

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 1

М.Г.Бубнова[✉]

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

В статье представлен обзор фармакологических особенностей одного из классов антигипертензивных препаратов – блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – и одного из новых представителей этого класса – азилсартана медоксомила (Эдарби®). Проанализирована антигипертензивная эффективность различных БРА, а также азилсартана медоксомила при монотерапии в сравнении с другими БРА и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в разных группах пациентов. В статье изложены плеiotропные эффекты азилсартана медоксомила, открытые к настоящему моменту.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, азилсартана медоксомил.

✉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 1. Кардиосоматика. 2015; 2: 68–80.

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 I

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

This article deals with the overview of the pharmacological characteristics of one class of antihypertensive drugs – angiotensin II receptor antagonists (ARA II) and new member of this class – azilsartan medoxomil (Edarbi®). We have analyzed the antihypertensive efficacy of different ARA, as well as azilsartan medoxomil efficacy in case of monotherapy and in comparison with other ARA and angiotensin-converting enzyme inhibitors among different groups of patients. The article describes the pleiotropic effects of azilsartan medoxomil, discovered nowadays.

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

✉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 I. 2015; 2: 69–80.

Артериальная гипертензия (АГ) в современном мире стала проблемой глобального масштаба. Но и в будущем данное заболевание будет под пристальным вниманием, поскольку к 2025 г. число больных АГ составит 60% среди населения Земли, т.е. 4,56 млрд [1]. Во многом это является следствием глобального постарения населения планеты, так как известно, что уровень артериального давления (АД) увеличивается с возрастом [2]. Среди других причин распространенности лиц с повышенным АД в мире называют надвигающуюся эпидемию ожирения, а также большое потребление населением поваренной соли.

К настоящему времени доказана прямая взаимосвязь АГ с риском развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). С повышенным уровнем АД связано как минимум 7,6 млн смертей в мире ежегодно [3].

Наблюдаемое в США уменьшение числа смертей от ИБС на 44% за период 1980–2000 гг. было напрямую обусловлено падением на 20% уровня систолического АД (САД). Для России возможность подобного влияния контроля АГ на смертность особенно актуальна, так как в структуре общей смертности болезни системы кровообращения занимают устойчивое первое место (737,1 смертей на 100 тыс. человек в

Рис. 1. Осведомленность о наличии заболевания, частота приема АГП и контроль АГ.

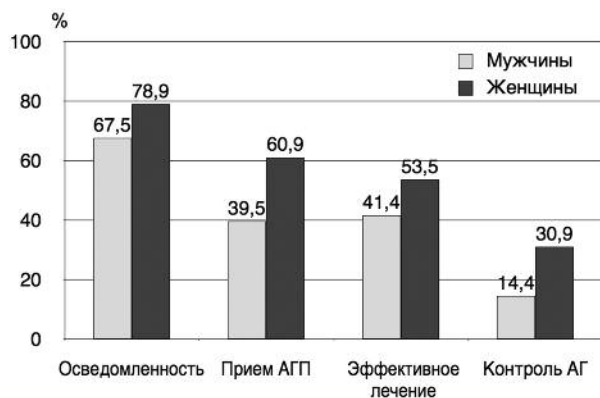
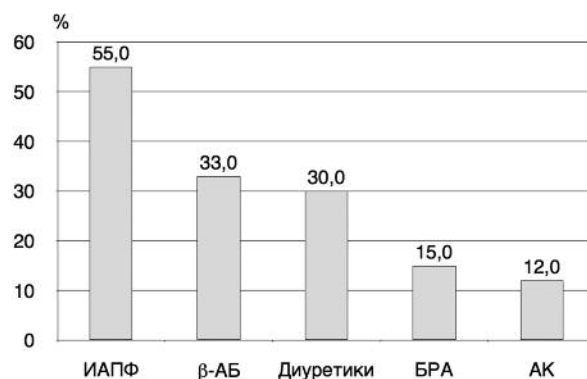


Рис. 2. Частота назначений АГП по классам.



2012 г.), при этом ИБС уносит в год более 0,5 млн жизней [4].

Скрининг АГ, проводимый в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний) в 9 регионах России (n=15 300), отличающихся по климатическим, географическим, экономическим и демографическим характеристикам, показал, что в целом по России распространенность АГ составляет 44% [5]. Это достоверно выше показателей, полученных в Федеральной программе мониторинга АГ «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ» 2010 г. (39,7%) [6]. При этом распространенность АГ колеблется в разных регионах России. Если в Санкт-Петербурге и Оренбургской области этот показатель равен 35,9 и 37,8% соответственно, то в Кемеровской (48,5%), Тюменской (49,1%) и Воронежской (56,1%) областях он существенно выше [5]. С возрастом частота АГ увеличивается более чем в 3 раза – с 18,3% среди лиц 25–34 лет до 74,5% среди лиц 55–64 лет.

Важно отметить, что, по данным исследования ЭССЕ-РФ, о наличии АГ были осведомлены 73,1% лиц (рис. 1). По полученным данным, этот показатель увеличивался с возрастом – с 56,9% в группе лиц 25–34 лет до 88,1% в группе лиц 55–64 лет. Среди пациентов, страдающих АГ, только каждый второй (50,5%) пациент принимал антигипертензивные препараты (АГП), из них чаще женщины (60,9%), чем мужчины (39,5%). Обращает на себя внимание и низкий процент пациентов, успешно контролируемых уровнем АГ: среди всех лиц с АГ это 22,7%, причем среди мужчин в 2 раза меньше, чем среди женщин (см. рис. 1). Доля эффективно лечимых пациентов среди лиц, страдающих АГ и принимающих АГП, составила лишь 49,2% с лучшей эффективностью лечения АГ у женщин (см. рис. 1). С возрастом, при присоединении сопутствующей патологии, доля эффективно лечимых снижалась как среди женщин (с 73,7% в возрасте 25–34 лет до 34,4% в возрасте 55–64 лет), так и среди мужчин (с 64,5 до 24,5% соответственно). Таким образом, среди всех пациентов с АГ контролировали уровень АД только 1/3 женщин и каждый седьмой мужчина.

В то же время нельзя не отметить, что в последние десятилетия в Российской Федерации имеется отчетливая положительная тенденция к росту осведомленности населения о наличии у них АГ и охвату лечением. Полученные в исследовании ЭССЕ-РФ показатели несколько выше, чем в Румынии, Сербии и Китае, но ниже, чем в США и Канаде [7–10]. Так, по данным ис-

следования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в США среди лиц старше 18 лет частота приема АГП увеличилась с 63,5% в 2001–2002 гг. до 77,3% в 2009–2010 гг., а эффективность лечения АГ возросла с 32% в 1976–1980 гг. до 60,3% в 2009–2010 гг. [11]. В Канаде эффективность лечения в 2007–2009 гг. составляла 65,8%, но к 2020 г. этот показатель планируется увеличить до 78% [10, 12].

Отсутствие достижения у большинства страдающих АГ целевых уровней АД (по данным ЭССЕ-РФ) имеет огромные последствия для общественного здоровья, поскольку, как было показано, низкий контроль АД ассоциируется с заметным подъемом риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14].

Какие АГП чаще всего назначаются больным АГ для контроля АД?

Исследование PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology study), в котором участвовали страны с разным уровнем экономического развития, показало, что в странах с высоким и выше среднего доходом среди АГП чаще назначают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), в странах с доходом ниже среднего – антагонисты кальция (АК) и диуретики, в странах с низким доходом – β-адреноблокаторы (β-АБ) [15]. В Италии среди назначенных АГП на первом месте стоят также ИАПФ, а в Швейцарии – диуретики и БРА [16, 17]. В США, согласно рекомендациям JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), препаратами первого выбора при лечении АГ являлись тиазидные диуретики, но в последних рекомендациях JNC 8 (2014 г.) в качестве АГП первого выбора (у белого населения) помимо диуретиков тиазидного типа рекомендуется использовать ИАПФ, БРА и АК [18, 19].

В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, на первом месте по частоте назначений АГП, как и по данным мониторинга АГ 2010 г., остаются ИАПФ (их получают более 1/2 лиц с АГ; рис. 2), они же – на первом месте в общей доле назначений. Около 1/3 больных получают β-АБ, столько же – диуретики, АК – 18,8% и БРА – 14,2% [5, 6].

По данным крупного общероссийского исследования ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограничен-

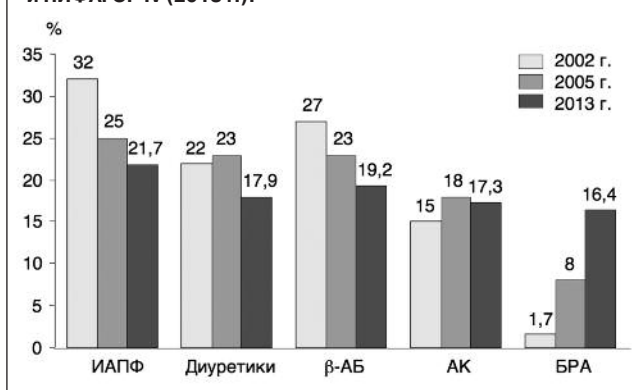
Таблица 1. Основные классы АГП, рекомендуемые к назначению разными медицинскими сообществами в качестве монотерапии

Заболевания	JNC 8 [19]	ASH/ISH [21]	ESC/ESH [22]	РМОАГ [23]
Все пациенты с АГ (без СД и ХБП)	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА или АК	<60 лет – ИАПФ или БРА*; >60 лет – АК** (предпочтительнее) или тиазидные диуретики	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА, АК, β-АБ	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА, АК или β-АБ
Пациенты с АГ+СД	Тиазидные диуретики, АК, ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ, БРА или АК
Пациенты с АГ+ХБП	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА

Примечание. ESH – European Society of Hypertension, Европейское общество по АГ; ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов; РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. *БРА могут быть предпочтительнее, так как ИАПФ могут вызывать кашель или ангионевротический отек, хотя стоимость ИАПФ ниже. **ИАПФ и БРА обычно также эффективны.

Таблица 2. Целевые уровни АД согласно современным рекомендациям

Группа пациентов	JNC 8 [19]	ASH/ISH [21]	ESC/ESH [22]	РМОАГ [23]
	АД, мм рт. ст.			
<60 лет	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90
60–79 лет	<150/90	<140/90	<140/90	<140/90, возможно ↓ САД до 140–150
≥80 лет	<150/90	<150/90	<150/90	<140/90, возможно ↓ САД до 140–150
СД	<140/90	<140/90	<140/90	<140/85
ХБП	<140/90	<140/90	<130/80	<140/90, но при протеинурии ↓ САД до <130

Рис. 3. Динамика назначения основных классов АГП в России, по данным фармакоэпидемиологических исследований ПИФАГОР I (2002 г.), ПИФАГОР II (2008 г.) и ПИФАГОР IV (2013 г.).

ное Россией), оценивающего лечение пациентов с АГ в реальной клинической практике, структура АГП, которые врачи используют для лечения больных АГ, включает 5 основных классов [20]. Как видно из рис. 3, лидирующие позиции с 2002 г. по настоящее время в лечении АГ занимают ИАПФ, далее – β-АБ, диуретики тиазидного типа и АК. В 2013 г. обращает на себя внимание рост назначений препаратов из класса БРА (см. рис. 3).

Какие классы АГП следует выбирать в клинической практике согласно современным рекомендациям?

Лечение больного АГ должно строиться на общепринятых международных и национальных рекомендациях по контролю уровня АД. В целом все рекомендации основываются на рандомизированных клинических исследованиях, выполненных в мире. При этом по большинству позиций рекомендации разных медицинских сообществ имеют единую позицию, хотя и встречается иная точка зрения, которая во многом обусловлена мнением экспертов, участвующих в подготовке таких рекомендаций.

В табл. 1 представлены позиции нескольких медицинских сообществ по выбору того или иного класса АГП при лечении больных АГ, в том числе при ее со-

четании с сахарным диабетом (СД) или хронической болезнью почек (ХБП).

Во всех принятых на сегодняшний день рекомендациях говорится о важности снижения уровня АД у пациента до целевого значения, сопряженного с наименьшей вероятностью развития у пациента неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений – ССО (табл. 2). Сегодня уже очевидно, что основными направлениями профилактики АГ и ее грозных ССО являются раннее выявление заболевания, охват лечением всех пациентов, достижение у них целевых уровней АД и удержание на терапии, иначе говоря, увеличение приверженности пациентов рекомендациям врачей. Именно на это должны быть направлены усилия медицинских работников. В то же время надо помнить, что успех терапии АГ во многом определяется правильным выбором препарата и его оптимальной дозы для конкретного пациента.

Обоснован ли рост назначения БРА среди других АГП в последние годы?

По данным исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.), в структуре назначений АГП доля БРА значительно выросла (до 14,2%) в сравнении с данными Федеральной программы мониторинга АГ (2010 г.), где она составляла только 5,4% [5, 6]. В рамках исследования ПИФАГОР доля пациентов с АГ, получающих терапию БРА, возросла в 9,6 раза с 2002 по 2013 г. (см. рис. 3). Такая положительная динамика наблюдается и в других странах. Так, в США число пациентов, получающих БРА, по данным исследования NHANES, за период с 2001 по 2010 г. увеличилось с 10,6 до 22,1% [11].

В последнее десятилетие использование БРА для управления АГ становится популярной стратегией, поскольку препараты этого класса эффективно снижают уровни АД и имеют хорошую переносимость, сопоставимую с плацебо. Прочность позиций БРА в международных и национальных рекомендациях по лечению больных АГ научно обоснована результатами многочисленных клинических исследований [18, 19, 21–23]. Это позволило существенно расширить показания к применению БРА у больных АГ и рассматривать их в качестве основного класса АГП, применяемого как для инициации лечения, так и для постоянной поддерживающей терапии (см. табл. 1). До-

Таблица 3. Сравнительная фармакокинетическая характеристика БРА [25, 26]

БРА	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Влияние пищи	Активные метаболиты	Выведение печень/почки, %	Селективность к AT ₁ -рецепторам
Азилсартана медоксомил	60	11	Нет	Азилсартан	55/42	>10,000
Кандесартан цилексетил	42	9–13	Нет	Кандесартан	67/33	>10,000
Эпросартан	13	5–9	↑ 55% C _{max} /AUC на фоне жирной пищи	Нет	70/30	>1,000
Ирбесартан	60–80	11–15	Нет	Нет	80/20	>8,500
Лозартан	33	6–9 (EXP3174)	Минимальное	EXP3174	65/35	>1,090 (лозартан), >6,250 (EXP3174)
Олмесартан медоксомил	26	12–18	Нет	Олмесартан	50–65/35–50	>12,500
Телмисартан	43	20–24	Минимальное	Нет	98/2	>3,000
Валсартан	23	6	↓ 50–40% C _{max} /AUC	Нет	80/20	>20,000

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация.

полнительно выделяют особые клинические ситуации для назначения БРА: хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, диабетическая и недиабетическая нефропатия, СД, метаболический синдром, ХБП (протеинурия/микроальбуминурия), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пожилой возраст, кашель при приеме ИАПФ. Существуют доказательства клинической пользы назначения БРА пациентам с АГ при эректильной дисфункции, хронической обструктивной болезни легких, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболическом синдроме, в том числе для предупреждения развития СД [19, 22].

Антигипертензивная активность и другие позитивные фармакологические влияния БРА связаны с ослаблением эффектов ангиотензина II (АТ II) из-за селективной блокады рецепторов АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы). Дополнительным механизмом воздействия БРА является стимуляция рецепторов АТ II 2-го типа (АТ₂-рецепторы), что усиливает клиническую полезность этого класса препаратов, включая их антипролиферативную и вазодилатационную активность [24].

Активность РААС, пол и возраст пациентов не влияют на антигипертензивную эффективность БРА. Кроме того, при приеме БРА не отмечается «ускользания» гипотензивного эффекта, так как их действие не зависит от пути образования АТ II в организме (в отличие от ИАПФ, которые блокируют образование АТ II частично и только через подавление концентрации ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови). Старт терапии БРА не провоцирует развития гипотонии (эффект первой дозы) и не является причиной ортостатической гипотонии. БРА не только не нарушают цереброваскулярную циркуляцию, но, напротив, способны улучшать когнитивную функцию.

Доказано, что БРА обладают вазопротективным и нефропротективным действием, антипролиферативным и антиоксидантным эффектом, антидиабетическим и противоишемическим влиянием, снижают риски ССО, включая смертность пациентов при хронической сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда. Способность БРА к органопротекции и улучшению сердечно-сосудистого прогноза во многом обусловлена собственно снижением уровня АД. Достоинство класса БРА – их наилучшая переносимость среди других классов АГП. Это особенно было подчеркнуто в совместных рекомендациях Американского общества по

АГ (American Society of Hypertension – ASH) и Международного общества по АГ (International Society of Hypertension – ISH) от 2014 г. [21]. Как заключили эксперты, «БРА хорошо переносятся, не вызывают кашля, и их прием очень редко приводит к ангионевротическому отеку. Они эффективны, как и ИАПФ, но предпочтительнее ИАПФ, если, конечно, доступны пациенту. У БРА нет дозозависимых нежелательных явлений. Разумно начинать лечение БРА со средних и даже высоких доз, одобренных к применению».

Общая характеристика класса БРА

В настоящее время для клинического применения одобрено 8 БРА: азилсартана медоксомил, кандесартан цилексетил, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, валсартан, телмисартан [21]. Вариабельность гипотензивного ответа на прием разных БРА может объясняться различиями в их фармакокинетических и фармакодинамических профилях, включая силу (аффинность) и характер (конкурентный или неконкурентный) взаимодействия с АТ₁-рецепторами (табл. 3).

Некоторые БРА являются исходно фармакологически активными (телмисартан, валсартан, ирбесартан, эпросартан), тогда как другие представляют собой пролекарство и активируются в желудочно-кишечном тракте (например, лозартан, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксомил, азилсартана медоксомил).

Подавляющее большинство БРА (азилсартан медоксомил, кандесартан цилексетил, ирбесартан, телмисартан) – это неконкурентные блокаторы АТ₁-рецепторов [26]. Эта особенность в сочетании с высокой аффинностью делает фармакологическую активность перечисленных БРА необратимой. Под «конкурентностью» подразумевается возможность вытеснения БРА из мест связывания с АТ₁-рецепторами при повышении концентрации АТ II, чего не наблюдается при применении неконкурентных БРА. Эпросартан – единственный БРА, действие которого преодолимо высокими концентрациями АТ II. Лозартан рассматривается в качестве слабого конкурентного БРА, но его активный метаболит (EXP3174) относится к группе неконкурентных блокаторов АТ₁-рецепторов.

Первый БРА – лозартан характеризуется наименьшей силой связывания с АТ₁-рецепторами, хотя его активный метаболит EXP3174 в 10 раз сильнее лозартана [26, 27]. Новые БРА отличаются большей (более чем в 10 раз) аффинностью, соотносимой с более выраженным клиническим эффектом. Так,

Таблица 4. БРА и их дозы (25 и 50% от максимальной и максимальная доза), включенные в метаанализ (Н.Макани и соавт., 2014) [29].

Препарат	25% от максимальной дозы, мг	50% от максимальной дозы, мг	Максимальная доза, мг
Азилсартана медоксомил	–	40	80
Кандесартан цилексетил	8	16	32
Ирбесартан	75	150	300
Лозартан	25	50	100
Олмесартан медоксомил	5-10	20	40
Телмисартан	20	40	80
Валсартан	80	160	320

концентрация олмесартана, необходимая для блокады 50% AT_1 -рецепторов коркового вещества быка (IC_{50}), составляет 7,7 нМ, что в 1,2 раза ниже необходимой для этих целей концентрации телмисартана (9,2 нМ), практически в 2 раза ниже концентрации кандесартана (IC_{50} 12 нМ) и активного метаболита лозартана EXP3174 (IC_{50} 16 нМ), в 12 раз ниже концентрации лозартана (IC_{50} 92 нМ) [27].

Различия БРА по силе связывания с AT_1 -рецепторами влияют и на прочность связи, определяющей продолжительность действия препарата. Например, у лозартана длительность действия наименьшая и составляет в среднем около 12 ч, у валсартана – 24 ч, у телмисартана – более 24 ч, у кандесартана – 36 ч и т.п. В американских рекомендациях JNC 8 по управлению высоким уровнем АД у взрослых (2014 г.) рекомендуется назначать лозартан и эпросартан 1–2 раза в день против однократного суточного приема кандесартана, валсартана, ирбесартана [19].

БРА различаются своими липофильными свойствами, которые во многом влияют на тканевое распределение и локальные РААС (в тканях, стенках сосудов и т.п.). Лозартан – самый гидрофильный из всех БРА: коэффициент липофильности (октанол/вода) его активного метаболита EXP3174 составляет -2,45 против других БРА (для валсартана -0,95, кандесартана -0,98, эпросартана 0,047, ирбесартана 1,48 и телмисартана 3,20).

Следует заметить, что БРА по-разному влияют на уровень экспрессии γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксидов (PPAR- γ). Известно, что эти рецепторы вовлекаются в регулирование липидного и углеводного обмена, функции эндотелия, дифференцировку адипоцитов, процессы воспаления. Лекарства, стимулирующие этот подтип рецепторов, могут быть полезными в лечении атеросклероза, СД, онкологических заболеваний. К БРА, действующим как частичные агонисты PPAR- γ , относят азилсартана медоксомил, кандесартан цилексетил, телмисартан, ирбесартан и лозартан [28].

В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа (n=15 289, 60% мужчин, средний возраст 56 ± 7 лет), оценивающего антигипертензивный эффект монотерапии (средняя продолжительность приема 10 нед) разными БРА по данным 24-часового мониторинга АД при приеме разных доз: 25 и 50% от рекомендуемой максимальной дозы, а также на максимальной дозе [29]. БРА и их дозы, включенные в данный метаанализ, представлены в табл. 4.

Метаанализ подтвердил дозозависимое снижение уровней АД на фоне всех БРА. Так, на дозе 25% от максимальной снижение уровней САД и диастолического АД (ДАД) составило 10,3 и 6,7 мм рт. ст., на дозе 50% от максимальной – 11,7 и 7,6 мм рт. ст. соответственно, а на максимальной дозе – 13,0 и 8,3 мм рт. ст. со-

ответственно. Показано, что удвоение дозы БРА увеличивало их антигипертензивный эффект в среднем до 2 мм рт. ст. для САД и ДАД.

Несмотря на наличие для лечения и контроля АД более современных БРА с усовершенствованными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, врачи чаще всего назначают пациентам именно первый из сартанов – лозартан. В исследовании ПИФАГОР IV (2013 г.) доля пациентов, принимавших лозартан, от всех назначаемых БРА была наибольшей и составила 37,3% [20].

Ряд метаанализов указывает на превосходство других БРА в снижении АД перед лозартаном [30, 31]. В упомянутом метаанализе Н.Макани и соавт. (2014 г.) гипотензивную эффективность оригинального лозартана (50 и 100 мг) сравнивали с другими АГП в дозе 50% от максимальной и максимальной дозе (см. табл. 4) [29]. По данным суточного мониторинга АД оригинальный лозартан достоверно меньше снижал уровни АД, чем другие БРА. На фоне приема лозартана в дозе 50 мг достигнуто меньшее снижение САД (на 2,5 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (на 1,8 мм рт. ст., $p = 0,0003$) против других БРА, принимаемых в дозе 50% от максимальной. На фоне приема лозартана в дозе 100 мг САД снижалось меньше на 3,9 мм рт. ст. ($p = 0,0002$) и ДАД – на 2,2 мм рт. ст. ($p = 0,002$), чем на других БРА, принимаемых в максимальной дозе.

Таким образом, оригинальный лозартан, имея, как и другие БРА, дозозависимый эффект в снижении уровня АД, при сравнении «head-to-head» с другими БРА на всех оцениваемых дозах (50 и 100 мг) достоверно проявлял меньшую антигипертензивную активность [29]. Повышение дозы лозартана от 50 до 100 мг приводило к меньшему снижению уровня АД, чем удвоение дозы (переход от средней к максимальной дозе) других БРА. L.Mazzolai и соавт. показали, что у нормотензивных лиц лозартан через 4 ч после приема способен блокировать AT_1 II, провоцирующий подъем САД, в меньшей степени (на 43%), чем валсартан (на 51%) и ирбесартан (на 88%) [32].

БРА различаются между собой и по времени наступления стабильного АД-снижающего эффекта: у олмесартана его можно ожидать через 1–2 нед, ирбесартана – 2 нед, эпросартана – 2–3 нед, кандесартана – 2–4 нед, телмисартана и валсартана – 4 нед, а лозартана – 3–6 нед [28].

Данные метаанализа, в который вошли эпидемиологические и клинические исследования, доказали, что снижение уровня САД даже на 2 мм рт. ст. связано с заметным уменьшением сердечно-сосудистого риска – смертности от ИБС на 7% и смертности от инсульта на 10% [33]. Это подтверждает важность борьбы за каждый мм рт. ст. с целью предотвращения ССО. Вот почему при назначении АГП, в том числе и БРА, предпочтение следует отдавать лекарственным сред-

ствам с большим антигипертензивным потенциалом.

Фармакологические особенности азилсартана медоксомила

Азилсартана медоксомил (Эдарби®), компания «Такеда» – восьмой БРА, появившийся в арсенале врачей для лечения и контроля АГ у взрослых в 2012 г. Рекомендованная начальная дозировка препарата составляет 40 мг/сут, максимальная дозировка – 80 мг/сут. При появлении на фармацевтическом рынке нового лекарственного средства всегда актуален вопрос: какова специфика влияния данного препарата и какие характеристики препарата свидетельствуют о предпочтительности его применения в клинической практике?

Азилсартана медоксомил структурно подобен кандесартану, за исключением наличия в его молекуле оксадиазольного кольца вместо тетразольного кольца (в дополнение к карбоксильной группе). Именно структурной особенностью азилсартана медоксомила объясняют его улучшенную фармакокинетику по сравнению с другими БРА, т.е. более прочное связывание с AT_1 -рецепторами и более медленную диссоциацию из связи с ними [34]. Как известно, при назначении пациенту БРА уровень AT_2 в ответ на лечение может компенсаторно увеличиваться, в результате повышенные концентрации AT_2 начинают конкурировать с БРА за места связывания с AT_1 -рецепторами. Структурные и фармакологические особенности азилсартана медоксомила не позволяют избытку AT_2 вытеснить его из связи с AT_1 -рецепторами.

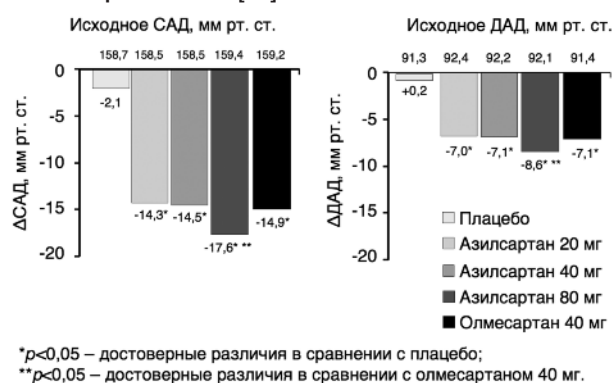
В эксперименте установлено, что потенциал ингибирования специфического соединения AT_2 с AT_1 -рецепторами человека при концентрации IC_{50} [концентрация, которая ингибирует соединение 50% радиоактивно меченного $125I(Sar1-Phe8) AT_2$ с мембраной клеток, содержащих AT_1 -рецепторы человека] у азилсартана наивысший и составляет 2,6 нМ, что приблизительно в 2 раза выше, чем у олмесартана (6,7 нМ) и телмисартана (5,1 нМ), а также в 5–20 раз выше, чем у ирбесартана (15,8 нМ) и валсартана (44,9 нМ) [34].

Медленная диссоциация азилсартана медоксомила из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT_1 -рецепторами. Азилсартана медоксомил блокирует активность РААС даже после полного «вымывания» действующего вещества из организма (IC_{50} 7,4 нМ) vs олмесартан (IC_{50} 242,5 нМ), телмисартан (IC_{50} 191,6 нМ), валсартан (IC_{50} >10 000 нМ) и ирбесартан (IC_{50} >10 000); как видно, их действие после «вымывания» действующего вещества из организма значительно ослабляется – в 30–1000 раз [34].

Данные экспериментальных исследований указывают на присутствие у азилсартана медоксомила (как у кандесартана и олмесартана) свойств обратного агониста AT_1 -рецепторов [35]. Обратный агонизм конституциональной активности AT_1 -рецепторов есть одно из важных фармакологических свойств БРА, поскольку это определяет их органопротективную способность [35]. Азилсартана медоксомил отличается высокая липофильность. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, служит изофермент CYP2C9.

Таким образом, азилсартана медоксомил обеспечивает необратимую (непреодолимую) блокаду AT_1 -рецепторов и полный антагонизм эндогенного AT_2 даже через 24 ч после приема, т.е. в период снижения концентрации препарата в крови. Фармакологические особенности азилсартана медоксомила

Рис. 4. Динамика снижения уровня АД по данным клинического измерения через 6 нед на фоне разных доз азилсартана медоксомила в сравнении с плацебо и олмесартаном 40 мг [37].



объясняют его более выраженный по силе и продолжительности антигипертензивный эффект при сравнении с другими БРА (подтверждено результатами клинических исследований).

Антигипертензивная активность азилсартана медоксомила

Эффективные терапевтические дозы азилсартана медоксомила при лечении АГ составляют от 40 до 80 мг 1 раз в сутки [36]. В клинических исследованиях подтверждается дозозависимость азилсартана медоксомила в снижении уровня АД. Прием Эдарби® не вызывает развитие ортостатической гипотонии и гипотонии первой дозы. При прекращении приема препарата не наблюдается феномена отмены.

Антигипертензивная активность азилсартана медоксомила исследовалась в разных рандомизированных клинических исследованиях в сравнении с другими БРА. G.Bakris и соавт. оценивали дозозависимый эффект азилсартана медоксомила (в дозах 20, 40 и 80 мг) в сравнении с плацебо и олмесартаном в дозе 40 мг у 1275 больных эссенциальной АГ [37]. Через 6 нед азилсартана медоксомил в дозе 80 мг достоверно ($p < 0,05$) эффективнее снижал уровни САД и ДАД (по данным клинического измерения АД) по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг (рис. 4). Причем прием азилсартана медоксомила приводил к дополнительному снижению уровня САД (на 2,7 мм рт. ст., $p = 0,043$) и ДАД (на 1,5 мм рт. ст., $p = 0,044$).

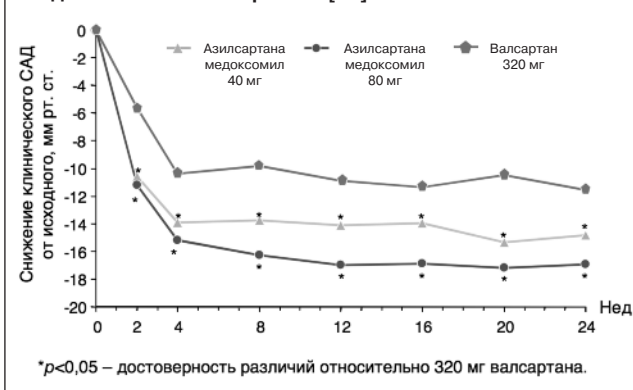
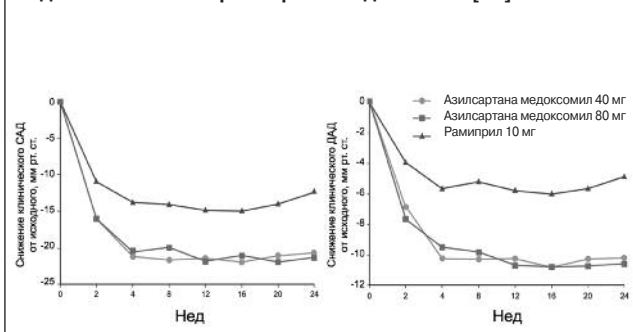
Данные суточного мониторингирования АД подтвердили дозозависимый антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила, указывали на преимущество этого препарата в дозе 80 мг перед 40 мг олмесартана в снижении уровня АД (разница в снижении 24-часового САД составила 2,1 мм рт. ст., $p = 0,038$ в пользу первого) и продемонстрировали эквивалентность гипотензивного влияния азилсартана медоксомила и олмесартана в дозах 40 мг (табл. 5).

В исследовании D.Sica и соавт. у 984 пациентов с АГ сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила и валсартана в максимально разрешенных дозах [38]. В 1-й группе пациентов азилсартана медоксомил титровали с дозы 20 до 40 мг/сут ($n = 327$) и во 2-й группе – до 80 мг/сут ($n = 329$), а в 3-й группе пациентов валсартан титровали с дозы 80 до 320 мг/сут ($n = 328$).

Через 24 нед снижение уровня 24-часового САД было достоверно более выраженным при лечении азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг (-14,9 мм рт. ст., $p < 0,001$) и 80 мг (-15,3 мм рт. ст., $p < 0,001$), чем при приеме 329 мг валсартана (-11,3 мм рт. ст.,

Таблица 5. Преимущества азилсартана медоксомила в контроле 24-часового уровня САД по сравнению с другими АГП в разных клинических исследованиях

АГП	Величина дополнительного снижения уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими БРА, мм рт. ст.	
	Доза 40 мг	Доза 80 мг
Олмесартан 40 мг [37]	Нет различий	-2,1 ($p=0,038$)
Олмесартан 40 мг [39]	Нет различий	-2,5 ($p=0,009$)
Валсартан 320 мг [38]	-2,16 ($p<0,001$)	-2,69 ($p<0,001$)
Валсартан 320 мг [39]	-3,2 ($p<0,001$)	-4,3 ($p<0,001$)

Рис. 5. Динамика уровня САД, по данным клинического исследования, в течение 24 нед лечения азилсартана медоксомилом и валсартаном [38].**Рис. 6. Динамика уровней клинического САД и ДАД в течение 24 нед лечения азилсартана медоксомилом в дозах 40 и 80 мг и рамиприлом в дозе 10 мг [41].**

$p<0,001$). Различия между препаратами в снижении 24-часового САД представлены в табл. 5. Аналогичными были и изменения уровней 24-часового ДАД и офисного АД.

Число пациентов, достигших целевого уровня снижения САД (менее 140 мм рт. ст. и/или 20 мм рт. ст. и более от исходного), через 24 нед было достоверно меньше на валсартане 320 мг (47%) по сравнению с азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг (56%, $p=0,016$) или в дозе 80 мг (59%, $p=0,002$). Пациентов, ответивших на терапию снижением уровня ДАД (до менее чем 90 мм рт. ст. и/или 10 мм рт. ст. и более от исходного), также было больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (72%) и 80 мг (74%) против группы валсартана 320 мг (66%; $p=0,041$ и $p=0,015$ соответственно). При оценке общего числа пациентов с ответом на лечение (по критериям и САД, и ДАД) наблюдалась такая же тенденция: в группах азилсартана медоксомила на дозе 40 мг – это 50% пациентов и на дозе 80 мг – 55% пациентов, а в группе валсартана 320 мг – 41% пациентов.

Важно отметить, что достоверное снижение среднего уровня офисного САД при лечении азилсартана медоксомилом в дозах 40 и 80 мг в отличие от валсартана

в дозе 320 мг было зафиксировано ко 2-й неделе с достижением «плато» к 4-й неделе и последующим сохранением полученного гипотензивного эффекта (рис. 5).

Результаты 6-недельного рандомизированного клинического исследования (W.White и соавт.), оценивающего сравнительные антигипертензивные эффекты азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг, валсартана в дозе 320 мг и олмесартана в дозе 40 мг ($n=1291$), оказались сопоставимы с данными G.Bakris и соавт. и D.Sica и соавт. [37–39].

Через 6 нед снижение уровня клинического САД было более выраженным на фоне приема 40 мг азилсартана медоксомила против 40 мг олмесартана (на 3,2 мм рт. ст., $p=0,018$) и 320 мг валсартана (на 5,1 мм рт. ст., $p<0,001$), так же как и на 80 мг азилсартана медоксомила (на 3,5 мм рт. ст., $p=0,008$, и 5,4 мм рт. ст., $p<0,001$, соответственно) [39]. Такая же динамика наблюдалась и в отношении снижения уровня клинического ДАД. Результаты динамики 24-часового САД свидетельствуют о достоверном преимуществе 80 мг азилсартана медоксомила перед 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана, а 40 мг азилсартана медоксомила – перед 320 мг валсартана (при равном эффекте с 40 мг олмесартана); см. табл. 5. Разница в уровне 24-часового ДАД была в пользу азилсартана и составляла: -1,6 мм рт. ст. ($p=0,02$) между 40 мг азилсартана и 320 мг валсартана; -2,4 мм рт. ст. ($p<0,001$) между 80 мг азилсартана и 320 мг валсартана; -1,7 мм рт. ст. ($p=0,011$) между 80 мг азилсартана и 40 мг олмесартана.

Таким образом, азилсартана медоксомил при сравнении с такими сильными по своей антигипертензивной активности БРА, как олмесартан и валсартан, показал явные клинические преимущества в контроле офисного и 24-часового АД, позволившие пациентам с АГ чаще достигать цели снижения уровня АД.

Аналогичные выводы можно сделать из результатов 24-недельного сравнения азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) у пациентов ($n=884$) с АГ 1–2-й степени [41]. Рамиприл в дозе 10 мг достоверно уступал в снижении уровня клинического САД азилсартана медоксомилу в дозе 40 мг (на 8,4 мм рт. ст., $p<0,001$) и 80 мг (на 9,0 мм рт. ст., $p<0,001$), как и клинического ДАД (на 5,3 мм рт. ст., $p<0,001$ и 5,7 мм рт. ст., $p<0,001$, соответственно); рис. 6.

Более высокая гипотензивная эффективность азилсартана медоксомила, в том числе и по данным суточного мониторирования АД, отражалась и на более частом одновременном достижении критериев снижения уровней САД и ДАД (менее 140/90 мм рт. ст. и/или 20/10 мм рт. ст. и более): у 54,0% пациентов на 40 мг и у 53,4% пациентов на 80 мг азилсартана по сравнению с 33,8% пациентов на 10 мг рамиприла ($p<0,001$ для обоих значений). Итак, антигипертензивная активность обоих доз азилсартана медоксомила превосходит таковую рамиприла.

Этот факт был подтвержден результатами проспективного многоцентрового регистра Германии – EARLY

Таблица 6. Преимущества азилсартана медоксомила в контроле клинического САД по сравнению с другими АГП, по данным разных исследований

АГП	Величина дополнительного снижения уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими блокаторами РААС, мм рт. ст.	
	Доза 40 мг	Доза 80 мг
Олмесартан 40 мг [37]	Нет данных	-2,7 ($p=0,043$)
Олмесартан 40 мг [39]	-3,2 ($p=0,018$)	-3,5 ($p=0,008$)
Валсартан 320 мг [39]	-5,1 ($p<0,001$)	-5,4 ($p<0,001$)
Рамиприл 10 мг [41]	-8,4 ($p<0,001$)	-9,0 ($p<0,001$)

(The Treatment with Azilsartan Compared to ACE-Inhibitors in Anti-Hypertensive Therapy) [42, 43]. В регистр вносили данные о пациентах с впервые диагностированной АГ, а также о пациентах с уровнями АД выше целевого на фоне монотерапии любым АГП, кроме ИАПФ и БРА. Из 3234 пациентов (срок наблюдения 6 мес, средний возраст 60 лет, женщин 46,9%) 2845 (73%) больных получали азилсартана медоксомил и 1052 пациента – ИАПФ (любые, но большинство, 85,4%, – рамиприл). Снижение уровня САД в группе азилсартана медоксомила составило $24,6 \pm 19,1$ мм рт. ст. и в группе ИАПФ – $21,3 \pm 18,6$ мм рт. ст. ($p=0,0773$ с поправкой на исходное АД), а у пациентов с впервые диагностированной АГ, соответственно, 27,3 и 23,4 мм рт. ст. ($p=0,0548$ с поправкой на исходное АД).

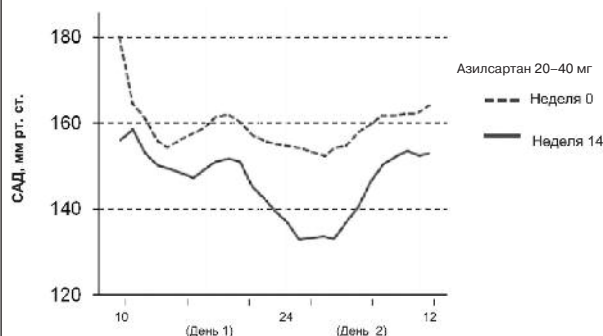
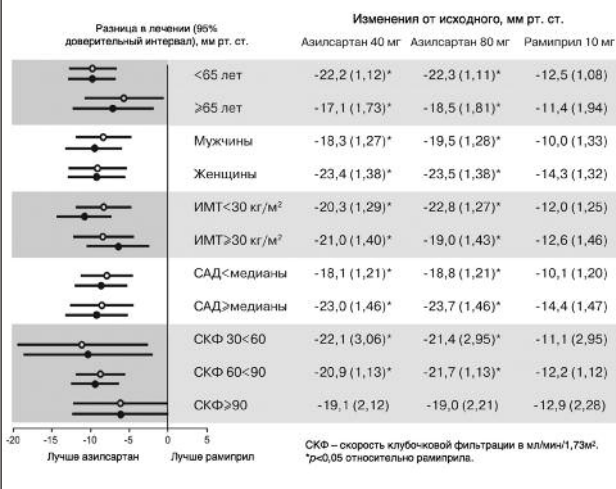
Таким образом, результаты выполненных к настоящему моменту рандомизированных клинических исследований продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность азилсартана медоксомила в сравнении с другими БРА и ИАПФ (табл. 6). Важно еще раз подчеркнуть, что даже при снижении САД на 2 мм рт. ст. уже можно ожидать проявления клинического эффекта в виде уменьшения ССО [33].

Антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила в разных группах пациентов

В исследовании H.Rakugi и соавт. отдельно анализировалось влияние азилсартана на суточный ритм АД у пациентов-дипперов (снижение САД ночью составило 10% и более от исходного) и нон-дипперов (снижение САД ночью составило менее 10% от исходного) [40]. В анализ были включены данные 273 пациентов, получавших азилсартан в дозе 20–40 мг. Установлено, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) на фоне лечения азилсартаном (рис. 7).

Эффективное снижение уровня АД в ночное время на терапии азилсартана медоксомилом – важная клиническая особенность препарата. Известно, что недостаточное снижение уровня АД в ночное время влияет на морфофункциональные изменения сосудистой стенки и рассматривается как независимый фактор развития ССО.

G.Bakris и соавт. в своем исследовании изучили гипотензивную эффективность азилсартана медоксомила в дозах 20, 40 и 80 мг и олмесартана в дозе 40 мг. В исследовании проводился субанализ эффективности азилсартана медоксомила у пациентов с ожирением [37]. Среднее 24-часовое САД снижалось на терапии азилсартана медоксомилом в дозе 20 мг на 9,0 мм рт. ст., 40 мг – на 11,9 мм рт. ст. и 80 мг – на 13,6 мм рт. ст. против 10,9 мм рт. ст. на 40 мг олмесартана. Разница в снижении 24-часового САД между 80 мг азилсартана медоксомила и 40 мг олмесартана составляла 2,7 мм рт. ст. в пользу первого, что подчер-

Рис. 7. Влияние терапии азилсартаном на суточный профиль АД у нон-дипперов**Рис. 8. Сравнение изменений уровня клинического САД в разных группах пациентов, получавших азилсартан в дозах 40 и 80 мг и рамиприл в дозе 10 мг [41].**

кивало хорошую гипотензивную активность азилсартана медоксомила у пациентов с ожирением (разница между этими дозами препаратов у пациентов без ожирения составляла -1,7 мм рт. ст. также в пользу азилсартана).

Исследование W.White и соавт. [39] при 24-часовом мониторинговании АД подтвердило хорошую гипотензивную активность азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг у мужчин и женщин, лиц с ожирением и без ожирения, в возрасте моложе 65 лет и 65 лет и старше. При этом преимущества азилсартана медоксомила в снижении АД перед 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана сохранялись в каждой из групп. В табл. 7 представлены изменения уровня 24-часового САД в разных возрастных группах пациентов.

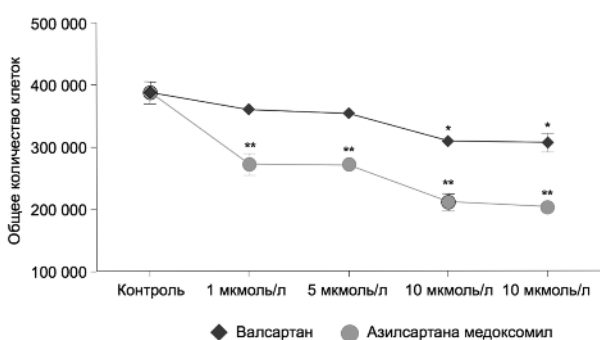
Аналогические выводы можно сделать из результатов сравнения азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) [41]. Независимо от воз-

Таблица 7. Изменение уровня 24-часового САД на азилсартана медоксомиле, валсартане и олмесартане в разных возрастных группах пациентов [39]

Группа пациентов	Снижение уровня 24-часового САД от исходного на разных БРА, мм рт. ст.			
	Азилсартана медоксомил 40 мг	Азилсартана медоксомил 80 мг	Валсартан 320 мг	Олмесартан 40 мг
<65 лет	-12,7*	-13,9*	-9,2*	-11,4*
≥65 лет	-14,5*	-15,1*	-13,0*	-12,7*

* $p < 0,05$ от исходного.**Таблица 8. Изменение уровня клинического САД на азилсартана медоксомиле, валсартане и олмесартане у пациентов с предиабетом и СД типа 2 [39, 44]**

Группа пациентов	Дополнительное снижение клинического уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими БРА, мм рт. ст.	
	Азилсартана медоксомил 80 мг vs валсартан 320 мг	Азилсартана медоксомил 80 мг vs олмесартан 40 мг
Предиабет	-6*	-6,6*
СД типа 2	-7,7*	-3,7*

* $p < 0,05$, сравнение между препаратами.**Рис. 9. Азилсартан vs валсартан: подавление пролиферации клеток сосудистой стенки.*** $p < 0,001$ относительно контрольной группы;** $p < 0,001$ между азилсартаном и валсартаном.

раста, пола и индекса массы тела (ИМТ), исходного уровня САД, степени поражения почек эффективность азилсартана медоксомила в обеих дозах была выше 80 мг рамиприла (рис. 8).

Анализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2) свидетельствует о достаточно эффективном снижении уровня АД [39, 44]. Преимущества терапии азилсартана медоксомилом при сравнении с приемом валсартана и олмесартана у пациентов с предиабетом и СД были получены для клинического и среднесуточного уровней САД (табл. 8).

Плейотропная активность азилсартана медоксомила

Завершенные экспериментальные работы продемонстрировали наличие у азилсартана медоксомила ряда дополнительных благоприятных эффектов, часть из которых можно рассматривать как класс-эффекты БРА [45].

Известно, что АГ часто ассоциируется с инсулинорезистентностью, предрасполагающей к развитию метаболического синдрома и СД. В то же время блокада РААС/AT₁-рецепторов может предотвращать нарушения углеводного обмена [46]. Некоторые БРА, включая лозартан, ирбесартан, валсартан и телмисартан, улучшают чувствительность тканей к инсулину у пациентов с АГ [47, 48]. Олмесартан на модели крыс вызывал дозозависимое повышение чувстви-

тельности тканей к инсулину, увеличивал биодоступность инсулинзависимого переносчика глюкозы транспортера GLUT-4, обеспечивающего активный транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки, а также снижал уровень глюкозы крови у пациентов с АГ и СД [49, 50]. Канделсартан также может улучшать маркеры инсулинорезистентности и предупреждать развитие СД, как и валсартан [51–53].

У спонтанно-гипертензивных крыс, в том числе страдающих ожирением, азилсартан медоксомил улучшал чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшал гиперинсулинемию и гликемию [54, 55]. В сравнении с канделсартаном азилсартан медоксомил был более эффективным в снижении концентрации глюкозы и свободных жирных кислот у нормотензивных мышей [56]. Можно полагать, что это связано со способностью нового БРА (показано на культуре клеток) уменьшать размеры адипоцитов и в целом количество эпидидимальной жировой ткани через повышение экспрессии PPAR-γ и адипокинов (лептина, адипсина, адипонектина) на поверхности жировых клеток [56, 57]. При этом важно подчеркнуть дозозависимый эффект азилсартана медоксомила в подавлении повышения глюкозы крови, следующего за глюкозотолерантным тестом, улучшении инсулиночувствительности и стимуляции адипогенеза.

Данные факты дают основание предполагать успешность азилсартана медоксомила в лечении пациентов с АГ на фоне инсулинорезистентности/метаболического синдрома, что потенциально будет содействовать профилактике атерогенеза и ССО, обусловленных метаболическими нарушениями.

Азилсартан медоксомил на модели трансгенных мышей в дозовой зависимости уменьшал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов [58]. Это сопровождалось стабилизацией атеромы аорты у животных. Имеются сообщения о подавлении азилсартаном экспрессии ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в кардиомиоцитах, что проявлялось уменьшением размера экспериментального инфаркта миокарда [59]. Показано, что азилсартан медоксомил способен ингибировать пролиферацию эндотелиоцитов сосудистой стенки (в эксперименте на культуре клеток) даже на низкой дозе и более выражено в сравнении с валсартаном (рис. 9) [60].

Известно, что класс-эффект БРА в отношении нормализации протеинурии связан с уменьшением риска нежелательных явлений со стороны почек. Дан-

ные экспериментальных работ подтверждают наличие у азилсартана медоксомила способности задерживать экскрецию общего белка и альбумина с мочой, возможно, через активацию различных механизмов, включая нормализацию давления в клубочковых канальцах, ингибирование повреждения подоцитов и подавление пролиферации мезангиальных клеток и т.д. [54].

В 2015 г. были опубликованы экспериментальные данные, оценивающие 10-дневное влияние азилсартана медоксомила (в дозах 1, 5 и 10 мг/кг) на маркеры воспаления на модели сирийских хомяков, у которых воспаление слизистой оболочки ротовой полости было вызвано введением 5-флуороурацила [61]. Так, прием животными азилсартана в дозе 1 мг/кг мог предупреждать экспериментально индуцированное повреждение слизистой оболочки ротовой полости, подавлять процессы воспаления и инфильтрацию клеток по данным гистологического анализа, повышая присутствие гранулированной ткани. Такие позитивные изменения во многом были обусловлены повышением уровня противовоспалительного интерлейкина-10 ($p < 0,01$), снижением уровней миелопероксидаз ($p < 0,01$), малонового диальдегида ($p < 0,5$), фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$) и интерлейкина-1 β ($p < 0,05$), усилением процессов тканевой репарации за счет стимуляции факторов роста, вызывающих миграцию фибробластов и кератиноцитов, а также вовлекающихся в процессы ангиогенеза и реэпитализации.

Таким образом, высокая антигипертензивная активность, способность контролировать уровни АД в течение суток и доказанный благоприятный профиль безопасности инновационного БРА азилсартана медоксомила могут транслироваться в лучшую приверженность пациентов долгосрочной антигипертензивной терапии и оптимальный контроль АД. Это будет содействовать положительному влиянию препарата на предупреждение развития сердечно-сосудистых событий.

Литература/References

1. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
2. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J et al. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480–6.
3. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
4. Воробьева ОД, Денисенко МБ, Елизаров ВВ. и др. Демографический ежегодник России. Стат. сб. Росстат. М., 2013. [http://www.gks.ru/Vorob'eva OD, Denisenko MB, Elizarov VV. i dr. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. Stat. sb. Rosstat. M., 2013. http://www.gks.ru \[in Russian\]](http://www.gks.ru/Vorob'eva OD, Denisenko MB, Elizarov VV. i dr. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. Stat. sb. Rosstat. M., 2013. http://www.gks.ru [in Russian])
5. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. / Boitsov SA, Balanova JuA, Sha'lnova SA. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Arterial'naiia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14. [in Russian]
6. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i dr. Epidemiologiia arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
7. Grujic V, Dragic N, Kurgic S. Epidemiology of Hypertension in Serbia: Results of a National Survey. *J Epidemiol* 2012; 22 (3): 261–6.
8. Dorobantu M, Darabont RO, Badila E et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHEAR Study. *Int. J Hypertens* 2010; Article ID 970694, 6 pages, doi: 10.4061/2010/970694
9. Meng XJ, Dong GH, Wang D et al. Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors associated with hypertension in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study. *J Hypertens* 2011; 29 (Issue 7): 1303–10.
10. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423
11. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012; 126: 2105–14.
12. Campbell N, Young ER, Drouin D et al. A Framework for Discussion on How to Improve Prevention, Management, and Control of Hypertension in Canada. *Canadian J Cardiology* 2014; 28 (Issue 3): 262–9.
13. Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; 23: 1575–81.
14. Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008; 117: 905–14.
15. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low- Income Countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
16. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1065–74.
17. Schaefer HH, Sudano I, Theus GR et al. Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. *Blood Pressure* 2012; 21 (4): 211–9.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
19. 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*. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Published online Dec 18, 2013.
20. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Штейнберг ЛЛ. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клин. практика. 2010; 1: 54–60. / Leonova MV, Belousov D Ju, Shteinberg LL. i dr. Per-tye rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR III. Kachestvennaia klin. praktika. 2010; 1: 54–60. [in Russian]
21. 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.
22. 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.
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. 2013. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. 2013. [in Russian]
24. Carey RM, Wang ZQ, Sigary HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*

- 2000; 35: 155–63.
25. Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT₁) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertension* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
 26. Леонова МВ. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека*. 2003; 12: 42–7. / Leonova MV. Klinicheskaya farmakologiya antagonistov retseptorov angiotenzina II. *Farmateka*. 2003; 12: 42–7. [in Russian]
 27. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A Review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 585–93.
 28. Cernes R, Masbavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 749–59.
 29. Makani H, Bangalore S, Supariwala A et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1732–42.
 30. Xi GL, Cheng JW, Lu GC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing telmisartan with losartan in the treatment of patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 546–52.
 31. Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit* 2003; 8: 111–7.
 32. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT₁ receptor antagonists. *Hypertension* 1999; 33: 850–5.
 33. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Zaiken K, Cheng JW. Azilsartan medoxomil: a new Angiotensin receptor blocker. *Clin Ther* 2011; 33 (11): 1577–89.
 37. Bakris GL, 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; 13 (2): 81–8.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
 41. 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.
 42. Gitt AK, Baumgart P, Mahfoud F et al, for the EARLY Registry Group. EARLY Treatment with azilsartan compared to ACE-inhibitors in antihypertensive therapy – rationale and design of the EARLY hypertension registry. *BMC Cardiovasc Dis* 2013; 13 (46): 2–8.
 43. Potlboff S, Gitt A, Baumgart 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.
 44. White WB, Weber MA, Sica D et al. The effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in diabetic and pre-diabetic patients. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26–29, 2012. London, United Kingdom. Poster.
 45. Volpe M, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 19–25.
 46. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507–12.
 47. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 957–61.
 48. Nishimura H, Sanaka T, Tanibata Y et al. Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2008; 31: 1611–18.
 49. Higashimura K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000; 13 (3): 290–7.
 50. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of Olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT₁ receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S3–S14.
 51. Kob KK, Quon MJ, Chung WJ, Shin EK. Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2006; 108 (1): 96–100.
 52. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112 (1): 48–53.
 53. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
 54. Kusumoto K, Igata H, Ojima M et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
 55. Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12): 1123–9.
 56. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK0536, new AT₁ receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens* 2007; 20 (5): 579–86.
 57. Kajiyama T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.
 58. French C, Tarikuz Zaman AKM, Sobel BE. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 143–8.
 59. Ye Y, Keyes KT, Zhang CF et al. Additive effect of TAK-491, a new angiotensin receptor blocker, and pioglitazone, in reducing myocardial infarct size. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 107–20.
 60. Kajiyama T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.
 61. Antunes de Araujo A, Varela H, Xavier de Medeiros CAC et al. Azilsartan Reduced TNF- α and IL-1 β Levels, Increased IL-10 Levels and Upregulated VEGF, FGF, KGF, and TGF- α in an Oral Mucositis Model. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0116799. Published online 2015, Feb 17. doi:

Сведения об авторе

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