



**Ранній
та надійний**

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

**Більше
пацієнтів досягають**

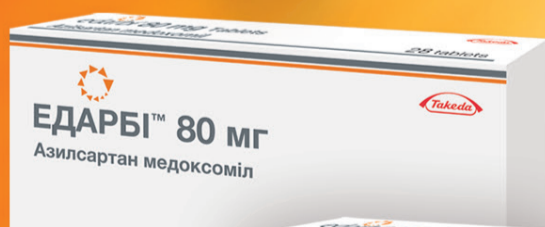
цільового АТ^{3,4}



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. Bönnér G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme 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 АТ₁. *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, симпозиумах з медичної тематики.

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

С.Н. Кожухов, отдел клинической фармакологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Азилсартан медоксомил – эффективный антигипертензивный препарат сплейотропными свойствами: обзор доказательной базы



С.Н. Кожухов

Азилсартан медоксомил (АСМ) – селективный блокатор AT₁-рецепторов (БРА), который предотвращает связывание ангиотензина II, что приводит к вазодилатации и уменьшению эффектов альдостерона, из-за наличия таких рецепторов в гладких мышцах сосудов и надпочечниках (Angeli F. et al., 2013). АСМ обладает высокой селективностью в отношении рецепторов AT₁ и низкой – к AT₂ по сравнению с другими БРА (Ojima M. et al., 2011).

Препарат является пролекарством. После приема внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте и печени АСМ превращается в активную форму – азилсартан, пик концентрации в плазме крови достигается через 1,5-3 часа. Совместный прием лекарственного средства с пищей не влияет на его биодоступность. АСМ интенсивно (>99%) связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Около 55% препарата выделяется через кишечник и примерно 42% с мочой, причем 15% экскретируется с мочой в виде неизмененного азилсартана. Период полувыведения АСМ составляет приблизительно 11 ч, равновесная концентрация в плазме крови достигается через 5 дней (Edarbi® [prescribing information] Deerfield, 2012). В диапазоне доз от 20 до 320 мг не требовалось какой-либо коррекции лечения в зависимости от возраста, пола, расы пациента или степени почечной/печеночной недостаточности.

Экспериментальные исследования

В ряде наблюдений изучались плейотропные эффекты АСМ и их значимость при лечении патологических состояний, лежащих в основе гипертонии. Например, инсулин-сенситизирующее действие АСМ было продемонстрировано у тучных крыс независимо от приема пищи и увеличения массы тела, что может быть полезным при лечении метаболического синдрома (Michel M.C. et al., 2016). Другой положительный эффект АСМ, подтвержденный на моделях с животными, заключался в том, что вне зависимости от снижения АД препарат оказывал вазопротекторное влияние на цереброваскулярное ремоделирование и миогенную дисфункцию, индуцированных сахарным диабетом (СД) (Lastra G. et al., 2013). В дополнение к вазопротекторному эффекту было продемонстрировано уменьшение толщины стенки и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), что приводило к увеличению сердечного выброса (Tarikuz Zaman A.K. et al., 2013). Благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ независимо от снижения АД также наблюдали у мышей после экспериментального инфаркта миокарда (Nakamura Y. et al., 2013). У АСМ был выявлен ренопротективный эффект, что проявлялось снижением протеинурии, альбуминурии и уменьшением повреждения клубочков (Khan A.H. et al., 2014). Кроме этого, препарат имеет противовоспалительные свойства: снижает в моноцитах плазмы крови уровень хемоаттрактантного белка-1 и увеличивает

уровень интерлейкина (ИЛ) 10 (Jin C. et al., 2014). Таким образом, уменьшая воспаление в стенках сосудов, АСМ также оказывает благотворное влияние на восстановление эндотелия, тем самым предотвращая его дисфункцию за счет как уменьшения уровней фактора некроза опухоли и ИЛ-1, так и регуляции сосудистого эндотелиального фактора роста (Агаццо А.А. et al., 2015). Благодаря подавлению экспрессии активатора плазминогена I типа АСМ также может тормозить развитие и дестабилизацию атеросклеротических бляшек (French C.J. et al., 2011). Вероятные плейотропные эффекты АСМ у пациентов с неблагоприятным метаболическим профилем представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Возможные плейотропные эффекты и механизмы действия азилсартана медоксомила у пациентов с неблагоприятным метаболическим профилем в комбинации с антигипертензивным профилем (адаптировано по Georgiopoulos et al., 2016)

Клинические исследования

Первое плацебо-контролируемое исследование по изучению антигипертензивной эффективности и безопасности АСМ было проведено в 2011 г. с участием 1275 пациентов, которые были рандомизированы в группы плацебо, АСМ 20, 40 или 80 мг в день либо олмесартан (ОЛМ) 40 мг в день в течение 6 нед. Средний уровень С-СМАД значимо снижался во всех группах АСМ (-12,2, -13,5 и -14,6 мм рт. ст.)

и в ОЛМ 40 мг (-12,6 мм рт. ст.). Снижение было статистически значимым с АСМ 80 мг по сравнению с ОЛМ 40 мг ($p=0,038$), в то время как АСМ 40 мг не уступал ОЛМ 40 мг. Профиль безопасности обоих препаратов был схожим с плацебо (Bakris G.L. et al., 2011).

Другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включало 1285 пациентов, которые были распределены в группы плацебо, АСМ 40-80 мг в сутки, ОЛМ 40 мг ежедневно или валсартан (ВАЛ) 320 мг в день в течение 6 нед (White W.B. et al., 2011). Скорректированное по плацебо снижение САД (по результатам СМАД) было наиболее выраженным у пациентов, получавших АСМ (-14,3 мм рт. ст.), по сравнению с группами ВАЛ (-10,0 мм рт. ст., $p<0,001$) и ОЛМ (-11,7 мм рт. ст., $p=0,009$). Профили безопасности в исследуемых группах были сопоставимы.

Сравнение антигипертензивного эффекта АСМ и ВАЛ было изучено еще в одном двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое входило 984 пациента, распределенных по группам: плацебо, АСМ 20 мг с титрованием до 40 мг, 40 мг с титрованием до 80 мг или ВАЛ 80 мг с титрованием до 320 мг в течение 24 нед (Sica D. et al., 2011). АСМ 40 и 80 мг

среди пациентов, принимавших АСМ (-12,4 и -21,8 мм рт. ст.), по сравнению с получавшими КАН (-9,8 и -17,5 мм рт. ст. соответственно). Профили безопасности были сходными между группами лечения.

АСМ у больных с почечной недостаточностью

Использованию АСМ у пациентов с нарушением функции почек уделено особое внимание. Было показано, что при применении АСМ в дозе 40 мг нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с легкой, умеренной и даже тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), а также лиц с терминальной стадией почечной недостаточности (ПН), нуждающихся в гемодиализе (Preston R.A. et al., 2013). Исследования продемонстрировали, что у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивалось накопление основного метаболита АСМ (т. н. М-II), который является фармакологически неактивным. Увеличение концентрации М-II метаболита не предполагает коррекции дозы у пациентов с ПН.

В 2014 г. были опубликованы ретроспективные данные исследования АСМ в дозе 20 или 40 мг у 17 пациентов, получающих гемодиализ. Через 6 мес терапии по данным СМАД выявлено достоверное снижение АД (-19,6 мм рт. ст.), а также значительное снижение сывороточной концентрации норадреналина (-198,4 пг/мл) и массы миокарда ЛЖ (-6 г/м²) (Kusuyama T. et al., 2014).

Сравнение АСМ с другими антигипертензивными препаратами

Монотерапию АСМ 20 мг (с титрованием до 80 мг) сравнивали с рамиприлом (РАМ) в дозе 2,5 мг (с титрованием до 10 мг) в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, где оценивали САД после 24 нед лечения среди 884 пациентов с гипертонической болезнью (Bonner G. et al., 2013). Основным выводом – АСМ достоверно больше снижал АД (-21,2 мм рт. ст.), чем РАМ (-12,2 мм рт. ст., $p<0,001$). Побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, имели тенденцию к увеличению среди больных с РАМ (4,8%) по сравнению с АСМ (3,1%; $p<0,1$).

В другом исследовании – EARLY регистр – сравнивали ИАПФ с АСМ в качестве терапии первой линии у больных с впервые диагностированной АГ (Schmieder R.E. et al., 2015). В данном проспективном регистре, который отражает реальную клиническую практику, для контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) использовался АСМ ($n=789$) или любой ИАПФ ($n=364$) в качестве монотерапии. Авторы пришли к выводу, что АСМ обеспечивал лучший контроль АД с одинаковым профилем безопасности по сравнению с ИАПФ.

Первый метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний по сравнению АСМ 40 мг с любой другой антигипертензивной

Продолжение на стр. 20.

Таблица. Клинические исследования

Ссылка	Дизайн	Выборка	Период (неделя)	Препарат сравнения	Конечная точка	Эффективность	Неблагоприятные явления
Bakris et al. (2011)	РКИ	1275	6	АСМ 20/40/80 мг vs ОЛМ 40 мг vs плацебо	С-СМАД	-12,2 мм рт. ст. -13,5 мм рт. ст. -14,6 мм рт. ст. vs -12,6 мм рт. ст. ($p=0,05$ во всех случаях)	Сравнимы с плацебо
White et al. (2011)	РКИ	1285	6	АСМ 40/80 мг vs ОЛМ 40 мг vs ВАЛ 320 мг vs плацебо	С-СМАД	-14,3 мм рт. ст. vs -11,7 мм рт. ст. ($p<0,001$) и vs -10,0 мм рт. ст. ($p<0,009$)	Сравнимы с плацебо
Sica et al. (2011)	РКИ	984	24	АСМ 40 мг vs АСМ 80 мг vs ВАЛ 320 мг	С/Д-СМАД	-14,9 мм рт. ст. vs -15,3 мм рт. ст. vs -11,3 мм рт. ст. ($p<0,01$) и ($p<0,001$) для АСМ 80 по снижению ДАД	Сравнимы
Rakugi et al. (2012)	РКИ	622	16	АСМ 20-40 мг vs КАН 8-12 мг	АД и СМАД	ДАД: -12,4 мм рт. ст. vs -9,8 мм рт. ст. САД: -21,8 мм рт. ст. vs -17,5 мм рт. ст. СМАД – лучше АСМ	Сравнимы
Bonner et al. (2013)	РКИ	884	24	АСМ 20 мг vs АСМ 80 мг vs РАМ 2,5-10 мг	САД	-20,6 мм рт. ст. vs -21,2 мм рт. ст. vs -12,2 мм рт. ст. ($p<0,001$)	Отмена АСМ 40 – 2,4%, АСМ 40 – 3,1%, РАМ – 4,8%
Kario et al. (2015)	РКИ	668	8	АСМ 20 мг vs АМЛ 5 мг	сон – СМАД	среди лиц старше 60 лет одинаковый контроль частоты ночного АД, несмотря на тенденцию к улучшению АМЛ (35 vs 30%)	Сравнимы
Schmieder et al. (2015)	ППР	1153	52	АСМ vs любой ИАПФ	целевое АД	АСМ обеспечивал лучший контроль АД vs ИАПФ	Сравнимы
Takagi et al. (2014)	МА	6152	-	РКИ АСМ 40 мг vs контроль	САД/ДАД	уменьшение САД: разница 4,2 мм рт. ст. ДАД: 2,58 мм рт. ст.; С-СМАД: 3,33 мм рт. ст. Д-СМАД: 2,12 мм рт. ст. ($p<0,001$ во всех случаях)	Не изучались

Примечания: СМАД – суточное амбулаторное мониторирование АД, С-СМАД – систолическое СМАД, Д-СМАД – диастолическое СМАД.

С.Н. Кожухов, отдел клинической фармакологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Азилсартан медоксомил — эффективный антигипертензивный препарат с плейотропными свойствами: обзор доказательной базы

Продолжение. Начало на стр. 19.

терапией проводился в 2014 г. Конечной точкой было снижение как офисного, так и амбулаторного САД и ДАД (Takagi H. et al., 2014). Из 27 потенциально соответствующих публикаций отобраны 7 рандомизированных испытаний АСМ, в общей сложности 6152 пациента с АГ. Объединенный анализ показал значительное снижение АД среди пациентов, рандомизированных для приема 40 мг АСМ по сравнению с контролем (офисный САД: -4,20 мм рт. ст.; 95% ДИ: от -6,05 до -2,35 мм рт. ст., $p < 0,00001$; офисный ДАД: -2,58 мм рт. ст.; 95% ДИ: от -3,69 до -1,48 мм рт. ст., $p < 0,00001$; среднее суточное САД: -3,33 мм рт. ст.; 95% ДИ: от -4,74 до -1,93 мм рт. ст., $p < 0,00001$; среднее суточное ДАД: -2,12 мм рт. ст.; 95% ДИ: от -2,74 до -1,49 мм рт. ст., $p < 0,00001$). Таким образом, терапия АСМ обеспечивала большее снижение АД у больных с АГ, чем терапия в контрольной группе.

Результаты РКИ с применением АСМ, проведенных в период с 2011 по 2015 год, представлены в таблице.

Сравнение АСМ+хлорталидон (ХЛО) с другой комбинированной терапией

Первое сравнительное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование клинической эффективности и безопасности АСМ для лечения АГ 2 степени среди 418 пациентов в течение 32 нед с использованием АСМ и добавлением (по необходимости) ХЛО продемонстрировало превалирующую эффективность АСМ (Kirnes M.S. et al., 2015). Основной конечной точкой было изменение ДАД, целевой показатель АД составлял $< 140/90$ мм рт. ст. ($< 130/80$ мм рт. ст. для пациентов с СД/ХБП). В открытой фазе АСМ титровали с дозы 40 мг один раз в сутки до 80 мг к 4-й неделе. ХЛО 25 мг при необходимости для достижения целевого АД добавляли с 8-22-й недели. В итоге 43% пациентов принимали АСМ в монотерапии, 52% добавляли ХЛО, и только 5% — другие антигипертензивные средства. В конце открытой фазы (26 нед) среднее изменение САД/ДАД от исходного уровня составило -23/-16 мм рт. ст. В реверсивной слепой фазе (26-32 нед), когда пациенты были рандомизированы в группу АСМ или плацебо, среднее ДАД поддерживалось у больных, получающих АСМ, и увеличилось на фоне приема плацебо (разница составила 7,8 мм рт. ст., $p < 0,001$).

Эти результаты продемонстрировали долгосрочный и стабильный контроль АД при приеме АСМ либо в монотерапии, либо в сочетании с ХЛО, а также хорошую долгосрочную безопасность и переносимость. Контроль АД обеспечивался до тех пор, пока продолжалась терапия.

Эффективность и безопасность АСМ/ХЛО (фиксированные дозы) были оценены в двойном слепом факториальном исследовании с участием 1714 пациентов с АГ 2 степени (Sica, 2012). Пациенты рандомизировались для приема АСМ 0, 20, 40 или 80 мг и/или ХЛО 0, 12,5 или 25 мг. Первичной конечной точкой (изменение среднего САД от исхода до 8 нед) было -28,9 мм рт. ст. для комбинации АСМ/ХЛО 40/25 и 80/25 мг, что превосходило монотерапию АСМ 80 мг и ХЛО 25 мг ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Преходящее или не прогрессирующее повышение уровня креатинина сыворотки крови было дозозависимым и чаще возникало в группе АСМ/ХЛО (0,6-5% по сравнению с 0,1% в группах монотерапии) (рис. 2, 3).

В другом исследовании эффективность терапии АСМ/ХЛО изучалась в дозировке 40/25 и 80/25 мг и сравнивалась с приемом комбинации ОЛМ/гидрохлортиазид (ГХТ) в максимальной дозе 40/25 мг (Cushman W.C. et al., 2012). Исследование включало 1071 пациента с АГ II стадии. Через 12 нед среднее снижение САД было достоверно большим в обеих группах АСМ/ХЛО, чем в ОЛМ/ГХТ (-42,5, -44,5 и -37,1 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$ для всех сравнений). Побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, составили 7,9, 14,5 и 7,1% пациентов. Авторы пришли к выводу, что сочетание АСМ/ХЛО было более эффективным в снижении АД, чем ОЛМ/ГХТ.

Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании сравнивали эффективность комбинаций АСМ/ХЛО и АСМ/ГХТ (Sica, 2012). В общей сложности 609 пациентов с первичной АГ II стадии были распределены для получения 12,5 мг ХЛО или ГХТ в дополнение к АСМ 40 мг в течение 4 нед. Если не добивались контроля АД, то диуретики титровали до 25 мг в течение еще 4 нед. Основной конечной точкой был целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст., для пациентов с СД и ХБП $< 130/80$ мм рт. ст. Результаты исследования показали, что комбинация АСМ/ХЛО приводила к более выраженному снижению САД, чем комбинация АСМ/ГХТ

Побочные эффекты

В общей сложности при проведении клинических исследований у 4814 пациентов была оценена безопасность АСМ в дозах 20, 40 и 80 мг. Лечение АСМ хорошо переносилось, а общая частота побочных реакций была аналогичной плацебо. Частота отмены лечения из-за неблагоприятных событий в монотерапии составила 2,4% (19/801) в группе плацебо, 2,2% (24/1072) для АСМ 40 мг, и 2,7% (29/1074) для 80 мг. Наиболее частым нежелательным явлением, которое вело к прекращению лечения, была гипотензия/ортостатическая гипотензия — 0,4% (8/2146) пациентов, принимавших АСМ 40 мг или 80 мг по сравнению с 0% (0/801) пациентов,

события, вызывающие прекращение лечения. Фиксированные дозы АСМ/ХЛО показали профиль безопасности аналогичный плацебо.

Как БРА, так и ИАПФ потенциально могут приводить к повышению уровня креатинина, при этом степень повышения коррелирует с величиной снижения АД. Следует отметить, что увеличение уровня креатинина $> 50\%$ от исходного при применении фиксированной комбинированной дозы АСМ/ХЛО наблюдалось у 2,0%.

Фармакоэкономический аспект (стоимость/эффективность)

По результатам поиска в литературных источниках установлено, что больших исследований по фармакоэкономике АСМ не проводилось. Тем не менее доступные данные показывают, что АСМ/ХЛО в фиксированной дозе является менее дорогостоящим и более эффективным в снижении АД по сравнению со всеми брендовыми БРА/ГХТ в фиксированных комбинациях. При рассмотрении вопроса о средних затратах для всей терапии с учетом кардиоваскулярных событий в течение 5 лет, основываясь на Фраммингемской шкале рисков, АСМ/ХЛО в фиксированной комбинации оказался наименее дорогим и самым эффективным по сравнению с торговыми марками БРА/диуретиков (RED BOOK Drug References. July 8, 2011).

Выводы

В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что азилсартан медоксомил имеет превалирующую эффективность в отношении суточного контроля АД по сравнению с другими сартанами, такими как валсартан, олмесартан и кандесартан. Профиль безопасности азилсартана был сходным с прочими сартанами и статистически не отличался от плацебо.

Кроме того, необходимо отметить положительные эффекты азилсартана у пациентов с хронической ПН, даже в ее терминальной стадии. По данным исследований, в сравнении с другими антигипертензивными препаратами азилсартан оказался эффективнее любого ИАПФ в обеспечении контроля АД (по данным СМАД) и обладал такой же эффективностью, как амлодипин, в плане контроля ночного АД.

Комбинация азилсартана и хлорталидона оказалась наиболее эффективной среди других комбинированных препаратов с фиксированной дозой, в том числе по отношению к прочим сартанам в комбинации с тиазидными диуретиками, как в плане снижения АД, так и достижения его целевого уровня. Вместе с тем следует отметить, что дозы хлорталидона, учитывая эквивалентность, были выше, чем тиазидных диуретиков, что, в свою очередь, могло дополнительно повлиять на результаты таких сравнений.

Во многих исследованиях изучали плейотропные эффекты азилсартана, которые показали, что препарат может влиять на отдельные патолофизиологические звенья, лежащие в основе АГ. Так, было выявлено благотворное воздействие в отношении функции почек, эндотелиальной функции и метаболического гомеостаза, в том числе повышение чувствительности к инсулину, уменьшение оксидативного стресса и воспаления. Кроме того, помимо антигипертензивного действия, показано влияние азилсартана на дифференциальную экспрессию генов, участвующих в регуляции мембранных рецепторов, а также антипролиферативный (антифибротический) эффект.

Таким образом, азилсартан является безопасным и эффективным средством лечения пациентов с АГ как в виде монотерапии, так и в виде фиксированной комбинации азилсартана с хлорталидоном. У пациентов, получавших азилсартан, продемонстрирован хороший и стабильный контроль АД с минимальным количеством нежелательных эффектов, даже при использовании максимальных терапевтических доз препарата. Эти результаты подтверждены как для монотерапии азилсартаном, так и для его комбинированного применения с фиксированными дозами хлорталидона.

Список литературы находится в редакции.

Статья опубликована при содействии ООО «Такеда Украина»
UA/AZI/0417/0006

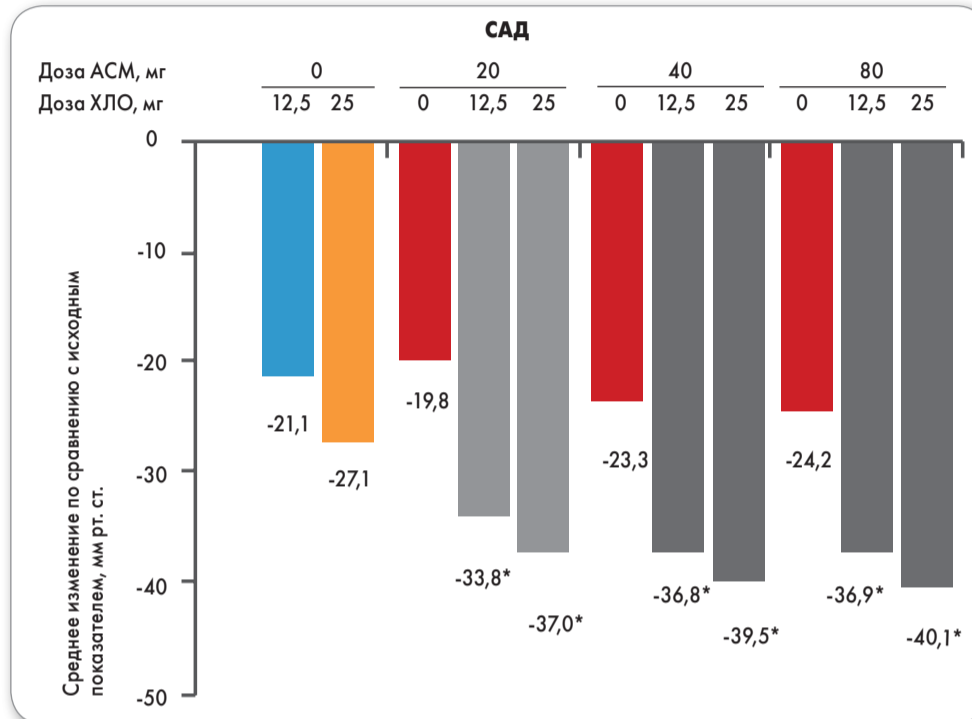


Рис. 2. Изменение САД в зависимости от дозы АСМ и ХЛО по сравнению с исходным показателем. Средний исходный уровень САД составил 163-166 мм рт. ст. (Sica D. et al., 2012)
*Статистически значимо ($p < 0,05$) для фиксированной комбинации ХЛО/АСМ по сравнению с монотерапией ХЛО и АСМ

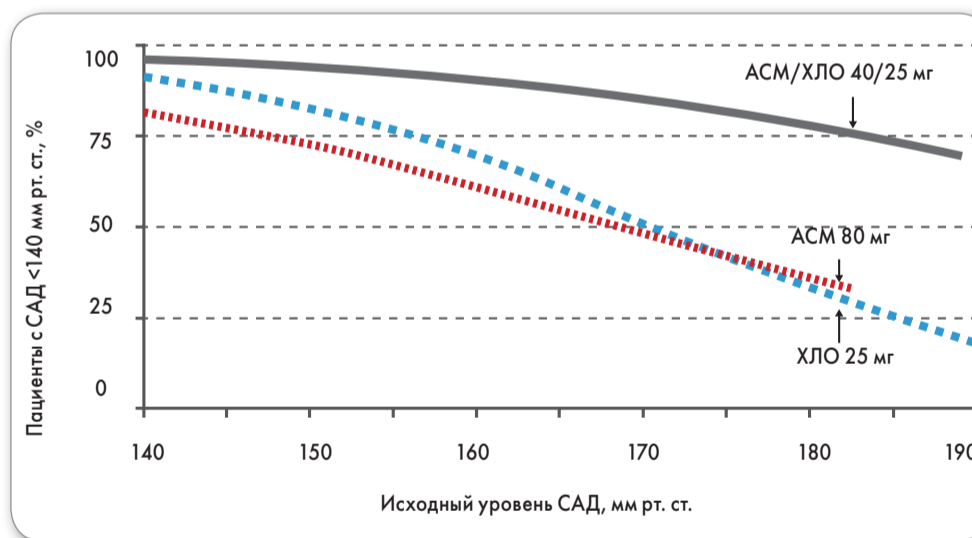


Рис. 3. ХЛО vs АСМ vs АСМ/ХЛО: вероятность достижения целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. на 8-й неделе терапии
Информация из инструкции к препарату Edarbyclor® (фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона), Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012

(-31,5 мм рт. ст. против -29,5 мм рт. ст., $p < 0,001$). Количество пациентов, достигших целевого АД после 6 нед лечения, было больше в группе ХЛО по сравнению с ГХТ (64,1 против 45,9%; $p < 0,001$). Прекращение приема препаратов из-за побочных эффектов было статистически незначимым (9,3 и 7,3%; $p = 0,38$).

В исследовании 491-CLD-301 у 1085 пациентов сравнивали эффективность однократного приема в сутки фиксированных доз АСМ/ХЛО 20/12,5 мг или 40/25 мг и ОЛМ/ГХТ 20/12,5 мг (Bakris G.L. et al., 2012). Через 4 нед лечения у пациентов, которые не достигли целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст. и $< 130/80$ мм рт. ст. для пациентов с СД и/или ХБП), титровались следующие дозы: АСМ/ХЛО 40/25 мг, 80/25 мг и ОЛМ/ГХТ 40/25 мг. После 8 нед терапии снижение САД было достоверно большим в обеих группах АСМ/ХЛО (от -33 до -38 мм рт. ст., $p < 0,05$), чем в группах ОЛМ/ГХТ (от -27 до -32 мм рт. ст.).

получавших плацебо. Как правило, побочные реакции были легкими, не зависели от дозы, возраста, пола и расы.

Безопасность также была оценена в постмаркетинговых испытаниях с участием более 4000 пациентов. Оценивали эффекты АСМ и комбинацию АСМ/ХЛО в период от 6 мес до 1 года (Edarbi® [prescribing information] Deerfield, 2012). Оба препарата в целом хорошо переносились, а нечастые неблагоприятные события были легкими и имели транзиторный характер. Общие побочные эффекты включали головокружение (8,9%) и усталость (2%). Только у 1,7 и 0,3% пациентов наблюдались гипотензия и головокружение. Побочные эффекты, которые приводили к отмене лечения, были отмечены у 8,3% пациентов, которым назначался АСМ/ХЛО, у 3,2% пациентов, получавших АСМ, и у 3,2% пациентов, получавших ХЛО. Повышение уровня креатинина (3,6%) и головокружение (2,3%) были отмечены как наиболее частые