Рандомизированное исследование эффективности и безопасности азилсартана медоксомила в сочетании с хлорталидоном

Несмотря на разработку и доступность новых антигипертензивных средств, большинство (≥75%) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не достигают целевых значений артериального давления (АД) на фоне приема одного препарата, что указывает на важное значение применения фиксированных комбинаций у пациентов с АГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2018). В действующих в США рекомендациях четко определена целесообразность сочетанного использования препаратов у лиц с АГ 2-й степени: при систолическом АД (САД) ≥160 мм рт. ст. или диастолическом АД (ДАД) ≥100 мм рт. ст. В статье Weber et al., опубликованной в Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (2018; 19 (3): 1-13), представлены результаты исследования эффективности и безопасности азилсартана медоксомила (АЗЛ-М) в сочетании с хлорталидоном в лечении АГ 2-й степени.

В клинических руководствах часто рекомендуется применение комбинации тиазидоподобных диуретиков с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, а именно блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (Gradman et al., 2010; James et al., 2014; Weber et al., 2014). Тиазидный диуретик гидрохлоротиазид и тиазидоподобный диуретик хлорталидон используются для лечения АГ. В нескольких исследованиях обнаружено, что хлорталидон обеспечивает большее снижение АД и более длительную продолжительность действия (Ernst et al., 2011; Lund, Ernst, 2012; Matthews et al., 2013). Преимущества безопасности и эффективности сочетанного применения хлорталидона с АЗЛ-М в сравнении с комбинацией гидрохлоротиазида и олмесартана медоксомила были доказаны в международном многоцентровом рандомизированном исследовании (Neutel et al., 2016).

Данные обсервационного исследования 3849 пациентов с АГ, получавших БРА АЗЛ-М или иАПФ, показали, что АЗЛ-М более эффективен в улучшении контроля АГ (Gitt et al., 2016). По результатам клинических испытаний, монотерапия АЗЛ-М по сравнению с такими БРА, как олмесартан и валсартан имела сравнимую или лучшую эффективность в дозах 40 и 80 мг (Bakris et al., 2011; White et al., 2011; Perez, Cao, 2017). Следовательно, комбинация АЗЛ-М и хлорталидона может оказывать более сильное гипотензивное действие, чем другие представители указанных классов препаратов.

Действительно, два этапа исследования показали более эффективное антигипертензивное влияние АЗЛ-М в сочетании с хлорталидоном по сравнению с лечением АЗЛ-М и гидрохлоротиазидом или БРА олмесартаном в комбинации с гидрохлоротиазидом (Cushman et al., 2012; Bakris et al., 2012).

Важным фактором при принятии решения выбрать хлорталидон в качестве тиазидоподобного диуретика для комбинированного лечения с АЗЛ-М было использование препарата в основных клинических исследованиях по АГ. Полученные результаты показали значительно лучшую профилактику инсульта в сравнении с плацебо (относительный риск 0,64; p=0,0003) (SHEP Cooperative Research Group, 1991). Кроме того, было обнаружено, что данный диуретик оказывает протекторное действие на сердечно-сосудистую (СС) систему, сходное с таковым иАПФ и антагонистов кальция (ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Однако следует отметить, что исследования комбинации АЗЛ-М + хлорталидон, где конечными точками являлись бы тяжелые СС-события, не проводились. Вместе с тем было выполнено рандомизированное двойное слепое исследование «Антигипертензивная эффективность гидрохлоротиазида при сравнении с хлорталидоном в сочетании с азилсартаном медоксомилом», длительность которого составила один год, без информации о жестких конечных точках (Bakris et al., 2012).

Дизайн исследования

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое трехфазное исследование оценки эффективности и безопасности АЗЛ-М в сочетании с хлорталидоном (25 мг) один раз в день у пациентов с АГ 2-й степени: САД ≥160 мм рт. ст., ДАД ≥100 мм рт. ст. согласно рекомендациям ESC/ESH (Williams et al., 2018). Больных случайным образом распределили на группы в соотношении 1:1:1, а именно:

- 1-я группа принимала АЗЛ-М в дозе 40 мг и хлорталидон по 25 мг один раз в день;
- 2-я группа – АЗЛ-М в дозе 80 мг и хлорталидон по 25 мг;
- 3-я группа – хлорталидон в дозе 25 мг с плацебо.

Наблюдение длилось шесть недель. В исследовании принимали участие пациенты не моложе 18 лет со средним суточным САД ≥140 мм рт. ст. и ≤180 мм рт. ст. Больным, предварительно получавшим ту или иную антигипертензивную терапию, назначали так называемое вымывание – на протяжении двух недель они принимали плацебо. Что касается лабораторных исследований, у пациентов показатели гематологического обследования и полного анализа мочи были в рамках референтного диапазона, либо допускались отклонения, которые не являлись клинически значимыми для включения в наблюдение.

Больные с любыми формами вторичной гипертонии, установленным или предположительным одно- или двухсторонним стенозом почечной артерии, тяжелой АГ (ДАД >119 мм рт. ст.), недавним (в течение шести месяцев) анамнезом крупного СС-события, клинически значимым дефектом сердечной проводимости, обструкцией оттока левого желудочка / аортальной болезнью клапанов, тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) были исключены. Также в исследовании не принимали участие лица с гипер- или гипокалиемией, уровнем аланинаминотрансферазы, превышающим норму в >2,5 раза, гиперчувствительностью к БРА, диуретикам тиазидного типа или другим производным сульфонамида, пациенты с окружностью руки <24 или >42 см, работавшие в ночные смены, беременные или кормящие, а также женщины репродуктивного возраста, не использовавшие утвержденные средства контрацепции.

Оценка АД

Амбулаторный мониторинг АД выполняли в течение всего исследования (шесть недель), начиная с первого дня рандомизации. Участникам был установлен монитор Spacelabs 90207 утром, сразу же после определения АД в клинике, где аппарат был запрограммирован на измерение АД каждые 15 минут с 06:00 до 22:00 и каждые 20 минут с 22:00 до 06:00. Все расчеты показателей АД должны были проводиться при аналогичных обстоятельствах, то есть в рабочие дни недели; пациенты выполняли обычные физические нагрузки, избегали дневного сна. Вычисляли средние значения АД через 0-12 и 22-24 часа после введения дозы лекарственных средств в группах рандомизации.

Оценка безопасности

Все пациенты, получавшие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, вошли в группу анализа безопасности. Оценка включала такие показатели, как:

- побочные эффекты, связанные с лечением, которые возникли после приема первой дозы препарата и через 14 дней (или 30 дней для серьезных нежелательных явлений) – последней;
- отклонения в лабораторных данных, включая гематологические показатели, липидный профиль, уровень глюкозы плазмы крови натощак, хорионический гонадотропин человека (для женщин с детородным потенциалом);
- вес;
- показатели жизненно важных функций;
- данные физикального обследования и электрокардиограммы в 12 отведениях.

Результаты

Всего в исследовании принял участие 551 пациент, случайным образом отобранный и распределенный в следующие группы: плацебо с хлорталидоном 25 мг (n=184); АЗЛ-М в дозе 40 мг с хлорталидоном по 25 мг (n=185); АЗЛ-М в дозе 80 мг с хлорталидоном по 25 мг (n=182).

В общей сложности 495 (89,8%) больных завершили исследование. Наиболее распространенными причинами преждевременного прекращения наблюдения были нежелательные побочные явления (4,4%) и добровольная отмена лечения (1,8%). Среди случайным образом распределенных участников средний возраст составил 58,7 года, мужчин и женщин было поровну; исходное среднее 24-часовое АД (151,4/89,7-153,2/90,5 мм рт. ст.) и среднее клиническое АД (165,6/93,4-166,4/94,8 мм рт. ст.) являлись одинаковыми во всех группах. Не было никаких существенных различий в отношении других демографических характеристик.

В начале исследования среднее значение САД было одинаковым у пациентов, принимавших хлорталидон (165,6±1,0 мм рт. ст.), АЗЛ-М в дозе 40 мг + хлорталидон (166,3±1,0 мм рт. ст.) и АЗЛ-М по 80 мг + хлорталидон (166,3±1,1 мм рт. ст.). На 6-й неделе средний показатель САД в группах 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон был сходным по величине (-36,2±1,2 и -34,4±1,2 мм рт. ст. соответственно), но выше, чем в группе только хлорталидона (-21,8±1,2 мм рт. ст.) (рис. 1). Таким образом, совместное применение 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон было связано со статистически более значимым снижением САД относительно группы, которая использовала только хлорталидон.

Также 24-часовое среднее значение ДАД в начале исследования было сходным для групп хлорталидона (89,8±0,9 мм рт. ст.), 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон (90,5±0,9 мм рт. ст.) и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон (90,1±0,9 мм рт. ст.). После шести недель лечения снижение ДАД в группах совместного введения было одинаковым (40 мг АЗЛ-М + хлорталидон: -18,3±0,6 мм рт. ст., 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон: -18,5±0,6 мм рт. ст.), но выше, чем при использовании одного хлорталидона (-8,0±0,6 мм рт. ст.).

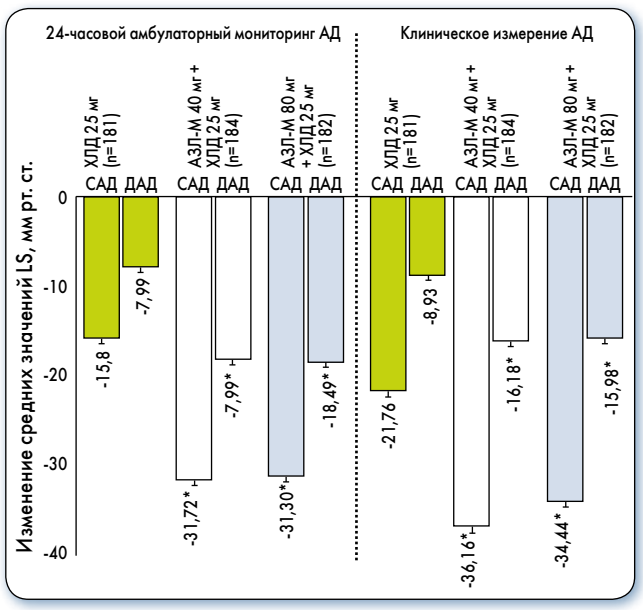


Рис. 1. Результаты клинического и амбулаторного измерения АД

*Примечания: ХЛД – хлорталидон; АЗЛ–М – азилсартан медоксомил; LS – средние значения определены методом наименьших квадратов; * p<0,001.*

Достижение критериев ответа

Критерии ответа определяли как:

- клиническое САД <140 мм рт. ст. и/или снижение САД <20 мм рт. ст. от исходного уровня;
- клиническое ДАД <90 мм рт. ст. и/или снижение ДАД ≥10 мм рт. ст. от исходного уровня;
- совместные критерии САД и ДАД.

Таким образом, более значимая доля респондентов отмечалась в группах совместного введения АЗЛ-М в дозе 80 мг + хлорталидон, чем в группе хлорталидона (рис. 2).

Как для групп САД, так и для комбинированных категорий САД и ДАД было более чем на 20% больше респондентов в группах сочетанного применения препаратов по сравнению с пациентами, получавшими только хлорталидон. Аналогичным образом, улучшенный ответ также наблюдался для категории ДАД, причем отмечалось на 12% больше участников исследования в группах совместного введения по сравнению с лечением только хлорталидоном.

Безопасность

Как показано в таблице, общая частота нежелательных явлений, возникавших при лечении в разных группах, была одинаковой: хлорталидон – 51,9% и при совместном применении 40 и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон – 52,2 и 51,6% соответственно.

Однако были некоторые значительные различия. Так, в группе пациентов, принимавших АЗЛ-М + хлорталидон, чаще отмечали головокружение, гипотонию, повышенный уровень креатинина в крови, диарею, инфекции мочевыводящих путей, гематурию, астению и мышечные спазмы.

Закінчення на наступній стор.

Початок на попередній стор.

Головная боль и гипокалиемия были более распространены в группе хлорталидона.

Подытоживая вышеизложенные данные, следует отметить, что комбинированная терапия АЗЛ-М + хлорталидон обеспечивает эффективное и аддитивное снижение АД у пациентов с АГ 2-й степени. Более того, изучение снижения АД по подгруппам, включая возраст, расу, пол и индекс массы тела, не выявило признаков гетерогенности в ответ на получаемое лечение АЗЛ-М + хлорталидон.

В целом совместное введение АЗЛ-М и хлорталидона было хорошо переносимым, и частота побочных действий являлась низкой во всех группах лечения. Стоит подчеркнуть, что большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. Кроме того, использование АЗЛ-М в значительной степени смягчало гипокалиемический эффект, вызванный диуретиком хлорталидоном, что обеспечивало антигипертензивную эффективность хлорталидона при минимизации его неблагоприятного воздействия на метаболизм калия.

Таблица. **Нежелательные явления, связанные с лечением, в различных группах пациентов**

Параметры, n (%)	ХЛД 25 мг (n=181)	АЗЛ-М 40 мг + ХЛД 25 мг (n=184)	АЗЛ-М 80 мг + ХЛД 25 мг (n=182)
Любые НЯ	94 (51,9)	96 (52,2)	94 (51,6)
НЯ, связанные с лечением, которые привели к его отмене	6 (3,3)	10 (5,4)	8 (4,4)
Серьезные НЯ	1 (0,6)	3 (1,6)	3 (1,6)
Наиболее частые НЯ* (2% в любой группе лечения)			
Головокружение	6 (3,3)	16 (8,7)	19 (10,4)
Головная боль	13 (7,2)	8 (4,3)	9 (4,9)
Повышенное содержание ингибитора активатора плазминогена	3 (1,7)	12 (6,5)	4 (2,2)
Гипокалиемия	11 (6,1)	2 (1,1)	4 (2,2)
Дислипидемия	4 (2,2)	7 (3,8)	5 (2,7)
Повышенный уровень креатинина в плазме крови	0	5 (2,7)	9 (4,9)
Астения	2 (1,1)	6 (3,3)	5 (2,7)
Инфекция мочевыводящих путей	3 (1,7)	3 (1,6)	7 (3,8)
Боль в спине	2 (1,1)	7 (3,8)	3 (1,6)
Отеки**	5 (2,8)	4 (2,2)	2 (1,1)
Чрезмерная утомляемость	5 (2,8)	6 (3,3)	0
Диарея	0	4 (2,2)	6 (3,3)
Повышенный уровень мочевой кислоты в плазме крови	2 (1,1)	4 (2,2)	3 (1,6)
Повышенная концентрация креатинкиназы в плазме крови	3 (1,7)	1 (0,5)	4 (2,2)
Высокочувствительный С-реактивный белок	0	4 (2,2)	4 (2,2)
Гипотензия	0	4 (2,2)	4 (2,2)
Учащенное сердцебиение	4 (2,2)	3 (1,6)	1 (0,5)
Инфекция верхних дыхательных путей	2 (1,1)	4 (2,2)	3 (1,6)
Гематурия	1 (0,6)	3 (1,6)	3 (1,6)
Гипертриглицеридемия	2 (1,1)	1 (0,5)	4 (2,2)
Сниженный уровень калия в плазме крови	3 (1,7)	0	0

*Примечания: ХЛД – хлорталидон; НЯ – нежелательные явления; * НЯ представлены согласно Медицинскому словарю терминологии регулятивной деятельности; ** в том числе периферические отеки.*

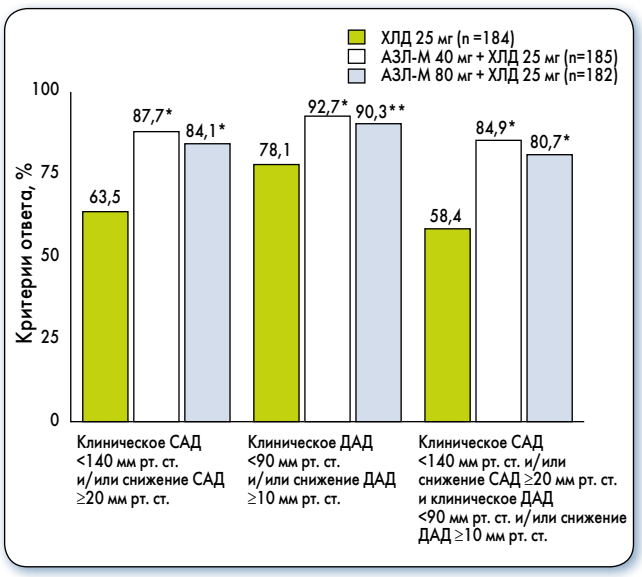


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений АД к концу исследования

*Примечания: ХЛД – хлорталидон; АЗЛ–М – азилсартан медоксомил; * p<0,001 на основе логистического регрессионного анализа; ** p=0,002 на основе логистического регрессионного анализа.*

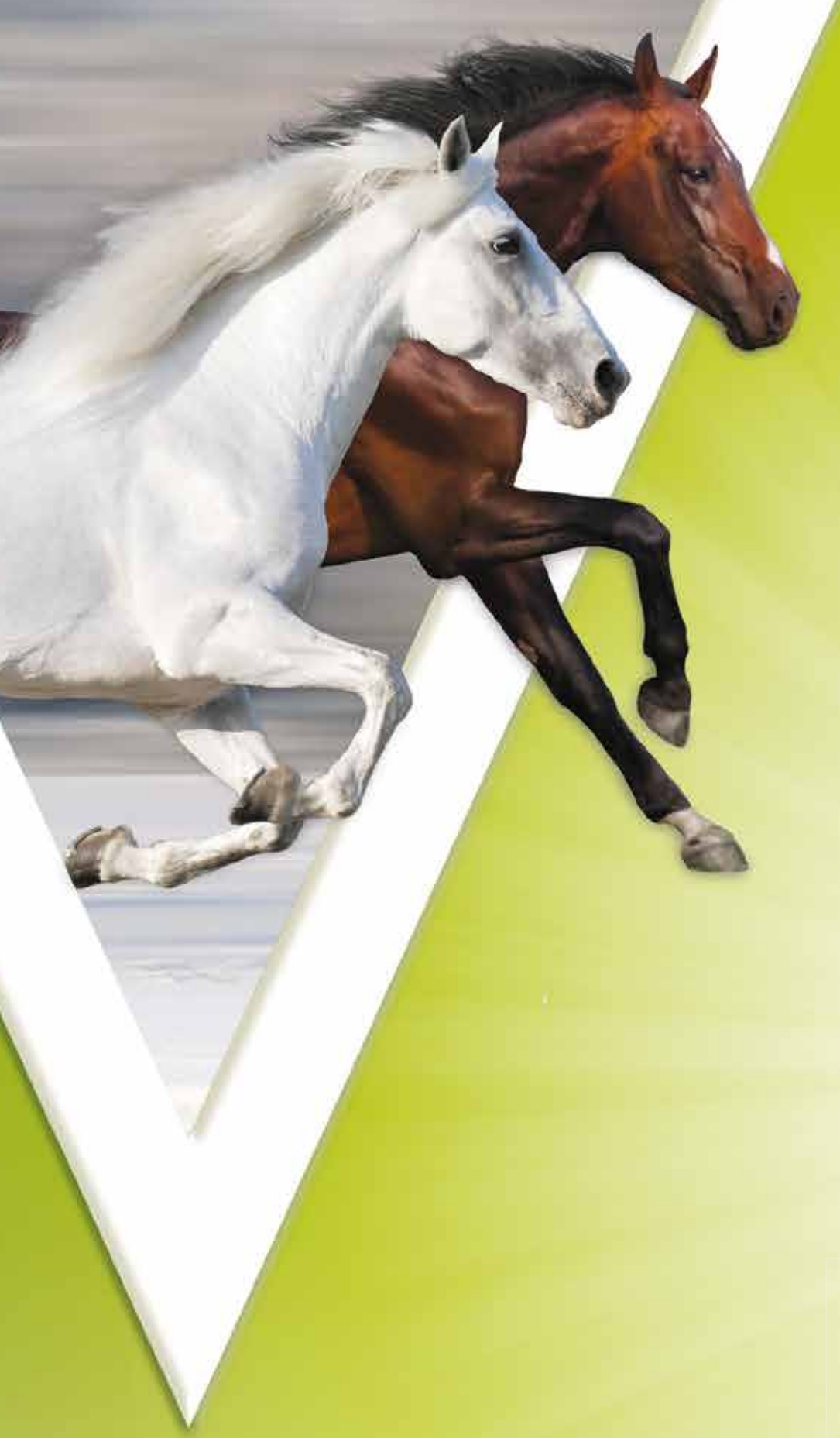
Выводы

Совместный прием АЗЛ-М в дозах 40 и 80 мг с хлорталидоном по 25 мг ассоциировался с положительным эффектом по отношению к показателям профиля безопасности и переносимости в сравнении с применением 25 мг хлорталидона. В данном исследовании не стояло задачи дифференциации между АЗЛ-М по 40 и 80 мг, однако значительных отличий в эффективности доз 40 и 80 мг АЗЛ-М в комбинации с хлорталидоном не выявлено. Сочетанное использование препаратов было также более эффективным в плане снижения АД, чем 25 мг хлорталидона отдельно. Таким образом, результаты исследования подтверждают, что комбинированная терапия АЗЛ-М и хлорталидоном является эффективной антигипертензивной стратегией у пациентов с АГ 2-й степени (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018).

Подготовила ***Наталия Нечипорук***

При содействии ООО «Такеда Украина»
UA/AZI/0519/0011

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения
и контроля АД
в течение
суток[1]

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте[2,3]

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ[4]

ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА

Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства ЭДАРБИКЛОР® (EDARBYCLOR®). Состав: *действующие вещества:* azilsartan medoxomil, chlorthalidone. 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 12,5 мг; 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 25 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ C09D A09. **Фармакологические свойства.** *Механизм действия.* Действующие вещества препарата ЭдарбиКлор® влияют на два отдельных механизма, которые задействованы в регулировании кровяного давления. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют прежде всего на дистальную часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца), подавляя реабсорбцию ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na^+Cl^-) и способствуют реабсорбции Ca^{++} (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na^+ и воды в кортикальной собирательной трубочке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K^+ и H^+. Азилсартана медоксомил. Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в результате реакции, которая катализируется ангиотензин-преобразовательными ферментами (АПФ, киназа II). Ангиотензин II является основным прессорним агентом ренин-ангиотензиновой системы, который влияет на сужение сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия. Азилсартана медоксомил – это пероральный препарат, который во время абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз на активное вещество азилсартан. Азилсартан блокирует вазоконстрикторное и альдостерон-секреторное действие ангиотензина II благодаря селективному блокированию связывания ангиотензина II с рецептором AT1 во многих тканях, таких как гладкая мускулатура сосудов и надпочечники. Таким образом, его действие не зависит от путей синтеза ангиотензина II. Хлорталидон. Хлорталидон вызывает диурез с повышенной экскрецией натрия и хлора. Место действия хлорталидона – дистальная часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца) через угнетение реабсорбции ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na^+Cl^-) и содействует реабсорбции Ca^{++} (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na+ и воды в кортикальной собирательной трубочке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K^+ и H^+. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацелюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Несмотря на то, что механизм действия хлорталидона и связанных с ним лекарственных средств не является полностью исследованным, считают, что гипонатриемия и гиповолемия являются основой его антигипертензивного действия. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: - у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией; - как начальная терапия для пациентов, которые нуждаются 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); холестаз, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискирен-содержащими средствами пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, которые планируют беременность. **Побочные реакции.** *Азилсартана медоксомил.* Побочные реакции, вероятно связанные с лечением, были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях с частотой ≥ 0,3 % и выше, чем в плацебо-группе, приведены ниже. *Со стороны желудочно-кишечного тракта*: диарея, тошнота. *Общие расстройства*: астения, утомляемость. *Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани*: спазм мышц. *Со стороны нервной системы*: головокружение, постуральное головокружение. *Со стороны дыхательной системы*: кашель. *Метаболические и алиментарные расстройства*: гипонатриемия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы*: артериальная гипотензия. *Хлорталидон.* В клинических исследованиях по изучению хлорталидона наблюдались такие нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, желудочно-кишечное расстройство и повышение уровней мочевой кислоты и холестерина. *Постмаркетинговый период.* Наблюдались такие нежелательные реакции: тошнота, обмороки, потеря сознания, сыпь, зуд, ангионевротический отек. Поскольку данные о этих реакциях касаются группы пациентов неопределенного объема, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда Ирландия Лтд, Ирландия / Takeda Ireland Ltd, Ireland.

UA/AZI/0319/0005

1. Collier D.J. et al. J Clin Hypertens. 2018;20:1473–1484. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788–797.
3. Takagi H. et al. Hypertension Research (2014) 37, 432–437. 4. Barrios V., Escobar C. Integrated Blood Pressure Control 2014:7 35–47.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

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