

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

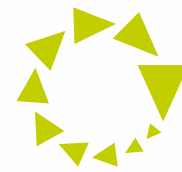
для снижения
и контроля АД
в течение
суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте²

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ^{3,4}



ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон



МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА

ЭдарбиКлор®. Действующее вещество: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. **Фармакологические свойства.** Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II, за счет блокады рецепторов AT1. Хлорталидон действует прежде всего на дистальную часть канальцев почек, подавляя реабсорбцию ионов NaCl и способствуя реабсорбции Ca⁺⁺. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: у пациентов, у которых артериальное давление будет адекватно контролироваться монотерапией и в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискиреном пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, планирующим беременность. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, сыпь, головная боль, желудочно-кишечное расстройство, повышение уровня мочевой кислоты, холестерина и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Категория отпуска:** по рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/15204/01/01, №UA/15205/01/01 от 21.06.2016. **Производитель:** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Плант, Япония. Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

1. Pierini D., Anderson K. V. Ann Pharmacother 2013;47:694-703. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788-797. 3. ALALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997. 4. Roush G.C. et al. Curr Hypertens Rep (2013) 15:514-521.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО "Такеда Украина": 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UAYEDA/0817/0004

Объединяя усилия: новая фиксированная комбинация с выраженным антигипертензивным эффектом

Медицинская статистика сегодняшнего дня говорит о том, что большинство пациентов с артериальной гипертензией (АГ) нуждаются в терапии более чем одним антигипертензивным препаратом для достижения целевого уровня артериального давления (АД). Около 3/4 пациентов принимают как минимум два препарата, а у 25% приходится использовать тройную терапию [1, 2]. Современные руководства по лечению АГ рекомендуют начинать комбинированную терапию у пациентов с систолическим АД (САД) >160 мм рт. ст. (или на >20 мм выше целевого) и/или у лиц категории высокого сердечно-сосудистого риска. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной капсуле или таблетке два или три действующих вещества, упрощают схему лечения и повышают приверженность пациентов к врачебным назначениям [3, 4]. Комбинация диуретика с ингибитором ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) – является самой изученной, популярной и эффективной и рекомендуется всеми экспертными обществами [5].

В этом году на украинский рынок выходит ЭдарбиКлор – комбинированный антигипертензивный препарат, в состав которого входят БРА азилсартана медоксомил (АЗЛ-М) и тиазидоподобный диуретик хлорталидон (ХТ).

Азилсартана медоксомил как монокомпонентный препарат с 2013 года представлен в нашей стране под названием Эдарби. Это пролекарство, которое после приема внутрь быстро преобразуется в активную молекулу азилсартана. Препарат избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами I типа в различных тканях, в первую очередь в гладких мышцах сосудов, что вызывает выраженный и стойкий гипотензивный эффект. Азилсартан не взаимодействует с другими рецепторами или ионными каналами, играющими роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Снижение АД после приема внутрь однократной дозы обычно достигается через несколько часов и сохраняется в течение 24 ч [6, 7].

АЗЛ-М одобрен в странах Европейского Союза в дозах 20–80 мг/сут в качестве монотерапии АГ или в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Прямые сравнительные исследования показали, что АЗЛ-М является более эффективным в контроле АГ, чем другие представители класса БРА, а именно валсартан и олмесартан в максимальных дозах [8, 9].

Согласно данным проспективного регистра EARLY (Германия, 3849 пациентов с эссенциальной АГ, 1 год наблюдения в условиях реальной практики) монотерапия АЗЛ-М характеризовалась таким же профилем безопасности, как и терапия ингибиторами АПФ, однако целевое АД <140/90 мм рт. ст. достигалось у достоверно большего числа пациентов в группе АЗЛ-М (61,1%).

Что касается тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, то они остаются препаратами первой линии в лечении больных АГ как в монотерапии, так и (в большей части случаев) в составе комбинированной антигипертензивной терапии. До настоящего времени в Украине с успехом широко применялись два представителя данного класса: гидрохлортиазид – ГХТ (входит в состав большого числа фиксированных комбинаций антигипертензивных средств) и индапамид (как в монотерапии, так и в составе свободных и фиксированных комбинаций). В нашей стране сейчас практически не используется еще один представитель данного класса – ХТ, а ведь он обладает огромной доказательной базой; именно ХТ обеспечил диуретикам важное место среди основных классов антигипертензивных препаратов.

Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, подавляющий активную реабсорбцию ионов натрия

в начальной части почечных канальцев, усиливая выведение ионов натрия и хлора и стимулируя диурез. Кроме того, ХТ увеличивает выведение ионов калия, магния и бикарбоната, задерживает ионы кальция и мочевую кислоту. Антигипертензивное действие ХТ связано с выведением жидкости и натрия из организма. Диуретический эффект развивается через 2–3 ч после приема ХТ внутрь и сохраняется в течение 2–3 суток.

Тиазидоподобные и тиазидные диуретики, такие как ХТ и ГХТ соответственно, чаще всего применяются как второй компонент фиксированной комбинации, однако между ними существуют значительные фармакокинетические и фармакодинамические различия. В одинаковых дозах антигипертензивный эффект ХТ в 1,5–2 раза сильнее и продолжительнее, чем у ГХТ. Это связано с тем, что у ХТ намного больше период полувыведения (45–60 ч) по сравнению с ГХТ (8–15 ч), а также длительность действия (48–72 против 16–24 ч) при постоянном приеме [11, 12]. Метаанализы указывают на то, что ХТ превосходит ГХТ в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий [13, 14].

Крупным исследованием, доказавшим преимущества ХТ, явилось рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование ALLHAT, которое проводилось при финансовой поддержке Национального института сердца, легких и крови США [23]. Его основной целью было сопоставление эффективности антагонистов кальция (амлодипин), ингибиторов АПФ (лизиноприл) и α -адреноблокаторов (доксазозин) с эффективностью тиазидного диуретика ХТ. Основным выводом исследования ALLHAT состоит в том, что ни один из сравниваемых с ХТ препаратов не продемонстрировал никаких преимуществ. Например, в группе ХТ риск развития хронической сердечной недостаточности был достоверно ниже (на 38%) по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% – по сравнению с группой, получавшей ингибиторы АПФ [23].

Таким образом, в ближайшем будущем в арсенале врача появится комбинация, которая объединяет эффекты современного сартана, продемонстрировавшего преимущества в обеспечении антигипертензивного эффекта и тиазидоподобного диуретика ХТ, доказавшего эффективность в улучшении прогноза у пациентов с АГ.

Известно, что сочетание эффектов двух действующих веществ приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым при приеме каждого из них по отдельности. В 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы у пациентов с АГ 2 степени фиксированная комбинация АЗЛ-М + ХТ обеспечивала большее снижение САД (на 29 мм рт. ст.), чем ее компоненты по отдельности: АЗЛ-М – на 14, ХТ – на 13 мм рт. ст., что подтверждает аддитивный эффект комбинации этих двух антигипертензивных молекул [16].

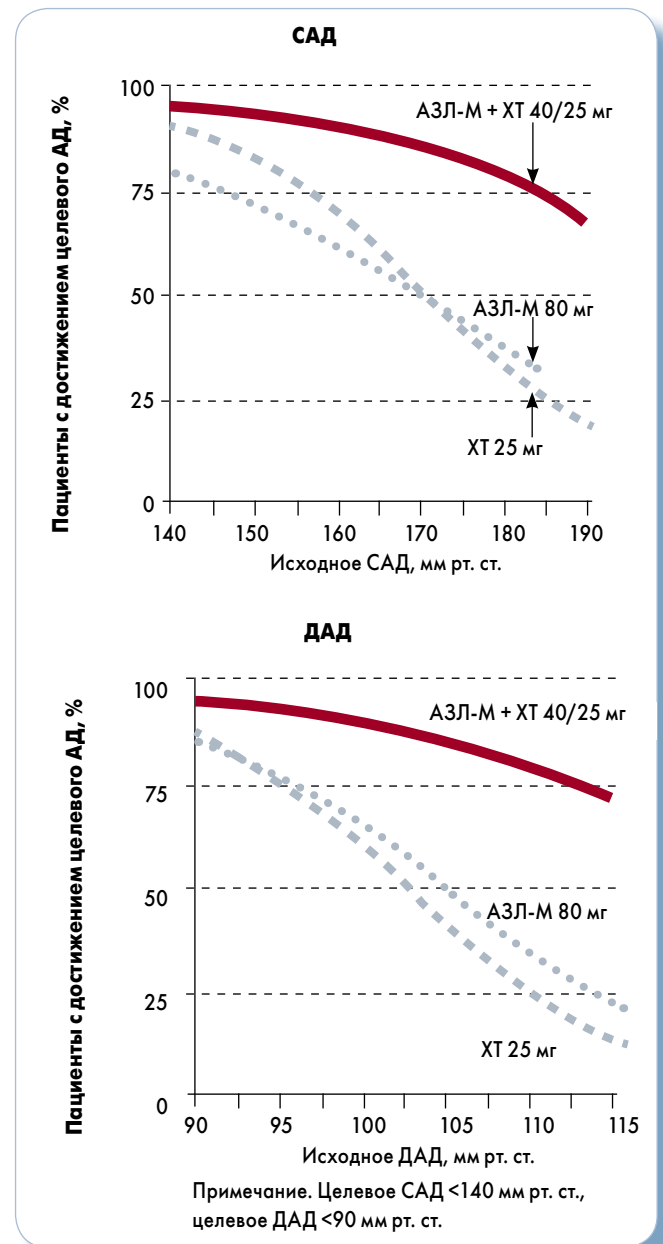


Рис. 1.

Таким образом, применение ЭдарбиКлор (40/25 мг) у пациентов с 2–3 степенью АГ позволяет прогнозировано достичь целевых цифр АД у большинства пациентов (рис. 1) (D. Sica et al., 2012).

Дополнительным преимуществом является независимость фармакокинетики фиксированной комбинации АЗЛ-М + ХТ от времени приема препарата – до или после еды. Специальное исследование показало, что вариабельность абсорбции АЗЛ-М и ХТ при разных вариантах приема не является клинически значимой [17]. Это положительно отражается на приверженности пациентов, ведь им не нужно привязывать прием очередной дозы к приему пищи.

Доказательства эффективности комбинации ЭдарбиКлор в сравнении с другими комбинациями

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы [18] у пациентов с АГ 2 степени сравнивали фиксированную комбинацию АЗЛ-М + ХТ (с быстрой титрацией до высоких доз 40/25 мг или 80/25 мг) и фиксированную комбинацию олмесартан + ГХТ в максимальных дозах 40/25 мг. В группе АЗЛ-М + ХТ (40/25 мг) среднее снижение клинического САД составило –42,5 мм рт. ст. против –37,1 в группе пациентов, которые получали комбинацию с олмесартаном (различия достоверны; $p < 0,001$). В этом краткосрочном исследовании фиксированная

Продолжение на стр. 46.

Объединяя усилия: новая фиксированная комбинация с выраженным антигипертензивным эффектом

Продолжение. Начало на стр. 45.

комбинация АЗЛ-М + ХТ была безопасной, пациенты хорошо переносили терапию.

Для изучения долгосрочной безопасности и эффективности было спланировано международное 52-недельное рандомизированное открытое исследование [19], в ходе которого сравнивали фиксированные комбинации АЗЛ-М + ХТ и олесартан + ГХТ с титрацией до достижения целевого АД у пациентов с АГ 2 степени, что соответствует принципам назначения антигипертензивной терапии в повседневной практике.

Скрининг прошли 1423 пациента, из них 837 были рандомизированы. Исходная величина клинического САД в выборке составляла 160-190 мм рт. ст. после отмены текущей антигипертензивной терапии и 3-недельного отмывочного периода. Большинство пациентов (61%) принадлежали к возрастной группе 45-64 года; 15% страдали сахарным диабетом. У 88% участников функция почек была сохранной или отмечалось минимальное нарушение (скорость клубочковой фильтрации, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²); 13% соответствовали критериям хронической болезни почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Стартовые дозы комбинаций были следующими: АЗЛ-М + ХТ 40/12,5 мг/сут (n=418); олесартан + ГХТ 20/12,5 мг/сут (n=419). При необходимости усиления антигипертензивного эффекта их разрешалось повышать с 4-й по 52-ю недели до 80/25 мг/сут для АЗЛ-М + ХТ и до 40/25 мг/сут (в США) или 20/25 мг/сут (в европейских центрах) для комбинации олесартан + ГХТ. В ходе исследования в группе олесартан + ГХТ больше пациентов нуждались в одном и более (49%), двух и более (29%) или трех и более (11%) повышении дозировки по сравнению с группой АЗЛ-М + ХТ (32, 17 и 8% соответственно).

Более выраженное снижение АД, как систолического, так и диастолического, наблюдалось в группе АЗЛ-М + ХТ и сохранялось в течение всего периода терапии, несмотря на меньший процент пациентов, которым приходилось повышать дозировку комбинации (рис. 2).

Безопасность и переносимость

За длительный период лечения побочные эффекты, связанные с приемом исследуемых препаратов, возникли у 78,5% пациентов группы АЗЛ-М + ХТ и у 76,4% в группе олесартан + ГХТ [19]. Серьезные побочные эффекты зарегистрированы с частотой 5,7 и 6,2% соответственно, но из них только 0,4 и 1,2% были признаны связанными с исследуемыми препаратами. Чаще всего пациенты жаловались на головокружение (16,3 против 12,6%); повышение креатинина крови наблюдалось в 21,5 и 8,6% случаев соответственно, головная боль — в 7,4 и 11,0% соответственно.

Все диуретики, кроме калийсберегающих, приводят к вымыванию калия из организма и могут вызывать гипокалиемию при использовании в высоких дозах [20]. Распространенное мнение о более выраженном эффекте потери калия у ХТ может объяснять, почему ГХТ традиционно является диуретиком выбора для применения в составе комбинированной антигипертензивной терапии с ингибиторами РАС [21]. Однако в длительном сравнительном исследовании [19] случаи гипокалиемии были редкими ($\leq 1,0\%$) в обеих группах на фоне терапии фиксированными комбинациями БРА с ХТ и ГХТ. Средние отклонения

концентрации калия в плазме крови оказались ничтожно малыми и без достоверных различий между группами. Эти данные соотносятся с результатами предыдущего 6-недельного исследования, в котором сравнивали эффекты фиксированной комбинации АЗЛ-М + ХТ и свободной комбинации АЗЛ-М + ГХТ [15]. Кроме того, известно, что комбинация диуретика с ингибитором РАС реже вызывает гипокалиемию, поскольку ингибиторы АПФ и БРА уменьшают потери калия, вызванные тиазидным диуретиком [20]. В одном из исследований гипокалиемия реже наблюдалась у пациентов, которые принимали фиксированную комбинацию АЗЛ-М + ХТ, по сравнению с группой монотерапии ХТ [16].

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация АЗЛ-М + ХТ (ЭдарбиКлор) хорошо переносится и является безопасной в отношении развития гипокалиемии при лечении пациентов с АГ.

Значение применения комбинации ЭдарбиКлор для клинической практики — обеспечение выраженного антигипертензивного эффекта

На графиках динамики АД на фоне терапии в сравнительном исследовании [19] обращает на себя внимание тот факт, что уже после 8 нед терапии фиксированной комбинацией АЗЛ-М + ХТ достигались цифры САД намного ниже целевой отметки 140 мм рт. ст., указанной в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) для общей популяции гипертоников. Дискуссия относительно безопасного целевого уровня АД продолжается. Не все эксперты согласны, что дальнейшее его снижение приносит пользу. Однако в хорошо спланированном недавнем исследовании SPRINT было показано, что такой подход приводит к еще большему снижению сердечно-сосудистого риска [22]. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых

событий, но без сахарного диабета, снижение САД до целевого уровня <120 мм рт. ст. было оправданным с точки зрения улучшения прогноза по сравнению с консервативной целью <140 мм рт. ст. Если на основании результатов SPRINT рекомендации будут пересмотрены в сторону более низких целевых значений АД, то мощные антигипертензивные комбинации, такие как АЗЛ-М + ХТ, станут основным инструментом для достижения новых целей в терапии АГ.

В настоящее время комбинацию АЗЛ-М + ХТ (ЭдарбиКлор) рационально рассматривать для применения у большинства пациентов с исходно высокими значениями АД (>160 мм рт. ст.) для уверенного достижения целевого уровня и улучшения прогноза течения заболевания.

Литература

1. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., et al. Combination therapy in hypertension. J. Am. Soc. Hypertens. 2010; 4: 90-98.
2. Gradman A.H. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2010; 12: 869-878.
3. 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: 2159-2219.
4. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). JAMA, 2014; 311: 507-520.
5. Weir M.R., Bakris G.L. Combination therapy with renin-angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2008; 10: 146-152.
6. Zaiken K., Cheng J.W. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin receptor blocker. Clin. Ther. 2011; 33: 1577-1589.
7. Edarbi (azilsartan medoxomil) tablets. Summary of product characteristics. Takeda Pharma A/S, Taastrup, Denmark. July 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002293/WC500119204.pdf.
8. White W.B., Weber M.A., Sica D., et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension, 2011; 57: 413-420.
9. White W.B., Cuadra R.H., Lloyd E., Bakris G.L., Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J. Hypertens. 2016; 34: 788-797.
10. Gitt A.K., Bramlage P., Potthoff S.A., et al. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. BMC Cardiovasc. Disord. 2016; 16: 56.
11. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension, 2004; 43: 4-9.
12. Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N., Hughes A.D. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension, 2012; 59: 1104-1109.
13. Roush G.C., Buddharaju V., Ernst M.E. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? Curr. Opin. Cardiol. 2013; 28: 426-432.
14. Roush G.C., Holford T.R., Guddati A.K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension, 2012; 59: 1110-1117.
15. Bakris G.L., Sica D., White W.B., et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am. J. Med. 2012; 125: 1229.e1-1229.e10.
16. Sica D., Bakris G.L., White W.B., 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: 284-292.
17. Dudkowski C., Karim A., Munsaka M. Effects of Food Intake on the Pharmacokinetics of Azilsartan Medoxomil and Chlorthalidone Alone and in Fixed-Dose Combination in Healthy Adults. Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2016 Sep; 5 (5): 393-8.
18. Cushman W.C., Bakris G.L., White W.B., et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension, 2012; 60: 310-318.
19. Neutel J.M., Cushman W.C., Lloyd E., Barger B., Handley A. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. J. Clin. Hypertens. 2017; 1-10. DOI: 10.1111/jch.13009.
20. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. Semin. Nephrol. 2011; 31: 542-552.
21. Ernst M.E., Carter B.L., Zheng S., Grimm R.H.Jr. Meta-analysis of doseresponse characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am. J. Hypertens. 2010; 23: 440-446.
22. The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2103-2116.
23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome 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: 2981-2997.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при поддержке ООО «Такеда Украина».

UA/EDA/0917/0010

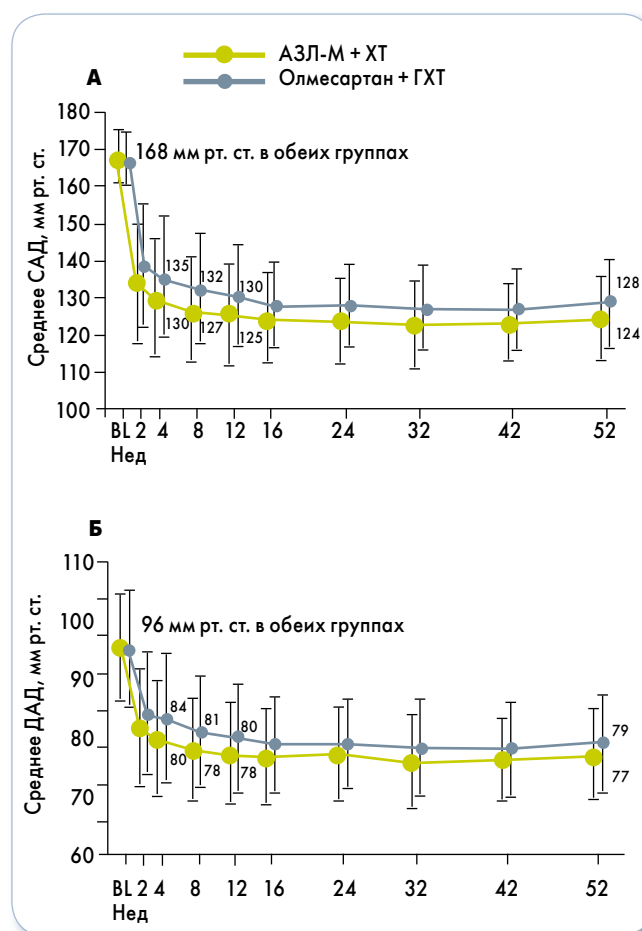


Рис. 2. Динамика САД (А) и ДАД (Б) на фоне терапии фиксированными комбинациями (средние \pm стандартное отклонение)