

Vivencio BARRIOS, Carlos ESCOBAR  
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain

## АЗИЛСАРТАН МЕДОКСОМИЛ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА?

**Резюме. Введение.** Азилсартан медоксомил — новейший блокатор рецепторов ангиотензина, позиционируемый как средство для лечения артериальной гипертензии. **Целью** настоящей статьи является обзор доступной информации о данном препарате в монотерапии либо в комбинации с другими гипотензивными средствами при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

**Материалы.** В рамках исследования был произведен поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE. Поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE производился по медицинским предметным рубрикам и таким ключевым словам, как «азилсартан», «азилсартан медоксомил», «блокаторы рецепторов ангиотензина», «ангиотензин-рениновая система», «артериальная гипертензия». Библиографические списки найденных статей также были тщательно изучены с целью поиска дополнительных исследований. Поиск проводился без языковых ограничений.

**Экспертное мнение.** Азилсартан медоксомил обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT<sub>1</sub>, что может объяснять его более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с другими препаратами, такими как рамиприл, кандесартан, валсартан и олмесартан, без увеличения частоты побочных эффектов.

**Ключевые слова:** блокаторы рецепторов ангиотензина, гипотензивная терапия, азилсартан медоксомил, контроль уровня артериального давления, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система.

### Введение

Артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Согласно более ранним сообщениям уровень артериального давления (АД) у лиц среднего и пожилого возраста значительно и прямым образом связан с величиной сосудистой и общей смертности. Так, у лиц в возрасте 40–69 лет повышение систолического АД на каждые 20 мм рт.ст. либо диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. связано с более чем двукратным повышением риска смерти от инсульта либо ишемической болезни сердца [2]. Кроме того, артериальная гипертензия является крайне распространенным состоянием. Несмотря на то что более трети взрослого населения страдает артериальной гипертензией и эта цифра интенсивно увеличивается с возрастом, в последние годы значительно возросло число лиц молодого возраста с артериальной гипертензией [3]. Более того, согласно последним оценкам распространение артериальной гипертензии у детей в США составляет 3–5 % [4].

Следует отметить, что снижение цифр АД до рекомендованного целевого уровня ассоциировалось с уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Например, среди пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца сни-

жение риска инфаркта миокарда на 32 % (отношение рисков (ОР) 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48–0,70) и снижение риска инсульта на 50 % (ОР 0,50; 95% ДИ 0,37–0,67) имели пациенты с более высоким процентом визитов к врачу, во время которых АД находилось на адекватном уровне [5]. Необходимым условием является достижение целевых цифр АД, а не только применение гипотензивных препаратов [6].

К сожалению, несмотря на всемирное улучшение контроля уровня АД в последние годы, у значительного числа пациентов АД все еще выходит за рамки рекомендованных целевых значений. Согласно данным Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys), за последнее десятилетие доля пациентов, должным образом контролирующихся свое АД, среди взрослого населения США с артериальной гипертензией выросла с 29 до 47 % (с 45 до 60 % среди населения с артериальной гипертензией, получающего лечение) [7]. В Канаде соответствующие значения возросли с 13 % в 1992 году до 64 % в 2009 году [8]. Аналогичные тенденции наблюдаются в Европе [9–11]. Одной из основных причин данных благоприятных изменений было более частое назначение комбинированной терапии, однако следует отметить, что в основе лечения большинства пациентов, за ис-

ключением пациентов с низким риском, должно лежать применение препаратов, блокирующих работу ренин-ангиотензиновой системы [12–14].

Данная рекомендация вполне обоснованна, так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль в регуляции АД [15]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются наиболее распространенными ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, широко назначаемыми в клинической практике для лечения артериальной гипертензии [15]. Тем не менее некоторые исследования демонстрируют значительно возросшую за последние годы частоту назначений БРА на фоне относительно постоянной частоты назначения иАПФ для лечения артериальной гипертензии [9, 16].

В клиническом исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) БРА телмисартан был эквивалентен иАПФ рамиприлу по снижению частоты сердечно-сосудистых событий среди населения с высоким уровнем риска, однако телмисартан характеризовался лучшей переносимостью [17]. Данный факт приобретает особую важность вви-

ду того, что пациенты с непереносимостью иАПФ были исключены из данного исследования до его начала [17]. Также с целью оценки преимуществ лечения во время изучения отдаленных результатов следовало исключить возможность досрочного завершения терапии. Данное условие приобретает особую важность при лечении хронических состояний, таких как артериальная гипертензия. Фактически же при включении в комбинированную первичную конечную точку ONTARGET досрочного прекращения медикаментозной терапии вследствие развития побочных явлений существовала тенденция к уменьшению числа событий у пациентов, принимавших телмисартан [18].

С другой стороны, в рамках ONTARGET сердечно-сосудистые события продолжали возникать, несмотря на назначение БРА либо иАПФ [17]. Данный факт указывает на недостаточность назначения настоящей медикаментозной терапии для обеспечения полноценной защиты пациентов с артериальной гипертензией. В связи с этим для лечения пациентов с артериальной гипертензией на рынок был выведен азилсартан, новый БРА.

В настоящей статье мы представляем наиболее современную и надежную информацию о дан-

<b>Название препарата</b>	Азилсартан медоксомил
<b>Фаза</b>	Присутствует на рынке
<b>Показания к применению</b>	Лечение эссенциальной артериальной гипертензии
<b>Фармакологическое описание</b>	Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое при пероральном применении быстро гидролизуется до активного компонента — азилсартана. Азилсартан обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT1 преимущественно благодаря его 5-оксо-1,2,4-оксадиазол компоненту.
<b>Способ назначения</b>	Перорально
<b>Химическая структура</b>	Азилсартан медоксомил: (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-бифенилил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат
<b>Базовые клинические исследования</b>	[27–31]

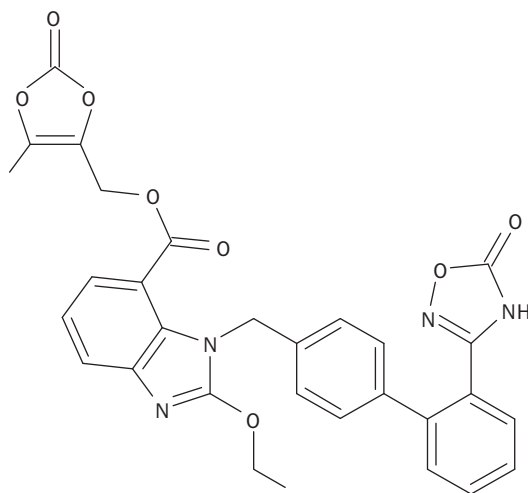


Рисунок 1. Краткая информация о препарате

ном препарате с клинической точки зрения. С этой целью был произведен поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE. Поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE производился по медицинским предметным рубрикам и таким ключевым словам, как «азилсартан», «азилсартан медоксомил», «блокаторы рецепторов ангиотензина», «ангиотензин-рениновая система», «артериальная гипертензия». Библиографические списки найденных статей также были тщательно изучены с целью поиска дополнительных исследований (рис. 1). Поиск проводился без языковых ограничений.

## Фармакологические свойства азилсартана

Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое при пероральном приеме быстро гидролизуется до активного компонента — азилсартана. Различные исследования демонстрируют, что азилсартан обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT<sub>1</sub>, преимущественно благодаря его компоненту 5-оксо-1,2,4-оксадиазол, что в некоторой степени объясняет его более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с другими БРА [19–24].

Ожидаемая биодоступность при пероральном приеме составляет ~ 60 %, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5–3 часа после перорального приема. Важно, что прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана. Более 99 % азилсартана связывается с белками плазмы, преимущественно с сывороточным альбумином (табл. 1) [24].

Азилсартан преимущественно метаболизируется с помощью CYP2C9, преобразование идет до двух первичных метаболитов: основного метаболита М-II и второстепенного метаболита М-I. Ни один из метаболитов не обладает фармакологической активностью, характерной для азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет ~ 11 часов, почечный клиренс — ~ 2,3 мл/мин (табл. 1) [24].

Фармакокинетические свойства азилсартана не имеют значительных отличий у пациентов различного возраста. Нет необходимости в корректировании дозировки препарата у пациентов с незначительной либо умеренной почечной недостаточностью, однако у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с тяжелой почечной недостаточностью либо ее терминальной стадией пре-

парат следует применять с осторожностью. Следует отметить, что азилсартан не устраняется из системного кровотока при гемодиализе [24]. Тем не менее недавнее исследование, направленное на оценку влияния почечной недостаточности на фармакокинетику азилсартана и его основного метаболита М-II, не выявило необходимости в корректировании дозировки азилсартана у пациентов с различными степенями почечной недостаточности, включая терминальные стадии [25].

Назначение азилсартана ассоциировалось с небольшим увеличением риска у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности. Тем не менее применение азилсартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось, и его не рекомендуют назначать данной категории пациентов [24, 26].

Как и другие БРА, азилсартан может вызывать повышение уровня калия в сыворотке крови. Таким образом, следует с осторожностью назначать азилсартан совместно с другими препаратами, вызывающими гиперкалиемию, такими как калийсберегающие диуретики и препараты калия, особенно у пациентов из группы высокого риска (например, пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью либо сахарным диабетом) [24].

Как и в случае с другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, такими как иАПФ и БРА, совместное назначение азилсартана с препаратами лития увеличивает концентрацию лития в сыворотке крови и повышает риск интоксикации литием. Таким образом, одновременное применение данных препаратов не рекомендовано [24]. Назначение нестероидных противовоспалительных средств пациентам, принимающим блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, включая азилсартан, может ослабить гипотензивный эффект последних и привести к ухудшению работы почек и гиперкалиемии. Таким образом, следует избегать одновременного применения данных препаратов [24]. Напротив, значимые взаимодействия с амлодипином, антагонистами препаратами, хлорталидоном, дигоксинном, флюконазолом, кетоконазолом, метформинном либо варфарином выявлены не были [24].

## Монотерапия азилсартаном при лечении артериальной гипертензии

Гипотензивная эффективность азилсартана медоксомила в сравнении с другими гипотензивными

**Таблица 1. Фармакокинетические свойства азилсартана медоксомила и хлорталидона [24, 56, 58]**

Показатель	Азилсартан медоксомил	Хлорталидон
Максимальная концентрация в плазме крови	1,5–3,0 часа	2–6 часов
Метаболизм	CYP2C9	Большая часть препарата выводится с мочой в неизменном виде
Период полувыведения	~ 11 часов	42 часа (от 29 до 55)

препаратами, включаючи інші БРА, вивчалась в ряду клінічних досліджень [27–32].

В подвійному слепому контролюєму і рандомізованому клінічному дослідженні проводилося порівняння ефективності і безпеки азилсартана медоксоміла і рамиприла у пацієнтів з початковим рівнем систолического АД 150–180 мм рт.ст. Група з 884 пацієнтів була випадковим чином розподілена для прийому 20 мг азилсартана медоксоміла або 2,5 мг рамиприла 1 раз в день в течение 2 тижнів, потім з допомогою форсованого титрування дозування препаратів були збільшені до 40–80 мг і 10 мг відповідно в течение 22 тижнів. Середній рівень початкового АД становив  $161,1 \pm 7,9/94,9 \pm 9,0$  мм рт.ст. На момент закінчення дослідження рівень систолического АД знизився на  $20,6 \pm 0,95$  мм рт.ст. (40 мг азилсартана медоксоміла) і на  $21,2 \pm 0,95$  мм рт.ст. (80 мг азилсартана медоксоміла) і на  $12,2 \pm 0,95$  мм рт.ст. (10 мг рамиприла) ( $p < 0,001$  для обох дозувань азилсартана) (табл. 2, рис. 2). Пацієнтами, що відповіли на лікування зниженням систолического і діастолічного АД, вважалися хворі, у яких по закінченні 24 тижнів дослідження рівень систолического АД становив  $< 140$  мм рт.ст. і/або знизився на  $\geq 20$  мм рт.ст., а рівень діастолічного АД становив  $< 90$  мм рт.ст. і/або знизився на  $\geq 10$  мм рт.ст. На

24-й тиждень дослідження рівень відповіді на лікування був вище у пацієнтів, що приймали азилсартан медоксоміл в дозуванні 40 мг (54,0 %) і 80 мг (53,6 %), в порівнянні з пацієнтами, що приймали рамиприл в дозуванні 10 мг (33,8 %) ( $p < 0,001$  для обох дозувань азилсартана). Незважаючи на більш виражений гіпотензивний ефект азилсартана медоксоміла, частота розвитку небажаних явищ, що призвели до досрочного завершення терапії, була також нижче у пацієнтів, що приймали азилсартан (2,4 % при дозуванні 40 мг і 3,1 % при дозуванні 80 мг), в порівнянні з пацієнтами, що приймали рамиприл (4,8 %) (табл. 2). Серйозні небажані явища спостерігалися в 2,7; 4,1 і 2,0 % випадків відповідно. При прийомі рамиприла спостерігалася більш висока частота виникнення такого побічного явища, як кашель, при прийомі азилсартана медоксоміла — головкружіння і артеріальної гіпотензії [27].

Азилсартан медоксоміл порівнювався з іншими БРА, включаючи кандесартан, валсартан і олмесартан. В дослідження, метою якого було вивчення ефективності і безпеки азилсартана медоксоміла в порівнянні з кандесартаном, було включено 622 пацієнта (японця) з есенціальній артеріальною гіпертензією I–II ступеня. Пацієнти були рандомізовані до прийому азилсартана

**Таблиця 2. Узагальнення даних по ефективності і безпеці застосування азилсартана медоксоміла в монотерапії і в комбінації з хлорталідоном при лікуванні артеріальної гіпертензії [27–31, 59–61]**

Дослідження	Дизайн дослідження	Результати дослідження
1	2	3
<i>Монотерапія азилсартаном медоксомілом</i>		
Bönnner et al. [27]	Всього в дослідження було включено 884 пацієнта, рандомізовані до прийому 20 мг азилсартана медоксоміла або 2,5 мг рамиприла 1 раз в день в течение 2 тижнів з наступним форсованим титруванням дозування до 40–80 мг і 10 мг відповідно в течение 22 тижнів	Середній рівень початкового АД становив $161,1 \pm 7,9/94,9 \pm 9,0$ мм рт.ст. На момент закінчення дослідження рівень систолического АД знизився на $20,6 \pm 0,95$ мм рт.ст. при прийомі 40 мг азилсартана медоксоміла, на $21,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. при прийомі 80 мг азилсартана медоксоміла і на $12,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. при прийомі 10 мг рамиприла ( $p < 0,001$ для обох дозувань азилсартана в порівнянні з рамиприлом). Частота розвитку небажаних явищ, що призвели до досрочного завершення терапії, була нижче у пацієнтів, що приймали азилсартан (2,4 % при дозуванні 40 мг і 3,1 % при дозуванні 80 мг), в порівнянні з пацієнтами, що приймали рамиприл (4,8 %)
Rakugi et al. [28]	Всього в дослідження було включено 622 пацієнта японського походження з есенціальній артеріальною гіпертензією I–II ступеня, які були рандомізовані до прийому азилсартана медоксоміла (20–40 мг 1 раз в день з форсованим титруванням) або кандесартана (8–12 мг 1 раз в день з форсованим титруванням) в течение 16-тижневого періоду спостереження	Середній рівень початкового АД становив $159,8/100,4$ мм рт.ст. По закінченні дослідження було виявлено більше зниження рівня діастолічного АД при прийомі азилсартана медоксоміла в порівнянні з кандесартаном ( $-12,4$ в порівнянні з $-9,8$ мм рт.ст. відповідно, середнє відхилення становило $-2,6$ мм рт.ст., $p = 0,0003$ ). Аналогічні результати були отримані при порівнянні рівня систолического АД в положенні сидя ( $-21,8$ в порівнянні з $-17,5$ мм рт.ст. відповідно, середнє відхилення становило $-4,4$ мм рт.ст., $p < 0,0001$ ). Досліджувані препарати мали однаково хорошу переносимість, переважаюче більшість небажаних явищ в обох групах пацієнтів мало слабку або помірну ступінь вираженості

1	2	3
Sica et al. [29]	Всего в исследование было включено 984 пациента с артериальной гипертензией (исходный среднесуточный уровень систолического АД составил 145,6 мм рт.ст.), рандомизированных к приему 40 мг азилсартана медоксомила, 80 мг азилсартана медоксомила и 320 мг валсартана на протяжении 24 недель лечения	По завершении исследования среднесуточное систолическое АД снизилось на –14,9, –15,3 и –11,3 мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$ для обеих дозировок азилсартана в сравнении с валсартаном. Уровень систолического АД, определенного в условиях лечебного учреждения, также снизился в трех группах пациентов (–14,9, –16,9 и –11,6 мм рт.ст.; $p = 0,015$ и $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня среднесуточного и определенного в условиях лечебного учреждения диастолического АД. Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, была аналогичной во всех трех группах пациентов, преобладающее большинство нежелательных явлений имело слабую либо умеренную степень выраженности
Bakris et al. [30]	Всего в исследование было включено 1275 пациентов с артериальной гипертензией и среднесуточным уровнем систолического АД при амбулаторном измерении 146 мм рт.ст., которые были рандомизированы к приему плацебо, 20 мг азилсартана медоксомила, 40 мг азилсартана медоксомила, 80 мг азилсартана медоксомила и 40 мг олмесартана	По окончании 6 недель лечения во всех группах пациентов, принимавших азилсартан, наблюдалось дозозависимое снижение среднесуточного уровня систолического АД. 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана, 80 мг азилсартана медоксомила снижали среднесуточный уровень систолического АД сильнее, чем 40 мг олмесартана (различие составило –2,1 мм рт.ст.; $p = 0,038$ ). Снижение уровня систолического АД при амбулаторном измерении было подтверждено в ходе суточного мониторинга. Досрочное завершение терапии вследствие развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было более частым в группе плацебо и группе 20 мг азилсартана медоксомила, в то время как серьезные нежелательные явления наблюдались менее чем у 1 % пациентов других групп
White et al. [31]	Всего в плацебо-контролируемое исследование был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем систолического АД 145 мм рт.ст. Пациенты принимали 40 и 80 мг азилсартана медоксомила, 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана в течение 6 недель	По завершении исследования было выявлено, что в то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана, 80 мг азилсартана (среднесуточное снижение систолического АД по отношению к плацебо составило –14,3 мм рт.ст.) были более эффективны, чем 320 мг валсартана (–10,0 мм рт.ст.; $p < 0,001$ ) и 40 мг олмесартана (–11,7 мм рт.ст.; $p = 0,009$ ). Обе дозировки азилсартана снижали систолическое АД, определявшееся в условиях лечебного учреждения, более эффективно, чем валсартан и олмесартан. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой во всех группах лечения и не отличалась от таковой при приеме плацебо
<i>Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона</i>		
Sica et al. [59]	Всего в двойное слепое факториальное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила и хлорталидона по сравнению с монотерапией, было включено 1714 пациентов с артериальной гипертензией и уровнем систолического АД, определенного в условиях лечебного учреждения, 160–190 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы к приему 0, 20, 40 или 80 мг азилсартана медоксомила и/или 0, 12,5 или 25 мг хлорталидона в течение 8 недель	Исходный минимальный средний уровень АД (за 22–24 часа) составлял 149–154/89–92 мм рт.ст. при амбулаторном мониторинге АД и 163–166/94–96 мм рт.ст. согласно измерению уровня АД в условиях лечебного учреждения. По завершении исследования уровень систолического АД как при амбулаторном измерении, так и при измерении в условиях лечебного учреждения снижался значительно при приеме максимальных дозировок азилсартана медоксомила/хлорталидона (40/25 мг и 80/25 мг) в сравнении с максимальными дозировками обоих препаратов в монотерапии. Снижение уровня АД при проведении суточного мониторинга было более выраженным на фоне приема комбинированной терапии. Что касается побочных эффектов, то они были дозозависимыми и чаще возникали при приеме комбинированной терапии. Тем не менее при приеме комбинированной терапии гипотензивные состояния редко возникали (0,6–3,1 %)

Окончание табл. 2

1	2	3
Bakris et al. [60]	<p>Всего в исследование были включены 609 пациентов со 2-й стадией артериальной гипертензии (средний исходный уровень АД, определенного в условиях лечебного учреждения, составил 164,6/95,4 мм рт.ст.), которые были рандомизированы к приему фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном и азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом в течение 10 недель.</p> <p>После 2 недель приема 40 мг азилсартана медоксомила в качестве монотерапии к лечению добавлялось 12,5 мг хлорталидона либо гидрохлортиазида в течение еще 4 недель. При отсутствии должного контроля уровня АД диуретики титровались до дозировки 25 мг в течение еще 4 недель</p>	<p>По окончании 6-й недели лечения пациенты, получавшие комбинацию азилсартана медоксомила с хлорталидоном, достигли более выраженного снижения уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, в сравнении с пациентами, получавшими комбинацию азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом (<math>-35,1</math> в сравнении с <math>-29,5</math> мм рт.ст. соответственно; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Аналогичные результаты были получены при суточном амбулаторном мониторинге уровня систолического АД, проведенном на 6-й неделе исследования (среднее различие в результатах составило <math>-5,8</math> мм рт.ст.; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Лишь 30,8 % пациентов, получавших комбинацию азилсартан медоксомил/хлорталидон, при титровании достигли дозировки 25 мг хлорталидона в сравнении с 45,9 % пациентов, получавших комбинацию с гидрохлортиазидом (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>По завершении исследования было выявлено, что уровень АД снижался значительно при приеме комбинации азилсартан медоксомил/хлорталидон (среднее различие в результатах составило <math>-5,0</math> мм рт.ст.; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Что касается побочных эффектов, то частота их развития была одинаковой в обеих группах, включая серьезные побочные эффекты (2,0 % в сравнении с 1,7 % соответственно) и досрочное завершение терапии вследствие развития побочных эффектов (9,3 % в сравнении с 7,3 % соответственно; <math>p = 0,38</math>)</p>
Cushman et al. [61]	<p>Всего в исследование был включен 1071 пациент с исходным уровнем АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, 165/96 мм рт.ст. и исходным среднесуточным уровнем АД 150/88 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы к приему фиксированных комбинаций азилсартан медоксомил/хлорталидон (с форсированным титрованием до 40/25 мг либо 80/25 мг) либо фиксированной комбинации олмесартана с гидрохлортиазидом (с форсированным титрованием до 40/25 мг) в течение 12 недель</p>	<p>По завершении исследования было выявлено, что обе комбинации азилсартан медоксомил/хлорталидон вызывали большее снижение уровня АД, чем комбинация олмесартан/гидрохлортиазид, при контроле уровня АД в условиях лечебного учреждения (<math>-42,5 \pm 0,8</math>, <math>-44,0 \pm 0,8</math> и <math>-37,1 \pm 0,8</math> мм рт.ст. соответственно; <math>p &lt; 0,001</math>) и амбулаторного систолического АД (<math>-33,9 \pm 0,8</math>, <math>-36,3 \pm 0,8</math> и <math>-27,5 \pm 0,8</math> мм рт.ст. соответственно; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Число пациентов, досрочно завершивших терапию в связи с развитием нежелательных явлений, составило 7,9; 14,5 и 7,1 % соответственно</p>

медоксомила (20–40 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) либо кандесартана (8–12 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) в течение 16-недельного периода наблюдения. Исходный средний уровень АД составлял 159,8/100,4 мм рт.ст. По завершении исследования было выявлено, что оба препарата снижали уровень диастолического АД в положении сидя, однако снижение уровня АД было более значительным при приеме азилсартана медоксомила в сравнении с кандесартаном ( $-12,4$  в сравнении с  $-9,8$  мм рт.ст. соответственно; среднее различие составило  $-2,6$  мм рт.ст., 95% ДИ от  $-4,08$  до  $-1,22$  мм рт.ст.;  $p = 0,0003$ ) (табл. 2). Аналогичные результаты были получены при измерении уровня систолического АД в положении сидя ( $-21,8$  в сравнении с  $-17,5$  мм рт.ст. соответственно, среднее различие составило  $-4,4$  мм рт.ст., 95% ДИ от  $-6,53$  до  $-2,20$  мм рт.ст.;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2). Аналогичным

образом азилсартан медоксомил был более эффективен, чем кандесартан, при амбулаторном мониторинге уровня АД на 14-й неделе исследования, в частности при исследовании уровня систолического и диастолического АД за сутки, в дневное время, ночное время и рано утром. Исследуемые препараты переносились одинаково хорошо, значимых различий по частоте развития нежелательных явлений, связанных с лечением, между двумя группами пациентов выявлено не было. Преобладающее большинство нежелательных явлений в обеих группах пациентов имело слабую либо умеренную степень выраженности (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших нежелательных явлений были назофарингит, а также воспалительные процессы верхних дыхательных путей и фарингит. Аналогичным образом общая частота возникновения гипотензивных состояний и связанных с этим

явлений была одинаковой в обеих группах пациентов (3,5 % в сравнении с 3,2 % соответственно) [28].

В исследовании, включавшем 984 пациента с артериальной гипертензией (исходное среднесуточное систолическое АД составляло около 145,6 мм рт.ст.) и длившемся 24 недели, проводилось сравнение азилсартана медоксомила 40–80 мг с валсартаном 320 мг. По завершении исследования было выявлено снижение среднесуточного уровня систолического АД на –14,9, –15,3 и –11,3 мм рт.ст. соответственно;  $p < 0,001$  для обеих дозировок азилсартана в сравнении с валсартаном (рис. 2). Уровень систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, также снизился во всех трех группах пациентов (–14,9, –16,9 и –11,6 мм рт.ст.;  $p = 0,015$  и  $p < 0,001$  соответственно). Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня среднесуточного АД и диастолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения. Ответом на лечение считалось снижение уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения,  $< 140$  мм рт.ст. и/или снижение на  $\geq 20$  мм рт.ст. Число пациентов, ответивших на лечение, было достоверно выше при применении 40 и 80 мг азилсартана медоксомила (56 и 59 % соответственно) в сравнении с 320 мг валсартана (47 %;  $p = 0,016$  и  $p = 0,002$  соответственно). Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, была аналогичной во всех трех группах пациентов, преобладающее большинство нежелательных явлений имело слабую либо умеренную степень выраженности (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений были головная боль, головокружение и инфекции мочевыводящих путей. Во всех трех группах пациентов наблюдались небольшие изменения со стороны содержания креатинина, калия и ферментов печени в плазме крови. Несколько большее увеличение среднего уровня креатинина в плазме крови наблюдалось при применении азилсартана. Аналогичным образом отмечалось более частое возникновение гиперкалиемии (уровень калия в плазме крови  $> 6$  ммоль/л) у пациентов, принимавших 40 мг азилсартана медоксомила (1,8 %), в сравнении с пациентами, принимавшими 80 мг азилсартана медоксомила (0,3 %) и 320 мг валсартана (0,6 %) [29].

Также проводилось сравнение азилсартана медоксомила с олмесартаном, возможно наиболее сильным БРА до запуска на рынок азилсартана. Так, в исследовании, включавшем 1275 пациентов с артериальной гипертензией и исходным среднесуточным амбулаторным уровнем систолического АД  $\geq 130$  и  $\leq 170$  мм рт.ст. (средний уровень 146 мм рт.ст.), пациенты были рандомизированы к приему плацебо ( $n = 142$ ), 20 мг азилсартана медоксомила ( $n = 283$ ), 40 мг азилсартана медоксомила ( $n = 283$ ), 80 мг азилсартана медоксомила ( $n = 285$ ) и 40 мг олмесартана ( $n = 282$ ). Как и ожидалось, по проше-

ствии 6 недель лечения было выявлено дозозависимое снижение уровня среднесуточного систолического АД во всех группах пациентов, принимавших азилсартан. В то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана (разница составила 0,92 мм рт.ст.; 95% ДИ от –2,87 до +1,02 мм рт.ст.;  $p = 0,352$ ), 80 мг азилсартана обеспечивали большее снижение среднесуточного систолического АД, чем 40 мг олмесартана (разница составила –2,1 мм рт.ст.; 95% ДИ от –4 до –0,1 мм рт.ст.;  $p = 0,038$ ) (рис. 2). Следует отметить, что снижение уровня амбулаторного систолического АД подтверждалось при суточном мониторинговании. Количество пациентов, продемонстрировавших снижение уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, до  $< 140$  мм рт.ст. и/или снижение уровня АД на  $\geq 20$  мм рт.ст., составило 48 % при приеме 20 мг азилсартана медоксомила, 50 % при приеме 40 мг азилсартана медоксомила, 57 % при приеме 80 мг азилсартана медоксомила и 53 % при приеме 40 мг олмесартана. Изменения в среднесуточном и определенном в условиях лечебного учреждения уровнях диастолического АД соответствовали таковым для систолического АД. На действие препарата не оказывали значимого влияния возраст, пол, исходный среднесуточный уровень систолического АД и исходная скорость клубочковой фильтрации. Что касается безопасности, то досрочное завершение терапии вследствие нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было более частым в группе плацебо и группе 20 мг азилсартана медоксомила. Тем не менее серьезные нежелательные явления встречались менее чем у 1 % пациентов из других групп (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений во всех группах пациентов были головная боль, дислипидемия и головокружение [30].

В плацебо-контролируемое исследование, целью которого было сравнение 3 различных БРА (40 мг и 80 мг азилсартана медоксомила, 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана), был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем систолического АД 145 мм рт.ст. Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение среднесуточного уровня систолического АД по сравнению с исходным по прошествии 6 недель применения препарата. По завершении исследования было выявлено, что в то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана (разница составила 1,4 мм рт.ст.; 95% ДИ от –3,3 до +0,5 мм рт.ст.), 80 мг азилсартана (изменение уровня суточного АД по отношению к плацебо составило –14,3 мм рт.ст.) были более эффективны, чем 320 мг валсартана (–10,0 мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ) и 40 мг олмесартана (–11,7 мм рт.ст.;  $p = 0,009$ ) (рис. 2). Следует отметить, что обе дозировки азилсартана снижали уровень систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, более эффективно,

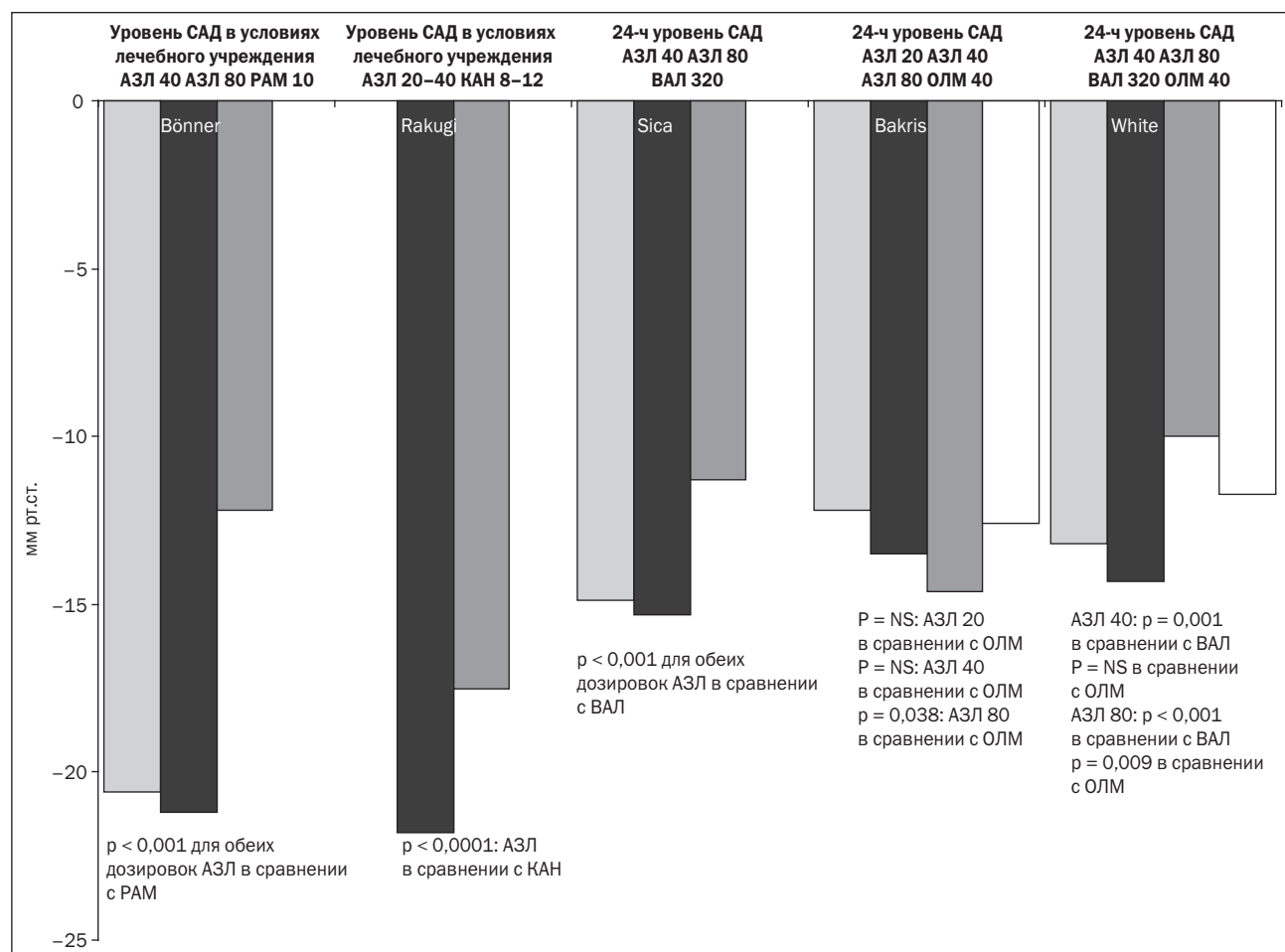
чем валсартан и олмесартан. Количество пациентов, достигших снижения систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, до уровня < 140 мм рт.ст. и/или снижения уровня АД  $\geq 20$  мм рт.ст., было достоверно выше в группе приема 80 мг азилсартана (58 %) в сравнении с плацебо (22 %), 320 мг валсартана (49 %) и 40 олмесартана (49 %). Что касается побочных эффектов, то частота их развития была одинаковой во всех группах и идентичной таковой при приеме плацебо. Серьезные нежелательные явления развивались приблизительно у 1 % пациентов во всех группах. Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений были головная боль, головокружение и инфекции мочевыводящих путей (табл. 2) [31].

В систематическом обзоре, проводившемся по август 2011 года, было выявлено, что прием 40 и 80 мг азилсартана 1 раз в день достоверно снижает уровень как систолического, так и диастолического АД в сравнении с плацебо. Согласно суточному амбулаторному и клиническому мониторингу АД, 80 мг азилсартана медоксомила показали большую

эффективность в сравнении с другими БРА, включая 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана. Переносимость и профиль безопасности азилсартана медоксомила не отличались от таковых в сравнении с другими БРА [32].

## Плейотропные эффекты азилсартана

Различные экспериментальные исследования продемонстрировали, что эффекты азилсартана медоксомила не ограничиваются его воздействием на АД [33–41]. Так, лечение мышей с хирургически индуцированной перегрузкой левого желудочка давлением (наложение бандажа на аорту) или с острым инфарктом миокарда с помощью азилсартана коррелировало с меньшей толщиной стенки левого желудочка, меньшей степенью гипертрофии и дилатации по сравнению с контрольной группой мышей с наложением бандажа на аорту, получавших медикаментозное лечение. Кроме того, у мышей с инфарктом миокарда, получавших лекарственное средство, наблюдалась тенденция к меньшей смертности. Более того, у мышей с острым инфарктом



**Рисунок 2. Влияние азилсартана медоксомила на систолическое артериальное давление в сравнении с другими блокаторами рецепторов ангиотензина [27–31]**

**Примечания:** 24-ч – среднесуточное значение; АЗЛ – азилсартан; КАН – кандесартан; ОЛМ – олмесартан; РАМ – рамиприл; САД – систолическое артериальное давление; ВАЛ – валсартан.

миокарда, получавших азилсартан, наблюдалось меньшее повреждение кардиомиоцитов [33]. В исследовании, проведенном у мышей с ожирением и инсулинорезистентностью, получавших питание с высоким содержанием жиров, с перегрузкой левого желудочка давлением после наложения бандажа на аорту, лечение азилсартаном сопровождалось уменьшением толщины стенки левого желудочка, гипертрофии левого желудочка и уровней ингибитора сердечного активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также увеличением сердечного выброса [34].

В другом исследовании применение азилсартана в течение 16 недель у нокаутных мышей ApoE, которые получали питание с высоким содержанием жиров, подавляло экспрессию белка ИАП-1 в сосудистой стенке. Кроме того, наблюдалось увеличение клеточности и количества коллагена в зонах поражения, что свидетельствует о развитии более стабильных бляшек, что в сочетании с подавлением экспрессии ИАП-1 может способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек [35]. Благодаря применению азилсартана у самцов мышей с инфарктом миокарда после перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии значительно замедлялся процесс ремоделирования сердца независимо от эффекта снижения АД [36].

В другом исследовании изучали потенциальные плейотропные эффекты азилсартана с помощью анализа на клеточном уровне независимо от его воздействия на АД. Азилсартан усиливает адипогенез и оказывает большее влияние на экспрессию генов, кодирующих адипонектин, адипсин, лептин, PPAR $\alpha$  и PPAR $\delta$  в культивируемых преадипоцитах 3T3-L1, чем валсартан. Подобным образом азилсартан ингибировал пролиферацию сосудистых клеток и эндотелиальных клеток аорты, в то время как валсартан продемонстрировал незначительный антипролиферативный эффект либо вовсе его не имел [37].

В другом исследовании у собак с вазоренальной гипертензией азилсартан более значительно и устойчиво снижал АД, чем олмесартан. Более того, после 2 недель лечения азилсартан продемонстрировал более стабильный антигипертензивный эффект и улучшил скорость инфузии глюкозы в большей мере ( $\geq 10$  раз), чем олмесартан. Также азилсартан продемонстрировал более мощный антипротеинурический эффект у тучных крыс линии Wistar, чем олмесартан [38]. Другие исследования подтвердили, что азилсартан более благотворно влияет на чувствительность к инсулину в скелетных мышцах самцов крыс Sprague-Dawley, тучных крыс линии Koletsky и самцов мышей KK-A(y), чем другие БРА, такие как кандесартан [39–41].

## Мнение экспертов

С целью уменьшения количества сердечно-сосудистых событий в популяции больных с артериальной гипертензией необходимо снизить уровень

АД до рекомендуемых целевых значений [12–14]. Кроме того, было продемонстрировано, что ранний контроль АД обеспечивает дополнительные преимущества [43, 63]. С другой стороны, у большинства пациентов с артериальной гипертензией, особенно у лиц с высоким риском, например с поражением органов (т.е. гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией) или сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, заболеваниями почек среди прочих), принцип ингибирования системы ренин-ангиотензина должен быть основой терапии, так же как и в большинстве случаев, когда необходима комбинированная терапия [12–14].

К сожалению, несмотря на ингибирование системы ренин-ангиотензина существующими иАПФ и БРА, сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются до сих пор (терминальная стадия почечной недостаточности, инфаркт миокарда) [17, 64–66]. Более того, было продемонстрировано, что более полное ингибирование системы ренин-ангиотензина с помощью комбинации двух ингибиторов системы ренин-ангиотензина (иАПФ + БРА или иАПФ или БРА + алискирен) не только не полезно, но и может принести вред [17, 67].

Азилсартан медоксомил является новейшим БРА, который появился на фармацевтическом рынке. Уникальные фармакологические свойства азилсартана ставят его в один ряд с самыми эффективными БРА. Различные клинические исследования продемонстрировали, что азилсартан медоксомил позволяет достичь контроля над АД быстрее и в большей мере, чем другие ингибиторы системы ренин-ангиотензина, такие как рамиприл, кандесартан, валсартан или олмесартан, с низкой и сопоставимой частотой нежелательных явлений [27–32].

## Список литературы

1. Barrios V., Escobar C. Is a new crash coming? // *J. Hypertens Open Access*. 2012; 1: e105.
2. Lewington Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002; 360: 1903–13.
3. Crim M.T., Yoon S.S., Ortiz E. et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2012; 5: 343–51.
4. Stephens M.M., Fox B.A., Maxwell L. Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents // *Clin. Med. Insights. Circ. Respir. Pulm. Med*. 2012; 6: 13–25.
5. Mancina G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study // *Hypertension*. 2007; 50: 299–305.
6. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. 1990; 335: 827–38.
7. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010 // *Circulation*. 2012; 126: 2105–14.

8. McAlister F.A., Wilkins K., Joffres M. et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades // *CMAJ*. 2011; 183: 1007-13.
9. Llisterri J.L., Rodriguez-Roca G.C., Escobar C. et al. on behalf of the Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians (Group HTASEMERGEN); and the PRESCAP 2010 investigators. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002–2010 // *J. Hypertens*. 2012; 30: 2425–31.
10. Cifkova R., Skodova Z., Bruthans J. et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008 // *J. Hypertens*. 2010; 28: 2196–203.
11. Kastarinen M., Antikainen R., Peltonen M. et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007 // *J. Hypertens*. 2009; 2788: 1552–9.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczack A. et al. 2007 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) // *J. Hypertens*. 2007; 25: 1105–87.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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) // *J. Hypertens*. 2013; 31: 1281–357.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127)
15. Escobar C., Barrios V. An evaluation of the latest evidence relating to renin-angiotensin system inhibitors // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2013; 9: 847–58.
16. Barrios V., Coca A., Escobar C. et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in clinical practice // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012; 10: 159–66.
17. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 1547–59.
18. Barrios V., Escobar C., Prieto L., Herranz I. Adverse events in clinical trials: is a new approach needed? // *Lancet*. 2008; 372: 535–6.
19. Kurtz T.W., Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans // *Vasc. Health Risk Manag*. 2012; 8: 133–43.
20. Miura S.I., Okabe A., Matsuo Y. et al. Unique binding behavior of the recently approved angiotensin II receptor blocker azilsartan compared with that of candesartan // *Hypertens Res*. 2013; 36: 134–9.
21. Tamura K., Ohsawa M., Kanaoka T. et al. What can we expect from the binding characteristics of azilsartan, a newly available angiotensin II blocker, in hypertension? // *Hypertens Res*. 2013; 36: 107–8.
22. Ojima M., Igata H., Tanaka M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type I receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 336: 801–8.
23. Miura S.I., Matsuo Y., Nakayama A. et al. Ability of the new AT1 receptor blocker azilsartan to block angiotensin II-induced AT1 receptor activation after wash-out // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; Epub ahead of print
24. Edarbi® Summary of product characteristics. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/002293/WC500119204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002293/WC500119204.pdf)
25. Preston R.A., Karim A., Dudkowski C. et al. Single-center evaluation of the single-dose pharmacokinetics of the angiotensin II receptor antagonist azilsartan medoxomil in renal impairment // *Clin. Pharmacokinet*. 2013; 52: 347–58.
26. De Caterina A.R., Harper A.R., Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan // *Vasc. Health Risk Manag*. 2012; 8: 299–305.
27. Bönner 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; 27: 479–86.
28. Rakugi H., Enya K., Sugiura K., Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study // *Hypertens. Res*. 2012; 35: 552–8.
29. Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13: 467–72.
30. Bakris G.L., Sica D., Weber M. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13: 81–8.
31. 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: 413–20.
32. Baker W.L., White W.B. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension // *Ann. Pharmacother*. 2011; 45: 1506–15.
33. Quinn Baumann P., Zaman A.K., McElroy-Yaggy K., Sobel B.E. The efficacy and tolerability of azilsartan in mice with left ventricular pressure overload or acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2013; 61: 437–43.
34. Zaman A.K., McLean D.L., Sobel B.E. The Efficacy and Tolerability of Azilsartan in Obese Insulin Resistant Mice with Left Ventricular Pressure Overload // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2013; Epub ahead of print.
35. French C.J., Zaman A.K., Sobel B.E. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-1 protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2011; 58: 143–8.
36. Nakamura Y., Suzuki S., Saitoh S., Takeishi Y. New angiotensin II type I receptor blocker, azilsartan, attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction // *Biol. Pharm. Bull*. 2013; 36: 1326–31.
37. Kajiya T., Ho C., Wang J. et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker // *J. Hypertens*. 2011; 29: 2476–83.
38. Kusumoto K., Igata H., Ojima M. et al. Antihypertensive, insulin sensitizing and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type I receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models // *Eur. J. Pharmacol*. 2011; 669: 84–93.
39. Lastra G., Santos F.R., Hooshmand P. et al. The novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil ameliorates insulin resistance induced by chronic angiotensin II treatment in rat skeletal muscle // *Cardiorenal. Med*. 2013; 3: 154–64.
40. Zhao M., Li Y., Wang J. et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2011; 13: 1123–9.
41. Iwai M., Chen R., Imura Y., Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation // *Am. J. Hypertens*. 2007; 20: 579–86.
42. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // *Am. J. Med*. 2009; 122: 290–300.
43. Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study // *Hypertension*. 2013; 61: 309–18.
44. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension // *Manag. Care*. 2000; 9 (9 Suppl): 2–6.
45. Dickson M., Plauschinat C.A. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2008; 8: 45–50.
46. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year // *Hypertension*. 2012; 59: 1124–31.
47. Barrios V., Escobar C. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension // *Expert Opin. Pharmacother*. 2008; 9: 129–36.

48. Barrios V., Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: what have we learnt in the last decade? // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011; 10: 957-68.

49. Escobar C., Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010; 24: 3-8.

50. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA.* 1991; 265: 3255-64.

51. Roush G.C., Halford T.R., Guddati A.K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses // *Hypertension.* 2012; 59: 1110-17.

52. Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R. et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis // *Hypertension.* 2011; 57: 689-94.

53. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdts C.J. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure // *Hypertension.* 2006; 47: 352-8.

54. Riess W., Dubach U.C., Burekhardt D. et al. Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12: 375-82.

55. McAinsh J., Bastain W., Young J., Harry J.D. Bioavailability in man of atenolol and chlorthalidone from a combination formulation // *Biopharm. Drug Dispos.* 1981; 2: 147-56.

56. Cheng J.W.M. Azilsartan/chlorthalidone combination therapy for blood pressure control // *Integr. Blood Press Control.* 2013; 6: 39-48.

57. Shuster J.E., Bleske B.E., Dorsch M.P. Clinical utility of azilsartanchlorthalidone fixed combination in the management of hypertension // *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 381-7.

58. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability // *Hypertension.* 2004; 43: 4-9.

59. Sica D., Bakris G.L., White W.B. et al. Blood pressure lowering efficacy of the fixed dose combination of azilsartan and chlorthalidone: a factorial study // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2012; 14: 284-92.

60. 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.

61. 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: 310-18.

62. Pierini D., Anderson K.V. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone: a new fixed-dose combination antihypertensive // *Ann. Pharmacother.* 2013; 47: 694-703.

63. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet.* 2004; 363: 2049-51.

64. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861-9.

65. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870-8.

66. Haller H., Ito S., Izzo J.L. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 907-17.

67. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. et al. Cardio-renal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204-13.

68. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 605-22.

Перевод с англ. Е. Куца.

Впервые опубликовано в *Expert Opin. Pharmacother.*

2013. 14 (16): 2249-2261

Печатается с сокращениями

Получено 29.01.14 □

Vivencio Barrios, Carlos Escobar  
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain

### АЗИЛСАРТАН МЕДОКСОМІЛ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: НАЙБІЛЬШ ЕФЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ?

**Резюме. Вступ.** Азилсартан медоксоміл — новітній блокатор рецепторів ангіотензину, що позиціонується як засіб для лікування артеріальної гіпертензії.

**Метою** цієї статті є огляд доступної інформації про даний препарат у монотерапії або в комбінації з іншими гіпотензивними засобами при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

**Матеріали.** У рамках дослідження був зроблений пошук у базах даних MEDLINE і EMBASE. Пошук у базах даних MEDLINE і EMBASE здійснювався за медичними предметними рубриками і такими ключовими словами, як «азилсартан», «азилсартан медоксоміл», «блокатори рецепторів ангіотензину», «ангіотензин-ренінова система», «артеріальна гіпертензія». Бібліографічні списки знайдених статей також були ретельно вивчені з метою пошуку додаткових досліджень. Пошук проводився без мовних обмежень.

**Експертна думка.** Азилсартан медоксоміл має значно виражену й постійну здатність інгібувати зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT1, що може пояснювати його більш виражений гіпотензивний ефект порівняно з іншими препаратами, такими як раміпріл, кандесартан, валсартан і олмесартан, без збільшення частоти побічних ефектів.

**Ключові слова:** блокатори рецепторів ангіотензину, гіпотензивна терапія, азилсартан медоксоміл, контроль рівня артеріального тиску, артеріальна гіпертензія, ренін-ангіотензінова система.

Vivencio Barrios, Carlos Escobar  
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain

### AZILSARTAN MEDOXOMIL IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION: THE DEFINITIVE ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER?

**Summary. Introduction.** Azilsartan medoxomil is the newest angiotensin receptor blocker marketed for the treatment of arterial hypertension. **The aim** of this article was to review the available evidence about this drug alone or combined with other antihypertensive agents in the treatment of hypertensive population.

**Areas covered.** For this purpose, a search on MEDLINE and EMBASE databases was performed. The MEDLINE and EMBASE search included both medical subject headings (MeSHs) and keywords including azilsartan or azilsartan medoxomil or angiotensin receptor blockers or renin angiotensin system or hypertension. References of the retrieved articles were also screened for additional studies. There were no language restrictions.

**Expert opinion.** Azilsartan medoxomil has a potent and persistent ability to inhibit binding of angiotensin II to AT1 receptors, which may play a role in its superior blood pressure (BP) — lowering efficacy compared with other drugs, including ramipril, candesartan, valsartan or olmesartan, without an increase of side effects.

**Key words:** angiotensin receptor blockers, antihypertensive treatment, azilsartan medoxomil, blood pressure control, hypertension, renin angiotensin system.