, Silfani T et al. Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 36–44.
49. Izzo JL Jr, Weintraub H, Duprez D et al. Treating systolic hypertension in the very elderly with valsartan-hydrochlorothiazide vs either monotherapy: ValVET primary results. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 722–30.
50. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. on behalf of the INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/HCTZ in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 578–86.
51. 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; 336: 801–8.
52. Miura S, Fujino M, Hanzawa H et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem* 2006; 281: 19288–95.
53. Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467–72.
54. White WB, Weber MA, 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; 57: 413–20.
55. Bonner G, Bakris G, 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; 27: 479–86.
56. Pottboff S, Gitt A, Braumgart P et al. Blood pressure reduction by monotherapy with azilsartan as compared to ace inhibitors in clinical practice in GERMANY. Results of the EARLY REGISTRY. *J Hypertens* 2014; 32: e370–1.
57. Weber MA, White WB, Sica D et al. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension Blood Pressure Monitoring 2014, 19: 90–7.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

— * —