Takeda

Ранній
та надійний
контроль АТ порівняно з валсартаном [1]

24-годинний
контроль АТ [2]

Більше
пацієнтів досягають
цільового АТ [3,4]

едарбі™
азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність

1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 2. White WB, 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, et al. Hypertension 2011;57:413–420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 4. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-convertingen zyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479–86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** *Фармакодинаміка.* Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів AT_1. *Фармакокінетика:* біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5–3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №A/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Такеда Ірландія Лтд, Ірландія.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AZI/0316/0003

Выбор антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями: преимущества современных блокаторов рецепторов ангиотензина

В последнее десятилетие применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) стало популярной стратегией лечения артериальной гипертензии (АГ), что объясняется, по данным контролируемых исследований, их выраженным гипотензивным эффектом в сочетании с сопоставимой с плацебо переносимостью (M.C. Ruddy et al., 2000; J.B. McGill et al., 2001). Кроме того, в ряде исследований показано, что терапия АГ разными представителями класса БРА сокращает количество случаев развития сахарного диабета (СД) 2 типа, улучшает прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (B. Dahlof et al., 2002; M.A. Weber et al., 2004), а также больных с сердечной недостаточностью (J.N. Cohn et al., 2001) и диабетической нефропатией (B.M. Brenner et al., 2001; E.J. Lewis et al., 2001). Эти данные, полученные на рубеже тысячелетий, надолго определили особое отношение к БРА как антигипертензивным препаратам с классовыми прогноз-модифицирующими эффектами и преимуществами в плане безопасности.

СД 2 типа в сочетании с АГ примерно в 4 раза повышает сердечно-сосудистый риск (J. Mogensen, 2003). Важность контроля артериального давления (АД) у пациентов с СД 2 типа для профилактики потенциально фатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта и др.), независимо от назначавшихся для этого гипотензивных средств, показана в ряде масштабных исследований, наиболее известным и значимым из которых считается исследование UKPDS.

Недавно опубликованный метаанализ исследований, в которых изучались возможности контроля АГ у пациентов с диабетом, показал, что снижение АД на 10 мм рт. ст. уменьшает смертность от любых причин на 13%, риск сердечно-сосудистых катастроф – на 11%, инсульта – на 27% (C.A. Emdin et al., 2015).

Известно также, что АГ на фоне СД 2 типа характеризуется устойчивостью к действию антигипертензивных препаратов, поэтому выбор гипотензивной терапии у указанной категории больных имеет особое значение.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (G. Mancia et al., 2013) указано, что все классы антигипертензивных препаратов могут применяться у пациентов с СД, но предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – РАС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и БРА), особенно у больных с протеинурией или альбуминурией (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). БРА и ИАПФ также позиционируются как препараты первой линии для стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД 2 типа в клинических рекомендациях Международного общества гипертензии и Американского общества гипертензии (P.A. James et al., 2014; M.A. Weber et al., 2014). Поскольку достичь контроля АГ у больных с СД сложнее, большинство пациентов в клинических исследованиях получали комбинированную антигипертензивную терапию. Вместе с тем эксперты ЕОК не рекомендуют одновременно назначать два блокатора РАС пациентам высокого риска, ссылаясь на результаты исследований ALTITUDE и ONTARGET. Поэтому предпочтительнее использовать один из блокаторов РАС с максимальным гипотензивным эффектом.

Азилсартана медоксомил – новейший из БРА, одобренный для лечения АГ. В Украине препарат зарегистрирован под торговым названием Эдарби. Азилсартана медоксомил представляет собой пролекарство, которое после перорального приема быстро гидролизуется с образованием действующего вещества азилсартана – мощного и высокоизбирательного БРА с биодоступностью 60% и периодом полувыведения 12 ч (I.L. Deerfield, 2007).

Это первый из БРА, который продемонстрировал возможность стабильного контроля АД в течение суток по результатам 24-часового амбулаторного мониторинга, и единственный в своем классе препарат, который изучался в сравнительных исследованиях перед регистрацией.

Так, в исследовании W.B. White и соавт. (2011) азилсартана медоксомил сравнивали с олмесартана медоксомилом и валсартаном в максимальных одобренных дозах, а также с плацебо. Это было первое двойное слепое сравнительное исследование азилсартана медоксомила у пациентов с 1-2 стадией АГ, в котором первичным критерием эффективности антигипертензивной терапии служили результаты 24-часового амбулаторного мониторинга АД.

Азилсартана медоксомил в дозе 80 мг 1 раз в сутки оказался эффективнее, чем валсартан (320 мг/сут) и олмесартан (40 мг/сут), по данным как амбулаторного мониторинга, так и полуавтоматизированных офисных измерений АД.

В низкой дозе 40 мг/сут азилсартана медоксомил не уступал олмесартану (40 мг/сут), по результатам измерения среднесуточного систолического АД (САД). В обеих дозах азилсартана медоксомил снижал офисное САД в большей степени, чем препараты сравнения. При сравнении гипотензивного эффекта и процента ответа на терапию изучавшимися БРА различия в пользу азилсартана медоксомила составили 8-10%. Следует отметить, что использование азилсартана медоксомила даже в максимальной дозе не сопровождалось повышением частоты развития побочных эффектов по сравнению с препаратами сравнения и плацебо. Таким образом, были доказаны преимущества гипотензивной терапии азилсартана медоксомилом в общей популяции пациентов с 1-2 стадией АГ.

В начале этого года W.B. White и соавт. опубликовали результаты объединенного анализа данных трех рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность, безопасность и метаболические эффекты азилсартана медоксомила у пациентов с АГ на фоне преддиабета или СД 2 типа. Данная публикация подводит итог программы исследований со схожим дизайном и общим количеством участников 3821.

Критерии включения и назначенная терапия

В исследования включали мужчин и женщин старше 18 лет с диагнозом АГ по следующим критериям: САД, измеренное в клинике, >150 мм рт. ст. и <180 мм рт. ст., среднесуточное САД по результатам амбулаторного мониторинга >130 мм рт. ст. и <170 мм рт. ст. Критерием преддиабета служил уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) ≥5,7% и ≤6,5%; критерием СД 2 типа – HbA_{1c} ≥6,5%.

В двух исследованиях из вошедших в анализ (G.L. Bakris et al., 2011; W.B. White et al., 2011) длительность терапии составляла 6 нед, амбулаторный мониторинг АД выполнялся исходно и по прошествии 6 нед терапии в двойном слепом режиме. В третьем исследовании (D. Sica et al., 2011) результаты анализировались после 8 нед терапии. В каждом из трех исследований результаты амбулаторного 24-часового мониторинга САД анализировались как первичный критерий эффективности антигипертензивной терапии. Критерии включения и исключения пациентов были одинаковыми, что позволило объединить результаты клинических и амбулаторных измерений АД.

Результаты исследований азилсартана с участием 3821 пациента анализировали по отдельности: в сравнении с плацебо и олмесартаном (категория А) и в сравнении с валсартаном (категория В). В категорию А включили 1998 пациентов: 793 с нормальными показателями гликемии, 823 – с преддиабетом и 382 – с СД 2 типа. В категорию В вошли 1823 пациента, из них 759 составили нормогликемическую подгруппу, 694 – подгруппу преддиабета, у 370 был диагностирован СД 2 типа.

В категории А 561 пациента рандомизировали для приема азилсартана медоксомила в дозе 40 мг, 568 – азилсартана медоксомила в дозе 80 мг, 572 – олмесартана в дозе 40 мг, 297 пациентов составили группу плацебо. 1848 из 1998 участников категории А полностью выполнили протокол исследования. В категории В 607 пациентов получали азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, 613 – азилсартана медоксомил в дозе 80 мг, 603 – валсартан в дозе 320 мг. 1508 из 1823 пациентов категории В завершили участие в исследовании. Наиболее частыми причинами досрочного выбывания в обеих категориях были побочные эффекты, отзыв добровольного согласия на участие в исследовании и недостаточная эффективность терапии.

Исходные характеристики и различия

Средний возраст в подгруппах составлял от 54 до 61 года при равномерном гендерном распределении. Пациенты нормогликемической подгруппы были моложе (средний возраст 55 лет), чем пациенты с преддиабетом и СД 2 типа (58,5 года). В подгруппах СД было больше пациентов с избыточной массой тела, чем в подгруппах нормогликемии и преддиабета. Средние уровни САД по результатам исходного суточного мониторинга составляли 144-148 мм рт. ст. без существенных различий между подгруппами.

Гипотензивный эффект сравниваемых БРА

Во всех ветвях активной терапии достигнуто достоверное снижение исходно повышенного АД по сравнению с плацебо. Результаты суточного мониторинга САД представлены на рисунке 1.

В категории А достоверно большее снижение среднесуточного САД отмечалось у пациентов с преддиабетом, которые получали 80 мг азилсартана медоксомила, по сравнению с больными, принимавшими олмесартан в дозе 40 мг/сут. В категории В азилсартана медоксомил в обеих дозах достоверно превосходил по гипотензивному эффекту валсартан в дозе 320 мг в подгруппах нормогликемических пациентов и пациентов с преддиабетом. В подгруппах больных с СД 2 типа также наблюдалась недостоверная тенденция к более выраженному снижению среднесуточного САД на фоне приема азилсартана медоксомила по сравнению с применением олмесартана или валсартана.

Что касается вторичных результатов, то диастолическое АД (ДАД), по данным суточного мониторинга, снижалось достоверно в большей степени на фоне приема азилсартана медоксомила в дозе 80 мг по сравнению с применением олмесартана или валсартана в подгруппах нормогликемических пациентов и у пациентов с преддиабетом.

По результатам повторных полуавтоматических измерений АД в условиях клиники, в подгруппе пациентов с преддиабетом азилсартана медоксомил в дозе 80 мг достоверно превзошел по снижению САД олмесартан. В подгруппе СД 2 типа азилсартана медоксомил в дозе 40 мг снижал САД более значимо, чем олмесартан.

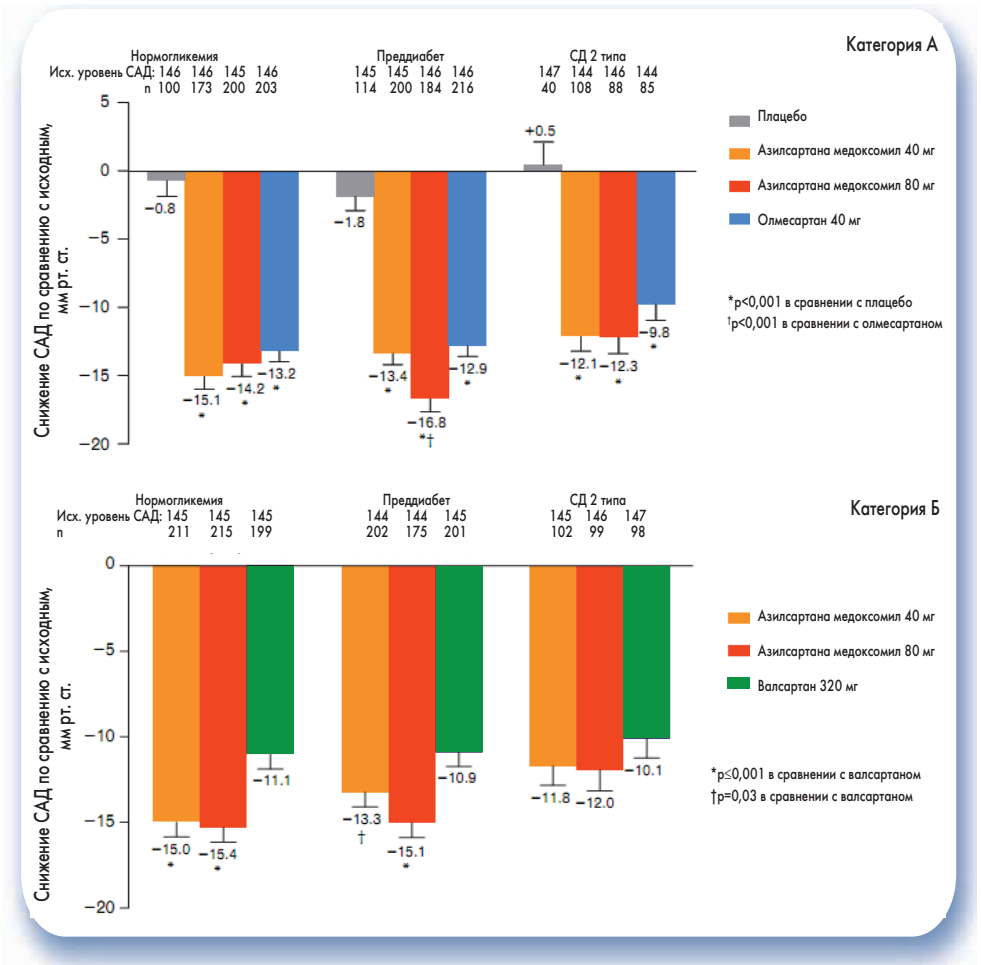

Рис. 1. Снижение среднесуточного САД на 6-й неделе терапии по сравнению с исходным в зависимости от метаболического статуса пациентов (W.B. White et al., 2016).

Продолжение на стр. 34.

Выбор антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями: преимущества современных блокаторов рецепторов ангиотензина

Продолжение. Начало на стр. 33.

Достоверное превосходство над валсартаном в снижении офисного САД в подгруппе пациентов без метаболических нарушений показал азилсартана медоксомил в обеих дозах, в подгруппе преддиабета – в дозе 80 мг, в подгруппе СД 2 типа – также в обеих дозах.

Достоверные преимущества азилсартана медоксомила перед олмесартаном в снижении офисного ДАД были получены у пациентов с преддиабетом (азилсартана медоксомил в дозе 80 мг) и в подгруппе СД 2 типа (азилсартана медоксомил в обеих дозах). По сравнению с валсартаном обе дозы азилсартана медоксомила показали достоверное превосходство в снижении офисного ДАД у пациентов без метаболических нарушений, а также в подгруппе СД 2 типа. В подгруппе преддиабета отмечалось достоверное преимущество дозы азилсартана медоксомила 80 мг/сут.

Значение суточного мониторинга САД

Уникальной особенностью сравнительных исследований азилсартана, проведенных как в общей популяции пациентов с АГ (W.B. White et al., 2011), так и со стратификацией по метаболическим нарушениям (W.B. White et al., 2016), был 24-часовой амбулаторный мониторинг САД.

Таким образом, исключалось участие пациентов с «гипертензией белого халата» и достигалась более высокая чувствительность оценки гипотензивного эффекта изучавшихся БРА по сравнению с традиционными повторными клиническими измерениями АД. Согласно результатам исследования азилсартана в общей популяции пациентов с АГ (W.B. White et al., 2011) выводы о преимуществах указанного препарата перед другими БРА были сделаны не только на основании различий среднесуточных значений САД, но и по данным сравнения почасового профиля гипотензивного эффекта лекарственных средств. После приема очередной дозы сравниваемых БРА в большинстве временных промежутков достигался лучший контроль САД в группах азилсартана медоксомила (рис. 2).

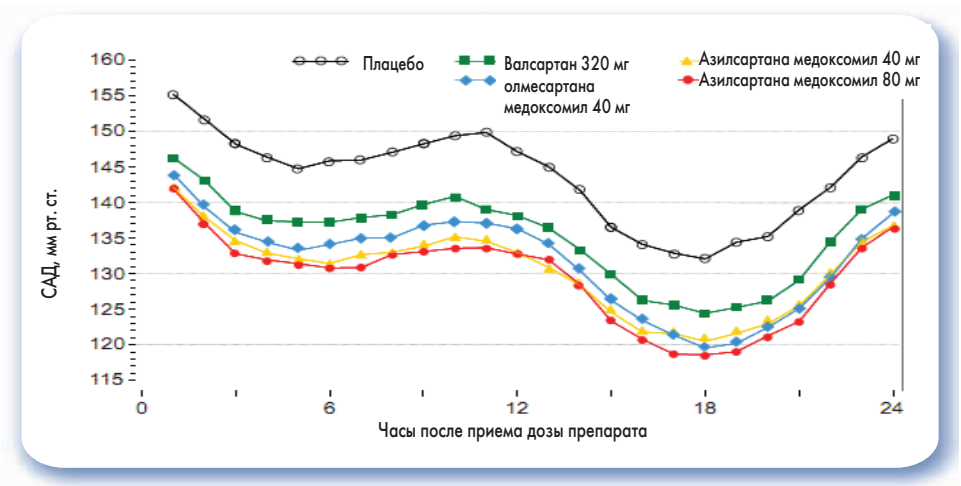

Рис. 2. Суточные профили САД через 6 нед терапии в группах плацебо, после приема азилсартана медоксомила в дозе 40 или 80 мг, валсартана 320 мг или олмесартана 40 мг (W.B. White et al., 2011)

Данные о том, что азилсартан обеспечивает лучший суточный профиль АД, чем олмесартан и валсартан, получены впервые и свидетельствуют о более сильном гипотензивном эффекте азилсартана в своем классе, хотя механизм этого превосходства не известен. Усиленный гипотензивный эффект азилсартана может объясняться его более плотным связыванием с рецепторами ангиотензина II и замедленной диссоциацией, что было обнаружено в исследованиях in vitro (M. Ojima et al., 2011).

Эффективность БРА у пациентов с СД 2 типа

Сравнительные исследования БРА у пациентов с АГ и СД 2 типа с использованием результатов суточного мониторинга АД в качестве первичного критерия эффективности ранее не проводились. Данные о преимуществах азилсартана у этой категории пациентов высокого риска получены впервые (W.B. White et al., 2016). По результатам анализа трех исследований, азилсартан в дозе 40 мг/сут снижал амбулаторное АД в среднем на 12,1/7,1 мм рт. ст., а в дозе 80 мг – на 12,3/7,3 мм рт. ст., что превосходит эффект олмесартана в дозе 40 мг (-9,8/5,4 мм рт. ст.). По сравнению с валсартаном достигнутые показатели АД также были лучше на фоне терапии азилсартаном: -11,8/6,8 мм рт. ст. при приеме дозы 40 мг/сут и -12,0/7,7 мм рт. ст. – 80 мг/сут. Возможность дополнительного снижения АД на 3-7 мм рт. ст. может иметь большое значение для профилактики сердечно-сосудистых событий. Еще одним важным преимуществом терапии азилсартаном у пациентов с СД и коморбидностью является хорошая переносимость.

Метаболические эффекты БРА

В экспериментах на животных азилсартан – активный метаболит азилсартана медоксомила – повышал чувствительность периферических тканей к инсулину и стимулировал утилизацию глюкозы (M. Ojima et al., 2011), хотя ранее в исследованиях in vitro не подтвердилась гипотеза о наличии у азилсартана свойства повышать активность транскрипции рецепторов PPAR-γ (M. Iwai et al., 2007). В работе W.B. White и соавт. (2016) было показано положительное влияние терапии азилсартаном на показатели гликемии натощак и уровень секреции инсулина, как у нормогликемических пациентов, так в подгруппе СД 2 типа. Но эти эффекты были невыраженными и непостоянными. Как отмечают авторы, длительность исследований (6-8 нед) была спланирована адекватно цели сравнения гипотензивных эффектов БРА, но явно не достаточна для демонстрации влияния терапии на метаболические параметры.

Выводы

– Наличие СД 2 типа или нарушений толерантности к глюкозе существенно повышает общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ и создает дополнительные трудности в достижении устойчивого контроля АД.

– В серии исследований высокого методологического качества с мониторингом суточного профиля АД доказана высокая эффективность антигипертензивной терапии новым представителем класса БРА – азилсартана медоксомилом как в общей популяции пациентов с АГ, так и у больных с сопутствующими СД 2 типа или преддиабетом.

– Обобщенный анализ исследований предоставил новые сведения о преимуществах азилсартана медоксомила перед другими БРА – валсартаном и олмесартаном – в отношении контроля АД у пациентов с преддиабетом или СД 2 типа, что выделяет азилсартана медоксомил в своем классе как перспективное средство контроля сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

UA/AZI/0316/0003

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрпошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

У середньому понад 8000 відвідувань на день