

Г. Боннер, Парк-клиника г. Бад-Кройцингена, Германия; Дж.Л. Бакрис, Многопрофильный центр по артериальной гипертензии Американского общества гипертензии, Чикагский медицинский университет, Д. Сика, кафедра нефрологии Университета содружества Виргинии, г. Ричмонд, В.Б. Уайт, кафедра кардиоваскулярной медицины Медицинского колледжа SUNNY, г. Нью-Йорк, А. Перез, К. Као, А. Хэндли, С. Купфер, Центр по глобальным исследованиям и разработкам Takeda, г. Дирфилд, США

Сравнительная антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов кардиоваскулярного риска, распространенность которой остается высокой (Европа – 44,2%, Северная Америка – 27,6%). Неконтролируемая АГ ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, системного атеросклероза, деменции и почечной недостаточности. Высокое артериальное давление (АД) во всем мире является ведущим фактором риска смерти, и количество летальных исходов, обусловленных АГ, составляет 7,5 млн случаев ежегодно. Эффективная терапия АГ обеспечивает значительное снижение частоты сопутствующих заболеваний и смертности. В международных руководствах по АГ указывается, что целевой уровень АД должен составлять <140/90 мм рт. ст. Несмотря на наличие разнообразной фармакотерапии и хорошо разработанных способов модификации образа жизни, АГ остается недостаточно контролируемой. Так, в исследовании EUROASPIRE III только треть пациентов сохраняли долгосрочный контроль АД.

В настоящее время для клинического применения доступен широкий спектр эффективных антигипертензивных препаратов, однако большинство из них ассоциируются с дозозимитирующими побочными эффектами, что не позволяет их применять в более высоких дозах, которые могут быть необходимыми для оптимального снижения АД. Например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эффективно снижают АД путем подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); тем не менее значимым побочным эффектом этих препаратов является кашель, а в более редких случаях может развиваться ангионевротический отек. Чтобы достичь лучшего контроля АД и улучшить приверженность пациента к лечению, необходимо назначать более сильный и одновременно хорошо переносимый препарат. По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) обладают сопоставимой или более высокой эффективностью, но при этом значительно лучше переносятся. В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что, несмотря на наличие препаратов с мощным АД-снижающим действием, потребность в более эффективных средствах для лечения АГ сохраняется.

Азилсартан медоксомил – пролекарство, которое во время абсорбции в желудочно-кишечном тракте под действием гидролиза быстро превращается в азилсартан, обладающий высокой аффинностью к рецепторам ангиотензина II I типа. Биодоступность препарата составляет около 60% и не зависит от приема пищи; период полувыведения – в среднем 11 ч. При изучении азилсартана и азилсартана медоксомила какие-либо лекарственные взаимодействия не отмечены.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность, безопасность и переносимость азилсартана медоксомила 40 и 80 мг и рамиприла 10 мг, назначаемых 1 раз в сутки. Доза рамиприла 10 мг/сут является наиболее широко используемой и одновременно максимальной дозой, одобренной в Европе.

Материалы и методы

Этические моменты

Исследование соответствовало принципам Международной конференции по гармонизации, Належащей клинической практики, Хельсинской декларации, текущим Рекомендациям по клиническим испытаниям продуктов медицинского назначения для лечения гипертензии Комитета по медицинским продуктам для применения у человека (СНМР) Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА), а также всем национальным и локальным регуляторным требованиям. Протокол исследования был одобрен всеми соответствующими этическими комитетами до включения пациентов.

Перед началом всех процедур, связанных с исследованием, пациенты предоставляли письменное информированное согласие. Пациенты, принимающие антигипертензивные препараты, должны были добровольно отказаться от их приема на момент скрининга. Исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov под номером NCT00760214.

Дизайн исследования

Настоящее рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы было спланировано для оценки эффективности и безопасности азилсартана медоксомила 40 и 80 мг в сравнении с рамиприлом 10 мг 1 раз в сутки у пациентов с АГ 1–2 ст. после 24 нед терапии. Исследование включало такие периоды: 3–4-недельный период «вымывания» принимаемых ранее препаратов (совпадал с 2-недельным вводным периодом приема плацебо), 24-недельный период двойной слепой терапии и 1-недельный период наблюдения. Пациентов, соответствующих критериям включения, рандомизировали на три группы для получения азилсартана медоксомила 20 мг с титрацией до 40 мг 1 раз в сутки, азилсартана медоксомила 20 мг с титрацией до 80 мг 1 раз в сутки или рамиприла 2,5 мг 1 раз в сутки с титрацией до 10 мг. Титрация до целевых доз осуществлялась в первые 2 нед, затем лечение продолжалось еще 22 нед. Для оценки конечных точек эффективности и безопасности пациентов обследовали исходно и через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед после рандомизации. Во время каждого визита определяли офисное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). АД измеряли в положении сидя, перед приемом очередной дозы препарата. Амбулаторный мониторинг АД (АМАД) проводили исходно и по окончании 24 нед терапии. Во время 1-недельного периода наблюдения необходимые данные получали от пациентов по телефону.

Пациенты

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с АГ (офисное САД 150–180 мм рт. ст.), не имеющих значимых отклонений лабораторных показателей. Критериями исключения были офисное САД >180 мм рт. ст. или ДАД >114 мм рт. ст. на момент рандомизации; тяжелое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – <30 мл/мин/1,73 м²); недавно перенесенное (за последние 6 мес) значимое кардиоваскулярное событие или вмешательство; значимые дефекты сердечной проводимости; стеноз аортального клапана; применение антигипертензивных препаратов или других лекарств, способных влиять на АД; рак в анамнезе (кроме случаев ремиссии не менее 5 лет); сахарный диабет 1 типа или неадекватно контролируемый диабет 2 типа (гликозилированный гемоглобин >8,0%); гиперкалиемия (калий сыворотки выше верхней границы нормы –

5,5 ммоль/л); работа в ночные смены. Кроме того, не включали в исследование беременных и кормящих грудью женщин, а также пациенток детородного возраста, не использовавших контрацепцию.

Процедуры

Офисное АД измеряли трехкратно на недоминантной руке после 5-минутного отдыха в положении сидя, используя полуавтоматический цифровой АД-рекордер (Omron HEM 705-CP). По возможности офисное АД определяли примерно через 24 ч после приема последней дозы препарата и перед какими-либо манипуляциями, в частности до венепункции.

АМАД проводили в первый день до рандомизации и в конце 24-недельного периода терапии с использованием аппарата Spacelabs Medical Model 90207. На протяжении лечения АМАД начинали сразу после назначения исследуемых препаратов; АД измеряли с интервалом 15 мин днем (6.00–22.00) и каждые 20 мин ночью (22.00–6.00). Критериями адекватности АМАД были: продолжительность мониторинга не менее 24 ч; количество считываний ≥80% от ожидаемого за 24-часовой период; количество непоследовательных 60-минутных интервалов с <1 валидным считыванием АД – не более 2 в сутки; отсутствие последовательных 60-минутных интервалов с <1 валидным считыванием АД.

Безопасность оценивалась по данным физикального обследования и определения витальных функций и массы тела, по частоте неблагоприятных событий (НС), результатам клинико-лабораторных и электрокардиографического исследований. Лабораторные показатели анализировали в центральной лаборатории. НС определяли как развитие нового или усугубление ранее существовавшего нежелательного медицинского состояния. Тяжелым считали НС, которое привело к смерти или несло острую угрозу для жизни,

требовало госпитализации, стало причиной стойкой нетрудоспособности, подвергло опасности пациента или потребовало медицинского вмешательства.

Статистические методы

Первичной конечной точкой было изменение офисного САД, измеренного в положении сидя, после 24 нед терапии по сравнению с исходным показателем, которое оценивалось с помощью модели ковариационного анализа. Модель включала лечение как фиксированный эффект и исходное офисное САД как ковариат. Рассчитывали средние эффекты терапии и разницу в эффективности лечения (в том числе значения *p* и двухстороннего 95% доверительного интервала). Ошибку первого рода, равную 0,05, проверяли с помощью пошаговой процедуры, в которой к следующему шагу переходили только после достижения статистической цели предыдущего шага с границей, как минимум не уступающей эффективности, 1,5 мм рт. ст.: шаг 1 – проверка как минимум не уступающей эффективности азилсартана медоксомила 80 мг vs рамиприла; шаг 2 – проверка более высокой эффективности азилсартана медоксомила 80 мг vs рамиприла; шаг 3 – проверка как минимум не уступающей эффективности азилсартана медоксомила 40 мг vs рамиприла; шаг 4 – проверка более высокой эффективности азилсартана медоксомила 40 мг vs рамиприла. Аналогичные статистические методы применяли и для вторичных конечных точек. Последние включали изменение после 24 нед по сравнению с исходными показателями офисного ДАД, измеренного в положении сидя, данных АМАД, а также частоту ответа АД, определенную как процент пациентов, которые достигли офисного САД <140 мм рт. ст. и/или его снижения на ≥20 мм рт. ст. по сравнению с исходным, офисного ДАД <110 и/или его снижения на ≥10 мм рт. ст. по сравнению с исходным либо обоих целевых показателей – САД и ДАД.

В анализ первичной и вторичных конечных точек включали всех рандомизированных пациентов (ITT-популяция) при условии наличия исходных данных и по крайней мере одного измерения в последующем. Пропущенные данные по первичной и вторичным конечным точкам заменяли предшествующими доступными данными (метод LOCF).

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики

Характеристики	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
Пациенты, n	295	294	295
Мужчины, %	53,9	53,7	49,5
Возраст, годы	56,9±11,5	56,8±11,3	56,8±10,5
ИМТ, кг/м ²	29,6±4,8	29,5±4,7	29,5±4,6
Офисное САД, мм рт. ст.	160,7±7,3	161,4±7,7	161,2±8,5
Офисное ДАД, мм рт. ст.	94,7±9,5	95,6±8,7	94,5±8,9
Среднее САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	140,7±1,0	139,5±1,0	141,0±1,0
Среднее ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	86,4±0,8	86,0±0,7	86,7±0,8
Среднее дневное САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	143,5±12,7	142,3±13,5	143,4±11,6
Среднее дневное ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	89,2±9,6	88,0±10,0	88,8±10,1
Среднее ночное САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	128,9±14,7	126,4±14,4	128,0±12,8
Среднее ночное ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	75,5±11,1	74,0±9,9	74,9±10,7

Примечание: статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Согласно расчетам размер выборки по 270 пациентов в каждой группе позволит с силой не менее 90% определить разницу в САД 4,75 мм рт. ст. между группами азилсартана медоксомила и рамиприла, используя двусторонний t-тест и двусторонний уровень значимости 0,05 при стандартном отклонении 14,5 мм рт. ст. и выбывании 20% пациентов.

Результаты

Пациенты

В целом 1229 пациентов прошли скрининг в 106 клинических центрах Европы и России, и 1089 больных были включены во вводный период приема плацебо. Из этих 1089 пациентов 884 соответствовали критериям включения и были рандомизированы в одну из трех групп для получения азилсартана медоксомила 40 мг (n=295), азилсартана медоксомила 80 мг (n=294) или рамиприла 10 мг (n=295). Полностью 24-недельный период двойной слепой терапии завершили 784 больных – 265 (89,8%), 264 (89,8%) и 255 (86,1%) пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг и рамиприла 10 мг соответственно. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. По всем параметрам группы статистически не различались. Почти половину больных представили мужчины. Средний возраст пациентов составил 56,9±11,1 лет, средний индекс массы тела – 29,5±4,7 кг/м². За исключением 4 больных, пациенты были представителями европеоидной расы.

По средним показателям офисного и амбулаторного САД и ДАД группы исходно не различались (табл. 1). Различия по медицинскому анамнезу также отсутствовали. Сахарный диабет 2 типа имел место у 7,5-12,6% пациентов, и 11% больных на момент проведения исследования имели значимую кардиальную патологию. Последней чаще всего выступали атеросклероз коронарных артерий, стенокардия и ишемия миокарда.

Препаратами, наиболее часто принимаемыми до включения в исследования, были антигипертензивные средства: 47,7% пациентов получали ингибиторы РААС, 19,2% – бета-блокаторы, 14,2% – диуретики и 13,0% – блокаторы кальциевых каналов. По сопутствующим препаратам, которые пациенты принимали на момент включения, группы терапии не различались; чаще всего такими препаратами были гиполлипидемические средства (15,1%), ацетилсалициловая кислота (14,1%), противодиабетические агенты (6,4%), препараты для лечения кислотозависимых заболеваний (5,3%) и тиреоидные гормоны (5,3%).

Офисное АД

После 24 нед терапии офисное САД, измеренное в положении сидя перед приемом очередной дозы исследуемого препарата, значительно снизилось во всех группах (табл. 2). Изменения по сравнению с исходными показателями в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг были выражены значительно сильнее (-20,6±0,95 и -21,2±0,95 мм рт. ст. соответственно), чем в группе рамиприла 10 мг (-12,2±0,95 мм рт. ст.) (табл. 2). Разница между пациентами, получавшими азилсартан медоксомил, и больными, которые принимали рамиприл, составила -8,4 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 40 мг и -9,0 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 80 мг (для обоих сравнений p<0,001). Изменение офисного ДАД, измеренного в положении сидя перед приемом очередной дозы исследуемого препарата, составило -10,2±0,55 мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила 40 мг, -10,5±0,55 мм рт. ст. – в группе азилсартана медоксомила 80 мг и -4,9±0,56 мм рт. ст. – в группе рамиприла 10 мг (табл. 2). Разница между группами азилсартана медоксомила и рамиприла составила -5,3 и -5,7 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно (в обоих случаях p<0,001). Большая часть снижения

САД и ДАД достигалась через 4 нед терапии, т. е. всего после 2 нед приема максимальной дозы в каждой группе, и в последующем практически не изменились до конца периода лечения (рис. 1).

Амбулаторное АД

В таблице 2 приведены исходные показатели амбулаторного АД и их изменение после 24 нед терапии. Азилсартан медоксомил в дозах 40 и 80 мг снижал амбулаторные САД и ДАД значительно сильнее, чем рамиприл 10 мг, во всех временных интервалах АМАД, включая среднесуточное, среднее дневное и среднее ночное (перед приемом очередной дозы) АД. Почасовая динамика амбулаторных значений САД показана на рисунке 2. Азилсартан медоксомил 40 и 80 мг снижал амбулаторное САД в значительно большей степени, чем рамиприл 10 мг, в каждом часе 24-часового междозового интервала.

Частота ответа

Процентные значения пациентов, достигших критериев ответа САД и ДАД, приведены в таблице 3. Разница между группами азилсартана медоксомила и рамиприла была высокодостоверной (p<0,001). После 24 нед терапии офисного АД <140/90 мм рт. ст. и/или снижения АД на ≥20/10 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями достигло значительно большее количество пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг по сравнению с группой рамиприла 10 мг (54,0 и 3,6% vs 33,8% соответственно; p<0,001).

Анализ подгрупп

Как и в общей популяции исследования, анализ подгрупп, сформированных в зависимости от исходных клинических характеристик, таких как пол, возраст, индекс массы тела, офисное САД и рСКФ, показал достоверно более выраженное снижение АД при лечении азилсартаном медоксомилом 40 или 80 мг по сравнению с рамиприлом (рис. 3).

Переносимость и безопасность

Из 884 рандомизированных пациентов по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата получили 880 больных, из них НС наблюдались у 40,1%. Частота НС была одинаковой в группах азилсартана медоксомила 40 мг и рамиприла 10 мг и несколько выше

Таблица 2. Исходное АД, изменения офисного САД/ДАД и АД, измеренного при АМАД, после 24 нед терапии

Средний показатель (стандартное отклонение)	Азилсартан медоксомил 40 мг		Азилсартан медоксомил 80 мг		Рамиприл 10 мг	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Исходное офисное АД	160,9±0,5	94,8±0,5	161,5±0,5	95,7±0,5	161,4±0,5	94,6±0,5
Изменение исходного АД через 24 нед	-20,6±0,9	-10,2±0,6	-21,2±0,9	-10,5±0,6	-12,2±0,9	-4,9±0,6
Исходное 24-ч АД, измеренное при АМАД						
среднесуточное	140,7±1,0	86,4±0,8	139,5±1,0	86,0±0,7	141,0±1,0	86,7±0,8
среднее дневное (06.00-22.00 ч)	-12,7±1,0	-8,0±0,7	-12,3±1,0	-8,3±0,6	-7,8±1,0	-5,3±0,7
среднее ночное (00.00-06.00 ч)	-12,6±1,0	-8,2±0,7	-12,4±1,0	-8,5±0,7	-8,1±1,1	-5,6±0,7
среднее дневное (06.00-22.00 ч)	-12,8±1,1	-7,4±0,8	-12,7±1,1	-8,2±0,8	-6,9±1,1	-4,4±0,8
среднее через 22.00-24.00 после приема последней дозы	-15,6±1,2	-10,2±0,9	-14,9±1,2	-9,9±0,9	-6,7±1,2	-4,5±0,9

Примечание: при сравнении азилсартана медоксомила и рамиприла все различия статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. Показатели ответа после 24 нед терапии

	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
Пациенты, n	291	289	290
Ответ САД ^a , n (%)	174 (59,8)*	166 (57,4)*	113 (39,0)
Ответ ДАД ^b , n (%)	220 (75,6)*	215 (74,4)*	159 (54,8)
Ответ САД и ДАД ^c , n (%)	157 (54,0)*	155 (53,6)*	98 (33,8)

^a Достижение офисного САД <140 мм рт. ст. или снижение на ≥20 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
^b Достижение клинического ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на ≥10 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
^c Достижение клинического САД <140 мм рт. ст. и/или снижение на ≥20 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии плюс достижение клинического ДАД <90 мм рт. ст. и/или снижение на ≥10 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
 * p<0,001 по сравнению с рамиприлом.

в группе азилсартана медоксомила 80 мг; каких-либо указаний на зависимость типа тяжелых НС от дозы азилсартана получено не было (табл. 4). В группе рамиприла 10 мг наблюдалась более высокая частота кашля, в группах азилсартана медоксомила чаще встречались головокружение и гипотензия (табл. 4).

НС, ставшие причиной досрочного выхода из исследования, в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг отмечались реже, чем в группе рамиприла 10 мг (2,4 и 3,1% vs 4,8% соответственно). Летальные исходы ни в одной из групп не регистрировались.

Клинически значимое повышение сывороточных уровней калия, натрия и мочевой кислоты при лечении азилсартаном медоксомилом 40 и 80 мг наблюдалось чаще, чем в случае приема рамиприла (калий >6,0 ммоль/л: 2,8 и 3,8 vs 1,7% соответственно; натрий >150 ммоль/л: 2,8 и 2,1 vs 1,0% соответственно; мочевая кислота >506 мкмоль/л у женщин и >625 мкмоль/л у мужчин: 4,1 и 3,5 vs 0,7% соответственно). Частота стойкого повышения креатинина ≥30% от исходных значений и выше

Продолжение на стр. 28.

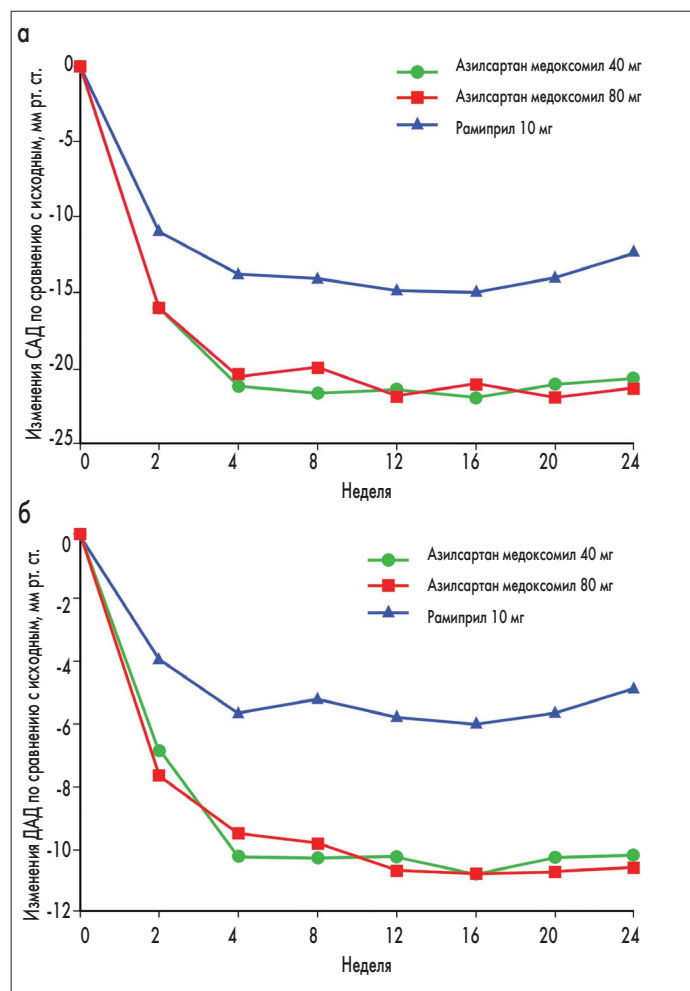


Рис. 1. Изменения офисного (а) САД и (б) ДАД в динамике лечения. Различия между группами азилсартана медоксомила и рамиприла после 24 нед терапии высокодостоверны для САД и ДАД (p<0,001)

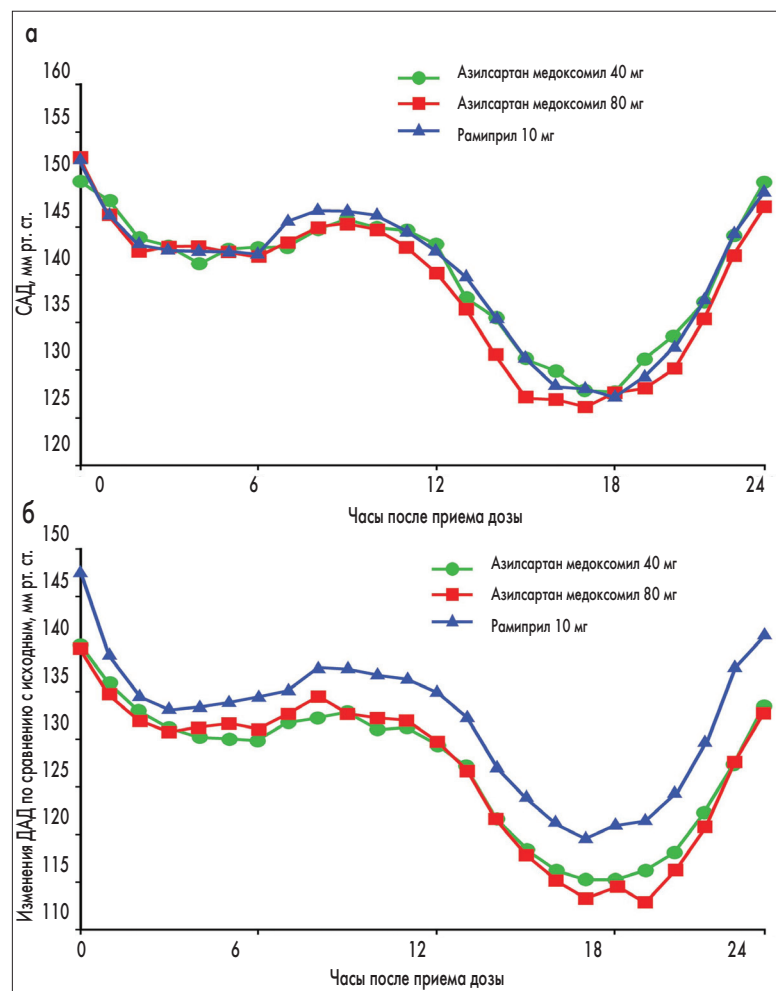


Рис. 2. Почасовые показатели САД исходно (а) и после 24 нед терапии азилсартаном медоксомилом 40 или 80 мг либо рамиприлом 10 мг (б)

Г. Боннер, Парк-клиника г. Бад-Кройцингена, Германия; Дж.Л. Бакрис, Многопрофильный центр по артериальной гипертензии Американского общества гипертензии, Чикагский медицинский университет, Д. Сика, кафедра нефрологии Университета содружества Виргинии, г. Ричмонд, В.Б. Уайт, кафедра кардиоваскулярной медицины Медицинского колледжа SUNNY, г. Нью-Йорк, А. Перез, К. Као, А. Хэндли, С. Купфер, Центр по глобальным исследованиям и разработкам Takeda, г. Дирфилд, США

Сравнительная антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Продолжение. Начало на стр. 26.

верхней границы нормы была низкой во всех группах (0,7 и 0,3% в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно; случаи в группе рамиприла не регистрировались). Случаи стойкого повышения креатинина $\geq 50\%$ от исходных значений и выше верхней границы нормы, а также случаи стойкого повышения креатинина сыворотки, послужившего причиной отмены исследуемого препарата, не наблюдались ни в одной группе.

Обсуждение

Высокая антигипертензивная эффективность блокады РААС при помощи ИАПФ или БРА является доказанным фактом. Препараты, подавляющие биологическую активность ангиотензина II, обеспечивают выраженное снижение АД и мощную защиту от повреждения органов-мишеней, а также могут оказывать благоприятные метаболические эффекты, в частности отсрочивать развитие сахарного диабета 2 типа. В клинических исследованиях, таких как HOPE и LIFE, лечение ИАПФ или БРА значимо снижало риск кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта, а также частоту новых случаев сахарного диабета. В исследовании ONTARGET было продемонстрировано, что у пациентов группы высокого риска с АГ или диабетом терапия БРА (телмисартан) обеспечивает такую же эффективность в снижении риска значимых кардиоваскулярных событий, как и терапия ИАПФ (рамиприл), но при этом лучше переносится, реже вызывая кашель и ангионевротический отек. Очень хорошая переносимость БРА как класса реализуется в высокой приверженности пациентов

к лечению по сравнению с другими классами антигипертензивных средств. Тем не менее на сегодня сохраняется потребность в новых препаратах, у которых более высокая АД-снижающая эффективность будет достигаться не в ущерб переносимости.

Азилсартан медоксомил – новый представитель БРА, отличающийся максимальной антигипертензивной эффективностью в своем классе и при этом имеющий переносимость, сравнимую с плацебо. В настоящем исследовании азилсартан медоксомил

сравнивался с рамиприлом в отношении АД-снижающей эффективности, безопасности и переносимости. ИАПФ рамиприл был выбран в качестве препарата сравнения, потому что имеет доказанную эффективность в лечении АГ, снижении кардиоваскулярного риска и поражения органов-мишеней, а также хорошо изученный профиль безопасности. Доза рамиприла 10 мг была выбрана на том основании, что она наиболее часто используется в клинике и является максимальной одобренной дозой в Европе.

В настоящем исследовании участвовали пациенты с неосложненной АГ 1-2 ст. с такими же исходными характеристиками в отношении пола, возраста и сопутствующих заболеваний, как и у среднестатистических больных АГ. Обе дозы азилсартана медоксомила превосходили рамиприл в снижении офисного и амбулаторного САД и ДАД, существенных различий между дозами 40 и 80 мг обнаружено не было. Более высокая антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила реализовалась в лучшую степень контроля АД и лучшую частоту ответа. Преимущество азилсартана медоксомила над рамиприлом в снижении АД проявлялось во всех подгруппах пациентов.

В исследовании также оценивали безопасность и переносимость азилсартана медоксомила в терапевтическом диапазоне доз на протяжении 6-месячного периода терапии и по сравнению с хорошо изученным антигипертензивным препаратом рамиприлом. Профиль безопасности азилсартана медоксомила в настоящем исследовании был сопоставим с таковым рамиприла, при этом в группе азилсартана медоксомила реже наблюдался кашель и несколько чаще – головокружение и гипотензия (последняя, вероятно, связана с более высокой антигипертензивной эффективностью азилсартана медоксомила). Пациентов, досрочно прервавших лечение вследствие побочных эффектов, в группе рамиприла было в 2 раза больше, чем в группе азилсартана медоксомила ($n=14$, или 4,8%, vs $n=7$, или 2,4%, соответственно). Случаи стойкого повышения креатинина сыворотки встречались редко.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что азилсартан в дозах 40 и 80 мг значительно эффективнее рамиприла 10 мг, принимаемых 1 раз в сутки, снижает офисное и амбулаторное САД и ДАД. Плато снижения АД достигалось после 4 нед терапии и затем поддерживалось на протяжении всего 24-недельного периода лечения, что подтверждает стабильность антигипертензивного действия азилсартана медоксомила. Более выраженное снижение АД в группах азилсартана медоксомила позволило большему количеству пациентов достичь целевых цифр АД. Общий профиль безопасности азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг был сопоставим с таковым рамиприла при меньшей частоте досрочного прекращения терапии вследствие побочных эффектов. Высокая антигипертензивная эффективность и благоприятный профиль безопасности азилсартана медоксомила могут обеспечить лучшую приверженность пациентов к долгосрочной терапии и оптимальный контроль АД у большего количества больных.

Список литературы находится в редакции.

Источник: Bonner G., Bakris G.L., 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 Aug; 27 (8): 479-486.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

Неблагоприятное событие	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
	n=294	n=293	n=293
Любое НС	112 (38,1)	128 (43,7)	113 (38,6)
НС, связанное с исследуемым препаратом	37 (12,6)	39 (13,3)	41 (14,0)
НС, послужившее причиной досрочного прекращения терапии	7 (2,4)	9 (3,1)	14 (4,8)
Тяжелые НС	8 (2,7)	12 (4,1)	6 (2,0)
Летальный исход	0	0	0
НС, наблюдавшиеся у $\geq 2\%$ пациентов любой группы терапии			
Назофарингит	19 (6,5)	13 (4,4)	17 (5,8)
Головная боль	12 (4,1)	10 (3,4)	14 (4,8)
Кашель	3 (1,0)	4 (1,4)	24 (8,2)
Повышение активности креатинкиназы в крови	6 (2,0)	9 (3,1)	4 (1,4)
Головокружение	8 (2,7)	7 (2,4)	4 (1,4)
Боль в спине	5 (1,7)	11 (3,8)	2 (0,7)
Состояние огушенности	7 (2,4)	4 (1,4)	1 (0,3)
Гипотензия	4 (1,4)	6 (2,0)	2 (0,7)
Повышение активности γ -глутамилтрансферазы	7 (2,4)	1 (0,3)	3 (1,0)

Примечание: данные представлены в виде n (%).
^a Определенно, вероятно или возможно связанные (указывалось исследователем).
^b Случаи прерывания или прекращения терапии; в эту категорию включали всех пациентов, которые не приняли исследуемый препарат хотя бы раз.

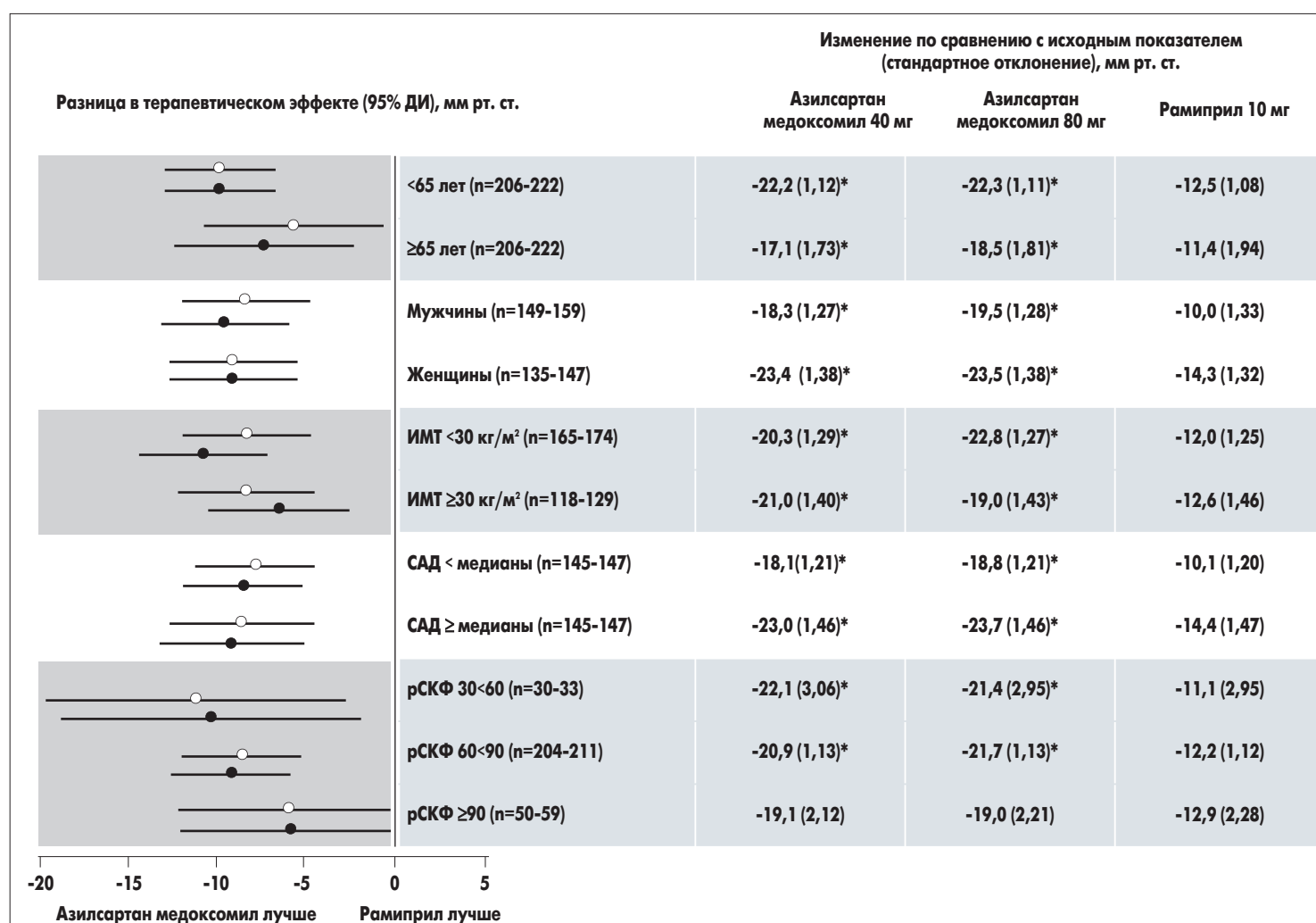


Рис. 3. Светлые кружки – различия в показателях САД, измеренного в клинике в положении сидя, между группами азилсартана медоксомила 40 мг и рамиприла. Темные кружки – различия в показателях САД, измеренного в клинике в положении сидя, между группами азилсартана медоксомила 80 мг и рамиприла. Среднее офисное САД составляло 160,3 мм рт. ст. Исходные показатели рСКФ выражены в мл/мин/1,73 м²

* $p < 0,05$ по сравнению с рамиприлом