

PRESTON R.A.¹⁻³, KARIM A.⁴, DUDKOWSKI C.⁵, ZHAO Z.⁵, GARG D.^{1,6}, LENZ O.⁷, SICA D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

ОДНОЦЕНТРОВАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАЗОВОЙ ДОЗЫ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме. Предпосылки и цели. Азилсартана медоксомил (AZL-M) является мощным блокатором рецепторов ангиотензина II, который понижает артериальное давление в зависимости от дозы. Это неактивная лекарственная форма, которая не обнаруживается в крови после перорального приема вследствие быстрого гидролиза активного действующего вещества азилсартана (AZL). AZL подвергается дальнейшему метаболизму, превращаясь в основной метаболит M-II и другие, второстепенные метаболиты. Цель данного исследования заключалась в определении влияния почечной недостаточности на фармакокинетику AZL и его основного метаболита.

Методы. Было проведено одноцентровое открытое однофазное исследование в параллельных группах, в котором была изучена фармакокинетика AZL и M-II после приема разовой дозы препарата (40 мг) у 24 пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с терминальной ее стадией, которая являлась абсолютным показанием к проведению гемодиализа (n = 6 в каждой из 4 групп), и у здоровых пациентов (n = 24).

Результаты. Почечная недостаточность не вызывает клинически значимого увеличения содержания AZL в плазме. Содержание же метаболита M-II было более высоким у всех пациентов с почечной недостаточностью и крайне высоким у пациентов с серьезными нарушениями функции почек (приблизительно в пять раз выше по сравнению с группой контроля). Основным метаболитом M-II является фармакологически неактивным; увеличение его содержания не считалось важным при подборе дозы препарата AZL-M у пациентов с почечной недостаточностью. Гемодиализ же не оказывал существенного влияния на элиминацию ни AZL, ни M-II. Почечная недостаточность не оказывала клинически значимого влияния на связывание AZL или M-II с белками плазмы. Разовая доза препарата AZL-M 40 мг переносилась хорошо во всех группах пациентов.

Выводы. С учетом фармакокинетики и переносимости препарата назначение AZL-M пациентам при любой степени почечной недостаточности, в том числе и ее терминальной стадии, не требует коррекции дозы.

1. Введение

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) стала основой современной тактики ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [1–14]. БРА — это антигипертензивные средства, которые

понижают артериальное давление (АД) путем прямой блокады АТ1-рецепторов ангиотензина II [1]. Азилсартана медоксомил (AZL-M) является мощным БРА длительного действия, который эффективно снижает АД в зависимости от дозы у пациентов с легкой или умеренной артериальной гипертензией [15–17].

AZL-M — калиевая соль AZL — является неактивной лекарственной формой, которая быстро ги-

дролізуються в активну форму — азилсартан (AZL). Після перорального приєму AZL-M пікова плазменная концентрація AZL досягається в течение 1,5–3 ч [18–26]. AZL в високій ступені зв'язується з білками плазми крові людини (> 99 %), в основному з сировоточним альбуміном, і зв'язана з білком форма достатньо хорошо підтримує постійну концентрацію AZL в плазмі в більш високій діапазоні, який досягається при прийомі препарату в рекомендованих дозах [18–26]. AZL піддається дальшому метаболізму в М-I AZL (М-I), М-II AZL (М-II) і інші второстепенні метаболіти [18–26], однак було доведено, що ні М-I, ні М-II не мають відповідної фармакологічної зв'язуваної активності по відношенню до АТ1-рецепторів *in vitro*. Основний метаболіт AZL-M, М-II, утворюється за допомогою О-деалкілювання AZL, і за його трансформацію в основному відповідає ізоформа 2С9 цитохрома Р450; приблизно 50 % прийнятого AZL викликає системне дієвство за допомогою метаболіту М-II [18–26].

Елімінація AZL-M сприяє як печеночний, так і печеночний метаболізм. Це було продемонстровано при дослідженні балансу речовин, в якому після перорального введення [¹⁴C]-AZL-M 42 % від загальної радіоактивності було відновлено в сечі (дозы AZL і М-II визначалися відповідно в 15 і 19 %), а 55 % — в калових масах (AZL не був виявлений взагалі, а М-II AZL визначалися в едва уловимих дозах (< 0,1 % від прийнятої дози) [19, 20]. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) AZL становить приблизно 11 ч, а нирковий кліренс — близько 2,3 мл/хв [18–26].

Ціль нашого одноцентрового відкритого дослідження, проведеного в паралельних групах, заключалася в визначенні впливу різних ступенів ниркової недостатності ($n = 24$) на фармакокінетичний профіль разової дози AZL і М-II по порівнянню зі здоровими пацієнтами, вошедшими в групу контролю ($n = 24$).

2. Методи

Це дослідження було однофазним відкритим, з однократним введенням препарату, в паралельних групах, проведеним в одному академічному науково-дослідницькому центрі, в якому групи учасників формувалися під безпосереднім керівництвом одного головного дослідника. Це дослідження було схвалено Комітетом по питаннях захисту людей, являючись суб'єктами досліджень (Інститутомським наглядовим советом), університету Майами і проведено в відповідності з Хельсінкської декларацією. Перед включенням в дослідження і виконанням всіх його процедур було отримано письмове інформоване згоду безпосередньо від всіх учасників.

В дослідження вошли 48 пацієнтів (24 здорових людини і 24 пацієнта з різними ступенями ниркової недостатності). Здорові испы-

туємі відповідали групі хворих нирковою недостатністю за расовим, статевим, віковим (± 10 років), ваговим (± 20 %) ознакам і курячому статусу. Всі суб'єкти були розділені на наступні групи в залежності від кліренсу креатиніну (CL_{CR}), визначеного за формулою Кокрофта — Голта:

- група А: 24 здорових суб'єкта ($CL_{CR} > 80$ мл/хв);
- група В: шість пацієнтів з легкою ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} > 50$ мл/хв включительно);
- група С: шість пацієнтів з середньої ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} 30–50$ мл/хв включительно);
- група D: шість пацієнтів з важкою ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} < 30$ мл/хв), але не знаходячись на діалізі;
- група Е: шість пацієнтів, знаходячись на гемодіалізі, з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТС ХПН), олигуриєю або ануриєю.

Дослідження складалося з періоду відбору (з –21-го по –2-й день), реєстрації (–1-й день), періоду терапії (з 1-го по 6-й день), повторного візиту (8-й день) і наступного відвідування (14 \pm 1 день). Пацієнти переводилися в дослідницький центр на –1-й день і залишалися в ньому до ранку 6-го дня; далі на 8-й і 14-й день вони поверталися в клініку для оцінки. В 1-й день пацієнти отримували перорально разову дозу — 40 мг (таблетки) AZL-M після нічного голодування не менше 8 годин. Пацієнти, знаходячись на гемодіалізі, не приймали їжу в течение тільки 2 годин до прийому препарату.

2.1. Вибір учасників дослідження

В дослідження включалися чоловіки і небеременні і не годуючі груддю жінки в віці 18–79 років, адекватно сприймаючі інформацію і дотримуючі протокол проведення дослідження, які згодилися підписати інформоване згоду до початку процедур дослідження, з масою тіла не нижче 50 кг (110 фунтів) і індексом маси тіла від 18 до 40 кг/м² включительно, а також з негативними результатами дослідження в відношенні вживання деякими речовинами, включаючи алкоголь, на момент відбору і реєстрації (–1-й день).

З дослідження виключалися пацієнти з гіперчутливістю до AZL-M або препаратів класу БРА, з перенесеними нещодавно (в течение останніх 6 місяців) клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, легочною дисфункцією, гострими захворюваннями в течение 30 днів до початку дослідження, а також з існуючою в анамнезі алкогольною або наркотичною залежністю або з клінічно значимими патологіями, виявленими при фізикальному обстеженні, лабораторних дослідженнях або при виконанні електрокардіограми (ЕКГ). Також з дослід-

вания исключались пациенты, у которых уровень аланин- или аспартатаминотрансферазы более чем в два раза превышал верхний предел нормы.

Препараты для лечения гипертензии, диабета или почечной недостаточности подбирались индивидуально для каждого пациента. Пациентам с ХПН, находящимся на стабильном режиме терапии (у которых доза препаратов не менялась в течение 28 дней до дня регистрации (–1-го дня)), был разрешен прием следующих препаратов: ацетаминофена (≤ 2000 мг/день, при необходимости для облегчения боли), эритропоэтина, карбоната кальция, ранитидина, фамотидина, мизопростола (запрещался прием циметидина), поливитаминов и магниевых добавок, диуретиков, ингибиторов АПФ, клофелина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и альфа-адреноблокаторов. Пациенты с ХПН, получавшие дополнительную стабильную терапию, включались в исследование в индивидуальном порядке.

2.2. Биоаналитические методы

Для определения концентрации свободной формы калиевой соли препарата AZL-M (AZL-M-F), AZL и M-II образцы крови и мочи собирались на протяжении 120 ч после введения дозы; у пациентов, находившихся на гемодиализе, вместо образцов мочи брали образцы диализата. В момент примерного достижения максимальной концентрации (t_{\max}) AZL и M-II в плазме дополнительно собирались образцы крови для определения связывания их с белками плазмы. Все образцы крови объемом 6 мл помещали в охлажденные пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K2EDTA), и центрифугировали, а затем извлекали из них плазму; образцы для анализа AZL-M-F хранили при температуре приблизительно -70 °C или ниже, а остальные образцы — около -20 °C или ниже. Образцы мочи хранили при температуре приблизительно 4 °C в течение интервала сбора и перемешивали до выполнения анализа; две аликвоты по 10 мл помещали в контейнеры и хранили в замороженном виде при температуре около -20 °C или ниже. У пациентов, находившихся на гемодиализе, образцы диализата собирали в процессе гемодиализа в 1-й день через каждый час после приема дозы препарата; две аликвоты по 10 мл помещали в контейнеры и хранили в замороженном виде при температуре приблизительно -20 °C или ниже.

Все собранные образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-ТМС). Для всех образцов и аналитов (анализируемых веществ) использовался один внутренний стандарт.

Для определения AZL-M-F в плазме образцы подкисляли и добавляли внутренний стандарт. AZL-M-F и внутренний стандарт затем извлекали с помощью HLB OASIS®, 96-луночного твердофазного экстракционного планшета (Waters, Милфордс,

Массачусетс, США). При определении в плазме AZL и M-II для осаждения белка к образцам добавляли 2% уксусную кислоту в растворе ацетонитрила с внутренним стандартом. Для определения связывания с белками плазмы в образцах ультрафильтрат плазмы получали путем добавления плазмы в верхнюю пробирку ультрафильтрационного устройства YM-30 Centrifree® (EMD Millipore, Биллерика, Массачусетс, США). После того как образцы центрифугировали при комнатной температуре, ультрафильтрат собирали в нижнюю чашку. Для определения в ультрафильтрате AZL и M-II в образцы добавляли 0,1% уксусную кислоту в ацетонитриле с внутренним стандартом. После центрифугирования для разбавления в соотношении 3 : 2 в образцы добавляли 0,1% водный раствор уксусной кислоты.

При определении AZL и M-II в моче для разбавления в соотношении 6 : 1 в образцы добавляли 0,1% уксусную кислоту в метаноле с внутренним стандартом. После смешивания к образцам добавляли другую аликвоту 0,1% уксусной кислоты в метаноле. При определении AZL и M-II в диализате для разбавления в соотношении 3 : 1 к образцам диализата добавляли 0,1% уксусную кислоту в ацетонитриле с внутренним стандартом. После центрифугирования для разбавления в соотношении 3 : 2 в надосадочную жидкость добавляли 0,1% водный раствор уксусной кислоты.

Для определения AZL-M-F в плазме использовали метод ЖХ-разделения при помощи колонки RP18 Xterra® (Waters; $250 \times 2,1$ мм, 5 мкм). Подвижную фазу, состоящую из смеси ацетонитрила, воды и градиента уксусной кислоты (в объемных соотношениях 60 : 40 : 0,05)/ацетонитрила, прокачивали через колонку при скорости потока 0,2 мл/мин. Для определения AZL и M-II в других образцах использовали метод ЖХ-разделения при помощи колонки RP-18e Chromolith SpeedROD (EMD Millipore, 50 \times 4,6 мм). Подвижную фазу, состоящую из градиента 0,1% уксусной кислоты в воде/0,1%-ной уксусной кислоты в метаноле, прокачивали через колонку при скорости потока 2 (для плазмы и мочи) или 1,5 (для ультрафильтрата и диализата) мл/мин.

Для исследования мы использовали масс-спектрометр API 3000 или 4000 (AB SCIEX, Фрамिंगем, Миннесота, США) с электроспреем, содержащим положительные ионы, в режиме мониторинга множественных реакций. Диапазон оценки ЖХ-ТМС, точность и прецизионность для образцов в этом исследовании приведены в табл. 1.

2.3. Фармакокинетика

Перед введением дозы препарата все пациенты должны были голодать в течение не менее 8 ч. Пациенты воздерживались от сопутствующей терапии в 1-й день по меньшей мере в течение 4 ч после приема дозы AZL-M. В связи с тем что AZL-M быстро и полностью трансформировался в AZL и не обнаруживался в плазме и моче в любой момент времени

после введения AZL-M в дозах до 320 мг [18–24], при оценке фармакокинетики мы делали акцент на активном компоненте AZL и его основном метаболите М-II.

Группы А–D включали здоровых людей и пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности. Для каждого пациента после введения разовой дозы были получены следующие фармакокинетические параметры от общего количества концентрации метаболитов AZL и М-II в плазме и моче, если не указано иное: площадь под кривой плазменной концентрации с течением времени (AUC — area under the plasma concentration — time curve) от времени 0 до момента последней возможной количественной оценки уровня вещества в плазме крови (AUC_{last}); время AUC от 0 и экстраполированное до бесконечности (AUC_{∞}); время AUC от 0 до 24 ч после введения дозы (AUC_{24}); максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C_{max}); t_{max} ; константа скорости терминальной элиминации (λ_z); терминальный период полувыведения препарата $t_{1/2}$; фракция AZL с регулировкой молекулярной массы AZL-M, выведенная с мочой в период от 0 до 120 ч после введения дозы (F_e); общее количество AZL или М-II, выведенное с мочой в период от 0 до 24 ч после введения дозы (Ae_t), и почечный клиренс (CL_R , равный отношению Ae_t к AUC_{24}).

Группа E включала пациентов, находящихся на гемодиализе. Для диализных пациентов после введения разовой дозы были получены следующие фармакокинетические параметры от общего количества концентрации метаболитов AZL и М-II: AUC_{last} , AUC_{∞} , AUC_{24} , C_{max} , t_{max} , λ_z и $t_{1/2}$. Скорость потока диализата у диализных пациентов составляла 800 мл/мин, для этих целей у них использовался

диализный картридж BAXTER СТ 190 G/105.6 или BAXTER XENIUM 150/82.5. Артериальные, венозные и диализатные образцы собирались через 1, 2, 3 и 4 ч после приема дозы препарата. При возможности рассчитывались количество AZL или М-II в диализате за время от 0 до t ($Ae_{dialysate(0-t)}$), клиренс гемодиализа (CL_{hem}) и фракции AZL или М-II, восстановленные в диализате ($F_{dialysate}$).

Несвязанные фракции AZL и М-II рассчитывали как отношение их концентрации в ультрафильтрате плазмы к их концентрации в плазме, после чего рассчитывалась их общая концентрация (как сумма связанной и несвязанной фракции).

2.4. Побочные эффекты, возникшие во время терапии

Оценка безопасности осуществлялась в процессе отбора, на –1-й день, 1–6-й дни нахождения в стационаре, на 8-й (во время повторного визита) и 14-й день (при последующем наблюдении). Параметры безопасности включали мониторинг побочных эффектов, серийную безопасность клинических лабораторных исследований (гематологический анализ, биохимический анализ сыворотки и анализ мочи), оценку жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях и данные физикального осмотра.

2.5. Статистические методы

Размер выборки данного исследования основывался на прецеденте, созданном другими фармакокинетическими исследованиями, проведенными среди пациентов с почечной недостаточностью аналогичного характера, а не на статистических данных. В каждой из групп пациентов для обобщения фармакокинетических параметров AZL и М-II в плазме, моче и диализате использовалась описа-

Таблица 1. Диапазон, точность и прецизионность жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии

Раствор	Аналит	Диапазон (нг/мл)	Точность ^{a, б}	Прецизионность ^a
Плазма	AZL-M-F	1,00–2500	98,7–104,7	4,7–8,5
	AZL	10,0–5000	94,0–100,4	3,2–5,9
	AZL, M-II	2,00–1000	97,3–100,6	5,2–11,1
Ультрафильтрат плазмы	AZL	10,0–5000	99,3–103,2	2,9–5,5
	AZL, M-II	2,00–1000	92,8–96,1	4,7–6,9
Диализат	AZL	10,0–5000	100,7–104,0	Д/о
	AZL, M-II	2,00–1000	98,3–118,3	Д/о
Моча	AZL	50,0–10 000	96,7–97,8	4,0–4,4
	AZL, M-II	50,0–10000	97,5–102,0	3,9–6,7

Примечания: д/о — данные отсутствуют; ^a — статистика может включать значения контроля качества (КК), которые не отвечали требуемым критериям, но соответствовали им при каждом старте. Критерии соответствия были следующими: 1) если исключена не более чем одна четверть калибровочных стандартов и как минимум шесть ненулевых значений, рассчитанных по результатам измерений для калибровочных стандартов, были в пределах 85–115 % от теоретического значения (80–120 % для нижнего предела количественного определения); 2) если хотя бы половина неразведенных образцов КК для каждой концентрации и две трети всех неразведенных образцов КК в диапазоне кривой находились в пределах 85–115 % от теоретического значения; ^б — прецизионность выражается как процент от теоретической концентрации.

тельная статистика (среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, процентный коэффициент дисперсии, медиана, минимум и максимум). Кроме того, для AUC_{last} , AUC_{∞} , AUC_{24} и C_{max} было рассчитано среднее геометрическое.

Для AUC_{last} , AUC_{∞} , и C_{max} рассчитывались 90% доверительные интервалы (ДИ) наименьших квадратов (НК) средних значений показателей у пациентов с нарушениями функции почек к соответствующим показателям у пациентов группы контроля (например, $AUC_{last, mild}/AUC_{last, control}$). 90% ДИ получали путем вычисления антилогарифма 90% ДИ для разницы между НК средних значений по логарифмической шкале. С целью сравнения соответствующих критериев у пациентов с почечной недостаточностью и в контрольной группе по t_{max} вычислялся критерий суммы рангов Уилкоксона.

Все анализы данных выполнялись и изображались графически с помощью программы SAS, версия 8.2 (Институт SAS, Кери, Северная Каролина,

USA). Фармакокинетические параметры были получены с помощью модельно-независимых методов при использовании программы WinNonlin Professional, версии 5.2 (корпорация Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния, США).

3. Результаты

В общей сложности в единственной I фазе исследования в клиническом фармакологическом центре было обследовано 64 пациента. Сорок восемь пациентов, в том числе 32 мужчины и 16 женщин, были включены в исследование, и каждый из них принял исследуемый препарат. За исключением одного пациента со средней ХПН, который не явился в клинику для повторного обследования на 14-й день, все пациенты завершили все этапы исследования. Исходные и демографические характеристики 48 включенных в исследование пациентов приведены в табл. 2.

Подробный список сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии у 24 пациентов с почеч-

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов

Характеристика	Контрольная группа (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с терминальной стадией ХПН (n = 6)	Общее число пациентов (n = 48)
Возраст (лет)	60,1 (11,05)	67,0 (8,92)	69,5 (3,27)	61,8 (12,37)	49,0 (10,04)	61,0 (11,36)
Пол (n, %): мужской женский	16 (66,7) 8 (33,3)	5 (83,3) 1 (16,7)	4 (66,7) 2 (33,3)	4 (66,7) 2 (33,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	32 (66,7) 16 (33,3)
Этническая принадлежность (n, %): латиноамериканцы нелатиноамериканцы	22 (91,7) 2 (8,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	4 (66,7) 2 (33,3)	4 (66,7) 2 (33,3)	1 (16,7) 5 (83,3)	34 (70,8) 14 (29,2)
Расовая принадлежность (n, %): черные/афроамериканцы белые	12 (50,0) 12 (50,0)	3 (50,0) 3 (50,0)	1 (16,7) 5 (83,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	5 (83,3) 1 (16,7)	24 (50,0) 24 (50,0)
Курение (n, %): никогда не курили курят в настоящий момент	15 (62,5)	4 (66,7)	4 (66,7) 1 (16,7)	3 (50,0) 1 (16,7)	4 (66,7)	30 (62,5) 2 (4,2)
Бросили курить	9 (37,5)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	16 (33,3)
Рост (см)	167,7 (8,81)	170,5 (6,16)	164,0 (5,22)	168,2 (8,18)	171,2 (10,68)	168,1 (8,27)
Масса тела (кг)	79,7 (11,88)	87,5 (12,11)	74,7 (17,17)	87,6 (16,46)	81,5 (18,04)	81,3 (14,01)
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,2 (2,67)	30,1 (4,25)	27,7 (5,69)	30,7 (3,18)	27,6 (4,15)	28,6 (3,60)
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	25,6 (12,2)	19,2 (4,7)	21,8 (6,7)	16,3 (7,4)	13,0 (5,0)	21,6 (10,5)
Аспартатаминотрансфераза (Ед/л)	25,8 (8,3)	23,5 (3,8)	26,5 (7,2)	23,0 (4,9)	16,7 (4,2)	24,1 (7,4)
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	77,4 (22,5)	81,7 (34,1)	67,8 (11,0)	78,0 (25,7)	80,3 (31,1)	77,2 (23,9)
Общий билирубин (мг/дл)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)	0,6 (0,3)	0,3 (0,1)	0,4 (0,3)	0,5 (0,2)
Общий белок (г/дл)	7,1 (0,4)	7,1 (0,3)	6,9 (0,3)	6,9 (0,5)	7,2 (0,4)	7,1 (0,4)

Примечания: здоровые испытуемые соответствовали группе больных с почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признакам и курительному статусу; данные представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение), если не указано иное.

ной недостаточностью представлен в табл. 3. Все пациенты с нарушениями функции почек страдали гипертензией, а 10 из них (42 %) — сахарным диабетом.

3.1. Фармакокинетика

Ни у одного из пациентов группы контроля, больных с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с ТС ХПН не было обнаружено повышения концентрации AZL-M-F в плазме, что указывает на то, что почечная недостаточность не оказывает никакого влияния на быстрый гидролиз препарата AZL-M. В связи с отсутствием каких-либо определяемых концентраций фармакокинетические параметры данного анализируемого вещества не определялись.

На рис. 1 показано среднее содержание AZL и M-II в плазме в течение 24-часового периода после приема дозы препарата. Данные кривых зависимости концентраций AZL и M-II в плазме с течением времени были выше у больных с нарушениями функции почек, чем в группе контроля, и, как оказалось, эти концентрации увеличивались при снижении функции почек у пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности. Однако у больных с ТС ХПН отмечались более низкие значения, чем у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Почечная недостаточность не оказывает влияния на активный метаболизм AZL (табл. 4, 5). Во всех группах пациентов AZL активно метаболизировался (только 8 % дозы восстанавливалось в качестве AZL в моче в группе контроля и ≤ 4 % — у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью). У пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с группой контроля почечный клиренс AZL и выделение его с мочой были снижены, хотя значения $t_{1/2}$ для AZL были сопоставимы во всех группах (13 ч — в группе контроля по сравнению с 15–17 ч у

пациентов с почечной недостаточностью). Среднее значение t_{max} в группах пациентов с почечной недостаточностью варьировало от 2,0 (при средней степени ХПН) до 3,52 ч (ТС ХПН) и было сопоставимо со средним значением t_{max} в контрольной группе (2,25 ч).

Плазменные концентрации M-II у пациентов с почечной недостаточностью были более выраженными, чем в группе контроля. Период полувыведения $t_{1/2}$ метаболита M-II был дольше у пациентов с ХПН по сравнению с контрольной группой (25–46 против 17 ч), а почечный клиренс и экскреция M-II были снижены у пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью. Кроме того, средний период t_{max} для M-II, как правило, наступал позже в группах пациентов со средней и тяжелой ХПН, а также с ТС ХПН (11,0–13,0 ч), чем у больных с легкой степенью почечной недостаточности (5,5 ч) и в контрольной группе (5,0 ч). Соотношения между CL_{CR} и AUC_{last} для AZL и M-II приведены на рис. 2 и 3 соответственно.

3.2. Группа пациентов с легкой степенью почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой у пациентов с легкой степенью ХПН ($CL_{CR} > 50$ –80 мл/мин включительно) после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} и AUC_{∞} для AZL увеличились на 30 %, а C_{max} — на 9 %. Для метаболита M-II AUC_{∞} увеличилась на 103 %, а C_{max} — на 26 %. Средние значения t_{max} для AZL и M-II в группе пациентов с легкой степенью ХПН и контрольной группе существенно не различались.

3.3. Группа пациентов со средней степенью почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой у пациентов со средней степенью ХПН после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} и AUC_{∞} для AZL увеличились на 25 %, а C_{max} — на 5 %. Для метаболита

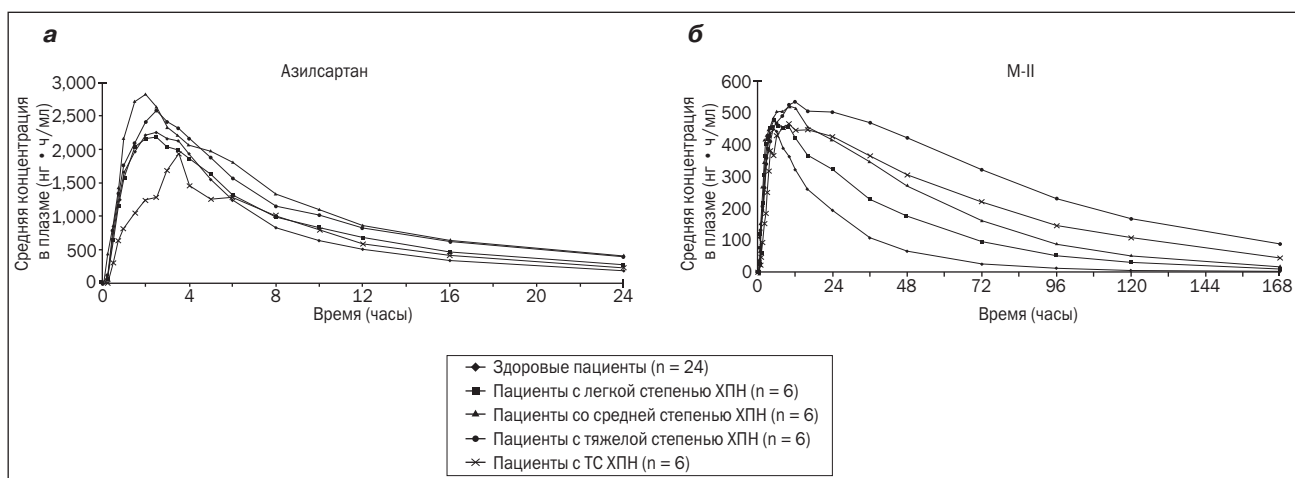


Рисунок 1. Кривые зависимости средней концентрации азилсартана (а) и метаболита M-II (б) в плазме от времени после приема одноразовой пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила у здоровых людей и пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью и терминальной стадией почечной недостаточности

М-II AUC_{∞} увеличилась на 161 %, а C_{\max} — на 18 %. Средние значения t_{\max} для AZL и М-II у пациентов со средней степенью ХПН и в контрольной группе существенно не различались.

3.4. Группа пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой в группе пациентов с тяжелой степенью ХПН ($CL_{CR} < 30$ мл/мин,

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и сопутствующая медикаментозная терапия у 24 пациентов с почечной недостаточностью

Пациент	ИН пациента	Степень ХПН	Гипертензия	Сахарный диабет	АССЗ	Гиперлипидемия	Основные сопутствующие препараты
1	2001	Легкая	x		x	x	Карведилол, олмесартан, розувастатин, клопидогрел, ранитидин
2	2002	Легкая	x	x	x	x	Ирбесартан, амлодипин, метопролол, розувастатин, метформин, инсулин, аспирин
3	2003	Легкая	x				Дилтиазем, рамиприл, карведилол, колхицин
4	2004	Легкая	x	x	x		Розиглитазон, ирбесартан, пропранолол, аспирин, фенофибрат
5	2005	Легкая	x			x	Метопролол, нифедипин, аторвастатин, фуросемид, колхицин
6	2006	Легкая	x				Ирбесартан
7	2007	Средняя	x		x	x	Лизиноприл, карведилол, клопидогрел, розувастатин, аспирин
8	2008	Средняя	x	x	x	x	Инсулин, аллопуринол
9	2009	Средняя	x		x	x	Карведилол, фуросемид, лизиноприл, аллопуринол, клопидогрел, аспирин
10	2010	Средняя	x	x		x	Лизиноприл, розувастатин, метформин, аспирин
11	2011	Средняя	x		x	x	Карведилол, нифедипин, гидрохлортиазид, клопидогрел, аллопуринол, аторвастатин
12	2012	Средняя	x			x	Амлодипин, аторвастатин
13	2013	Тяжелая	x			x	Амлодипин, метопролол, фуросемид, аторвастатин, доксазозин, аспирин
14	2014	Тяжелая	x				Амлодипин, левотироксин
15	2015	Тяжелая	x	x	x	x	Нифедипин, олмесартан, аторвастатин, гидрохлортиазид, инсулин
16	2016	Тяжелая	x				Лизиноприл, эритропозтин
17	2017	Тяжелая	x	x	x	x	Нифедипин, метопролол, инсулин
18	2018	Тяжелая	x	x	x	x	Валсартан, миноксидил, атенолол, фуросемид, глибенкламид, симвастатин, аспирин
19	2019	ТС ХПН	x	x			Лизиноприл, фенофибрат, симвастатин, севеламер, инсулин, цинакальцет
20	2020	ТС ХПН	x	x			Нифедипин, лизиноприл, метопролол, ацетат кальция, цинакальцет
21	2021	ТС ХПН	x			x	Кандесартан, розувастатин, ацетат кальция, цинакальцет, эритропозтин
22	2022	ТС ХПН	x				Клофелин, севеламер, цинакальцет
23	2023	ТС ХПН	x	x			Фозиноприл, миноксидил, инсулин, цинакальцет
24	2024	ТС ХПН	x				Нифедипин, гидралазин, валсартан, атенолол, севеламер, кальция ацетат, цинакальцет

Примечания: АССЗ — атеросклеротическое сосудистое заболевание (цереброваскулярные заболевания коронарных или периферических артерий или перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт или шунтирование коронарной артерии); знак «x» указывает на наличие того или иного состояния.

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров азилсартана и М-II

Параметр	n	Среднее значение НК в исследуемых группах ^a	n	Среднее значение НК в контрольной группе ^a	Отношение (исследуемые группы/контроль) × 100 ^b	90% ДИ для отношения ^b	Значение p ^c
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Пациенты с легкой степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	26 605,9	6	20 500,6	129,78	(93,26; 180,61)	0,192
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	27 041,4	6	20 830,5	129,82	(93,68; 179,89)	0,186
C _{max} (нг/мл)	6	2438,1	6	2240,7	108,81	(81,07; 146,04)	0,631
t _{1/2} (ч) ^e	6	14,72	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^ж	6	2,50	6	2,25	Д/о	Д/о	0,688
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	21 437,4	6	10 527,6	203,63	(143,28; 289,41)	0,002
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	21 713,3	5	10 676,7	203,37	(141,14; 293,05)	0,002
C _{max} (нг/мл)	6	485,0	6	383,6	126,4	(88,74; 180,20)	0,271
t _{1/2} (ч) ^а	6	25,25	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	5,50	6	5,50	Д/о	Д/о	0,529
<i>Пациенты со средней степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	34 417,8	6	27 461,6	125,33	(90,06; 174,41)	0,257
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	34 781,6	6	27 800,4	125,11	(90,29; 173,37)	0,254
C _{max} (нг/мл)	6	2740,2	6	2884,1	95,01	(70,79; 127,51)	0,771
t _{1/2} (ч) ^а	6	16,74	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	2,00	6	2,50	Д/о	Д/о	1,000
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	29 779,6	6	12 761,2	233,36	(164,20; 331,65)	< 0,001
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	30 293,5	5	11 611,4	260,89	(181,14; 375,77)	< 0,001
C _{max} (нг/мл)	6	521,4	6	442,9	117,71	(82,61; 167,73)	0,443
t _{1/2} (ч) ^а	6	27,98	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	11,00	6	5,00	Д/о	Д/о	0,392
<i>Пациенты с тяжелой степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	33 881,0	6	17 296,2	195,89	(140,51; 273,08)	0,002
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	34 296,5	6	17 552,4	195,40	(140,76; 271,23)	0,001
C _{max} (нг/мл)	6	2620,4	6	1959,09	133,76	(99,50; 179,80)	0,106
t _{1/2} (ч) ^а	6	17,16	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	2,50	6	2,25	Д/о	Д/о	0,560
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг · ч/мл)	6	51 494,4	6	10 800,1	476,79	(334,86; 678,90)	< 0,001
AUC _∞ (нг · ч/мл)	6	52 729,5	6	10 906,4	483,47	(340,62; 686,24)	< 0,001
C _{max} (нг/мл)	6	523,4	6	449,9	116,32	(81,48; 166,07)	0,479
t _{1/2} (ч) ^а	6	45,68	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8
t_{max} (ч) ^е	6	11,00	6	5,50	Д/о	Д/о	0,051
Пациенты с ТС ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)							
Азилсартан							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	19 213,0	6	18 316,8	104,89	(75,23; 146,26)	0,81
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	19 467,5	6	18 699,4	104,11	(74,98; 144,55)	0,837
C _{max} (нг/мл)	6	2135,1	6	2488,2	85,81	(63,82; 115,37)	0,389
$t_{1/2}$ (ч) ^а	6	10,99	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t_{max} (ч) ^е	6	3,52	6	2,00	Д/о	Д/о	0,246
M-II							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	33 576,6	6	10 874,2	308,77	(216,80; 439,75)	< 0,001
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	34 247,2	6	10 900,3	314,19	(221,30; 446,06)	< 0,001
C _{max} (нг/мл)	6	471,1	6	553,2	85,15	(59,63; 121,60)	0,452
$t_{1/2}$ (ч) ^а	6	37,75	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t_{max} (ч) ^е	6	13,00	6	5,00	Д/о	Д/о	0,060

Примечания: вследствие недостатка данных статистический анализ для метаболита M-I не выполнялся; статистический анализ был основан на анализе ковариатной (ANCOVA) модели с фиксированным эффектом для группы и массы тела как ковариаты физических логарифмов AUC_{last}, AUC_∞ и C_{max}. Анализ t_{max} был основан на критерии суммы рангов Уилкоксона; ^а — средние значения AUC_{last}, AUC_∞ и C_{max} были получены путем вычисления антилогарифма из средних значений НК от логарифмически преобразованных значений; ^б — получено путем вычисления антилогарифма разницы между средними значениями НК по естественной логарифмической шкале, выраженной в процентах; ^в — получено с помощью вычисления антилогарифма 90% ДИ от разницы между средними значениями НК по естественной логарифмической шкале, выраженной в процентах; ^г — значение р было основано на ANCOVA с фиксированным эффектом для данной группы и массы тела как ковариаты AUC_{last}, AUC_∞, C_{max} и критерия суммы рангов Уилкоксона для t_{max} ; ^д — среднее арифметическое для $t_{1/2}$ и всех здоровых участников были объединены; ^е — среднее значение t_{max} .

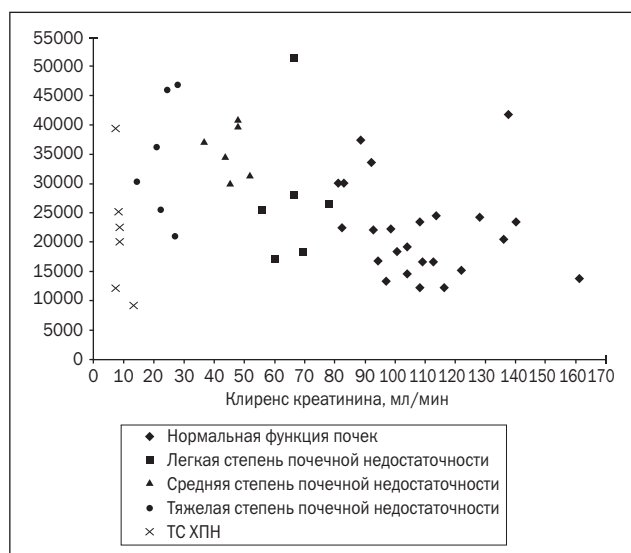


Рисунок 2. Взаимосвязь между клиренсом креатинина и площадью под кривой зависимости концентрации азилсартана от времени от 0 ч до момента последней возможной количественной оценки уровня азилсартана в плазме крови у больных с различными степенями почечной недостаточности после однократной пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила

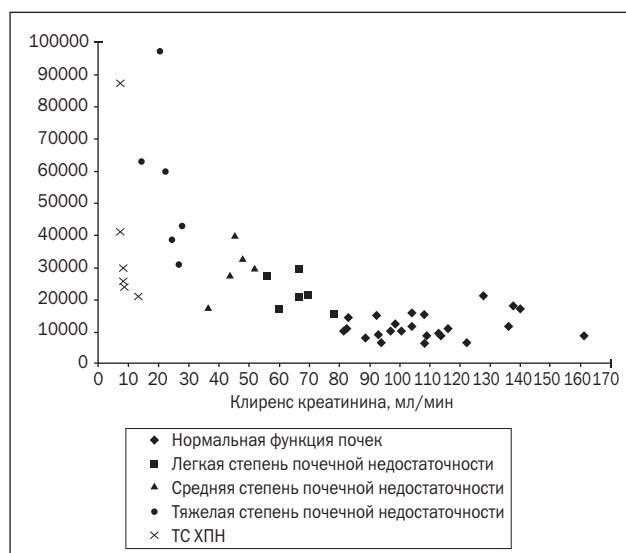


Рисунок 3. Взаимосвязь между клиренсом креатинина и площадью под кривой зависимости концентрации M-II от времени от 0 ч до момента последней возможной количественной оценки уровня M-II в плазме крови у больных с различными степенями почечной недостаточности после однократной пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила

но не находящихся на гемодиализе) после приема разовой дозы AZL-M AUC_{∞} для AZL увеличилась на 95 %, а C_{max} — на 34 %. Для метаболита М-II эффект был еще более выраженным (AUC_{∞} увеличилась на 383 %, а C_{max} — на 16 %). Средние значения t_{max} для AZL и М-II у пациентов с тяжелой степенью ХПН и в контрольной группе существенно не различались.

3.5. Группа пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой в группе пациентов с ТС ХПН, находящихся на гемодиализе, после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} для AZL увеличилась на 5 %, AUC_{∞} — на 4 %, а C_{max} снизилась на 214 %, а C_{min} снизилась на 14 %. Концентрации AZL и М-II в плазме в артериальных и венозных образцах были сопоставимы, концентрации в диализатах были ниже уровня определения для обоих анализов, что указывало на то, что снижение плазменных концентраций не было связано с гемодиализом. Средние значения t_{max} для AZL и М-II у пациентов с ТС ХПН и в контрольной группе существенно не различались.

3.6. Влияние почечной недостаточности на связывание с белком

Почечная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на связывание с белками плазмы как AZL, так и М-II в сравнении со здоровыми людьми. Прямой корреляции между группами пациентов с ХПН и несвязанной фракцией AZL или М-II в плазме не выявлено. В целом фракция несвязанного AZL колебалась от 6 до 11 % в группе контроля и от 3 до 17 % у пациентов с почечной недостаточностью; для М-II фракция несвязанного AZL колебалась от 5 до 9 % в группе контроля и от 2 до 21 % у пациентов с почечной недостаточностью.

3.7. Побочные эффекты, возникшие в процессе терапии

Назначаемая доза AZL-M 40 мг хорошо переносилась как здоровыми людьми, так и пациентами с различной степенью почечной недостаточности. В общей сложности неблагоприятные эффекты наблюдались у четырех пациентов: у 2 чел. со средней степенью ХПН — головокружение и гипотония и у двух из группы контроля — головная боль и гипотония (табл. 6). Все эти побочные эффекты имели умеренную интенсивность и, вероятно, были вы-

Таблица 5. Фармакокинетические параметры мочи у обследованных пациентов

Соединение	Контрольная группа (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)
<i>Азилсартан</i>				
F_e (%)	8,1 (2,90)	3,3 (1,93)	3,8 (3,26)	1,1 (1,21)
Ae_r (мг)	2,2 (0,80)	0,9 (0,50)	0,9 (0,91)	0,3 (0,25)
CL_R (мл/ч)	122,8 (47,17)	43,7 (23,64)	33,2 (31,77)	10,7 (8,07)
<i>М-II</i>				
Ae_r (мг)	2,8 (0,91)	2,1 (1,02)	1,4 (0,89)	0,5 (0,27)
CL_R (мл/ч)	393,3 (92,13)	221,5 (88,93)	137,3 (71,68)	54,9 (41,02)

Примечания: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений); образцы мочи не собирали у больных с ТС ХПН; здоровые испытуемые соответствовали группе больных с почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признаку и курительному статусу.

Таблица 6. Побочные эффекты, возникшие в процессе терапии, n (%)

Предпочтительный термин в классе системы органов ^a	Контрольная группа ^b (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с ТС ХПН (n = 6)
Все пациенты	2 (8,3)	0	2 (33,3)	0	0
<i>Расстройства нервной системы</i>					
Головокружение	0	0	1 (16,7)	0	0
Головная боль	1 (4,2)	0	0	0	0
<i>Сосудистые заболевания</i>					
Гипотония	1 (4,2)	0	1 (16,7)	0	0

Примечания: ^a — пациент, у которого отмечались два или более побочных эффекта, в том же термине предпочтительного употребления, считался один раз по этому термину; ^b — нормальные здоровые испытуемые соответствовали группе больных почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признаку и курительному статусу.

званы действием исследуемого препарата. При этом не отмечалось никаких клинически значимых изменений со стороны жизненно важных органов, отдельных клинических лабораторных показателей или данных ЭКГ. Никаких неблагоприятных эффектов, которые бы могли вызвать досрочное завершение исследования, серьезных нежелательных явлений или смерти в ходе исследования не зарегистрировано.

4. Обсуждение

Последовательно проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что у пациентов из группы высокого риска БРА могут существенно уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий [1–14]. БРА по сравнению с более традиционными антигипертензивными схемами лечения также могут замедлять прогрессирование заболевания почек; было сделано предположение, что антагонисты рецепторов ангиотензина II, помимо их влияния на контроль АД, обеспечивают защиту органов-мишеней [12–14]. Соответственно, эти препараты все чаще используются в клинической практике. Именно поэтому БРА AZL-M, недавно одобренный к применению, показан для лечения легкой и умеренной гипертензии [15–17]. Фармакокинетика AZL, производного из неактивной лекарственной формы AZL-M, была изучена у нескольких отдельных групп пациентов, также был проведен сравнительный анализ использования этой активной формы препарата у пожилых людей (65–85 лет) и у пациентов более молодого возраста (18–45 лет), женщин и мужчин, у пациентов белой и черной расы. Эти исследования не выявили клинически значимых различий содержания AZL у этих групп населения [18–26]. Изучение возрастных, половых и расовых различий при применении препарата AZL, однако, не дает каких-либо значимых представлений об их влиянии на терапию при почечной недостаточности. Масс-балансовые исследования показали, что 42 % общего объема радиоактивности в результате перорального приема дозы препарата AZL-M, меченного радиоактивным изотопом [¹⁴C], было восстановлено в моче, и что характеристики его элиминации могли бы изменяться у пациентов с различными степенями хронической почечной недостаточности [19–21].

В данном одноцентровом открытом исследовании, проведенном в параллельных группах с участием 48 пациентов с различными степенями почечной недостаточности, мы изучили фармакокинетический профиль разовой дозы AZL и его метаболита М-II. У пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью и терминальной стадией ХПН не отмечено увеличения содержания AZL в плазме по сравнению со здоровыми пациентами с нормальной функцией почек. Хотя разница между больными с тяжелой степенью ХПН и соответствующей контрольной группой (95 %) оказалась выше по сравне-

нию с группой пациентов с легкой (30 %) и средней степенью ХПН (25 %), среднее значение НК AUC_∞ у больных с тяжелой степенью ХПН (34 297 нг · ч/мл) было аналогичным таковому у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью (27 041 и 34 782 нг · ч/мл соответственно). Среднее значение НК AUC у пациентов с ТС ХПН было примерно на 4 % выше, чем в контрольной группе. Хотя процентное увеличение AUC у больных с ТС ХПН было не столь выраженным, как у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью, предположение, что это различие было вызвано гемодиализом, не подтвердилось. В целом AZL-M обладает широким пределом безопасности, поскольку аналогичные профили переносимости наблюдались в клинических исследованиях, в которых назначались дозы 40 и 80 мг; следовательно, увеличение содержания препарата у пациентов с почечной недостаточностью и ТС ХПН не считается клинически значимым и согласуется с механизмом действия AZL (антагонизм АТ1-рецепторов) и его влиянием на внутрисосудочное давление [26]. Как и ожидалось, у наших пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности почечный клиренс и экскреция AZL и М-II с мочой уменьшились по сравнению с пациентами группы контроля.

Во всех группах пациентов, страдавших почечной недостаточностью, после приема разовой дозы AZL-M 40 мг общее содержание неактивных метаболитов М-II в плазме крови (AUC) было заметно выше (в 2–5 раз) по сравнению с контрольной группой. Средние значения t_{max} для AZL и М-II статистически не отличались между любыми группами пациентов, страдавших ХПН, и контрольной группой. Данная увеличенная концентрация и более длительный клиренс метаболита М-II вряд ли являлись клинически значимыми, потому как этот метаболит не обладает фармакологически выраженной активностью. Кроме того, с учетом моделирования данных, полученных при разовом приеме с целью прогнозирования равновесной концентрации М-II у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, прогнозируемая равновесная концентрация наблюдалась лишь при многократном повышении доз в I фазе исследования до 320 мг после одноразового приема AZL-M в день на протяжении 7 дней [18–24]. Содержание его у здоровых людей, которые получили несколько доз по 320 мг, было существенно выше, чем содержание, прогнозируемое у пациентов с почечной недостаточностью, но эта высокая доза хорошо переносилась.

Наши результаты касательно связывания с белками плазмы заметно отличаются от данных предыдущих исследований, проведенных *in vitro* и *ex vivo*, демонстрируя высокое связывание с белками (> 99 %), причем эти данные сильно варьировали [18–26]. Остается неясным, почему эти результаты *ex vivo* отличаются от данных, полученных в другом исследовании, в котором изучалось связывание с

белками *ex vivo*, поскольку оба испытания проводились одним и тем же исследователем, в той же клинике и с использованием той же аналитической методологии [21]. Таким образом, результаты связывания с белком, полученные в этом исследовании, считаются неточными; однако, поскольку связывание с белком у здоровых людей и у пациентов с почечной недостаточностью было аналогичным, можно сделать вывод о том, что данная патология не оказывает влияния на связывание AZL и М-II с белками плазмы. Гемодиализ не оказывал существенного влияния на элиминацию AZL или М-II из кровообращения, как, возможно, ожидалось с учетом высокого связывания AZL с белком. Назначенные разовые дозы AZL-М 40 мг хорошо переносились как в контрольной группе, так и пациентами с различной степенью почечной недостаточности.

5. Заключение

Основываясь на нашем исследовании, мы приходим к выводу, что корректировки первоначальной дозы AZL-М у пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая терминальную стадию, которая является абсолютным показанием к гемодиализу, не требуется.

Список литературы

- Sica D.A. The pharmacology of agents that interfere with renin-angiotensin system activity // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System*. — 2006. — 7. — 247-50.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., LIFE Study Group, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — 359. — 995-1003.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Program // *Lancet*. — 2003. — 362. — 759-66.
- Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 1667-75.
- Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Circulation*. — 2004. — 110. — 2180-3.
- Lindholm L.H., Dahlof B., Edelman J.M., LIFE study group, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study // *Lancet*. — 2003. — 362. — 619-20.
- Yusuf S., Teo K., Anderson C., Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) investigators, et al. Effects of the angiotensinreceptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2008. — 372. — 1174-83.
- Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L., PROFESS Study Group, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — 1225-37.
- Demers C., McMurray J.J.V., Swedberg K., CHARM Investigators, et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure // *JAMA*. — 2005. — 294. — 1794-8.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — 359. — 1004-10.
- Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program // *Circulation*. — 2004. — 110. — 2180-3.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., RENAAL Study Investigators et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 861-9.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Collaborative Study Group, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 851-60.
- Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P., 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Takeda Global Research & Development Center. Global Investigator's Brochure. TAK-491. Azilsartan medoxomil. Edition 5.0. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Deerfield; 2008.
- Takeda Global Research & Development Center. A phase 1, open-label mass balance and excretion study of [¹⁴C] TAK-491 following oral administration in healthy male subjects. Report No. 01-06-TL-491-012. Deerfield: Takeda Global Research & Development Center, Inc. 2007.
- Takeda Pharmaceuticals America. Edarbi [prescribing information]. <http://www.edarbi.com/>. Accessed 8 Nov 2012.
- Preston R.A., Karim A., Garg D. et al. Single-center phase I study of the single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety of azilsartan medoxomil (AZL-M) in hepatic impairment (abstract no. PII-99) // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 91 (Suppl. 1). — S89.
- Harrell R., Karim A., Zhang W. et al. Effects of age, gender, and race on the safety and pharmacokinetics of single and multiple doses of azilsartan medoxomil in healthy subjects (abstract no. PII-69) // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 91 (Suppl. 1). — S78.
- Kajiya T., Ho C., Wang J., Vilarbi R., Kurtz T.W. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker // *J. Hypertension*. — 2011. — 29. — 2476-83.
- Baker W.L., White W.B. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension // *Ann. Pharmacother.* — 2011. — 45. — 1506-15.
- Perry C. Azilsartan medoxomil. A review of its use in hypertension // *Clin. Drug Investig.* — 2012. — 32. — 621-39.
- Zaiken K., Cheng J.W.M. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor blocker // *Clin. Ther.* — 2011. — 33. — 1577-89.

Получено 06.05.14

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакокинетика», 2013, 52, 347-358
Цифровой идентификатор объекта 10.1007/s40262-013-0044-y ■

Preston R.A.¹⁻³, Karim A.⁴, Dudkowski C.⁵, Zhao Z.⁵, Garg D.^{1,6}, Lenz O.⁷, Sica D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

Preston R.A.¹⁻³, Karim A.⁴, Dudkowski C.⁵, Zhao Z.⁵, Garg D.^{1,6}, Lenz O.⁷, Sica D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

ОДНОЦЕНТРОВА ОЦІНКА ФАРМАКОКІНЕТИКИ РАЗОВОЇ ДОЗИ АНТАГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II АЗИЛСАРТАНУ МЕДОКСОМІЛУ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Передумови й цілі. Азилсартану медоксоміл (AZL-M) є потужним блокаторм рецепторів ангіотензину II, що знижує артеріальний тиск залежно від дози. Це неактивна лікарська форма, що не виявляється в крові після перорального прийому внаслідок швидкого гідролізу активної діючої речовини азилсартану (AZL). AZL піддається подальшому метаболізму, перетворюючись на основний метаболіт М-II та інші, другорядні метаболіти. Мета цього дослідження полягала у визначенні впливу ниркової недостатності на фармакокінетику AZL та його основного метаболіту.

Методи. Було проведено одноцентрове відкрите однофазне дослідження в паралельних групах, у якому була вивчена фармакокінетика AZL і М-II після прийому разової дози препарату (40 мг) у 24 пацієнтів із легким, середнім, тяжким ступенем ниркової недостатності, а також із термінальною її стадією, що була абсолютним показником до проведення гемодіалізу (n = 6 у кожній з 4 груп), і у здорових пацієнтів (n = 24).

Результати. Ниркова недостатність не викликає клінічно значимого збільшення вмісту AZL у плазмі. Уміст же метаболіту М-II був більш високим у всіх пацієнтів із нирковою недостатністю і вкрай високим у пацієнтів із серйозними порушеннями функції нирок (приблизно в п'ять разів вище порівняно з групою контролю). Основний метаболіт М-II є фармакологічно неактивним; збільшення його вмісту не вважалося важливим при підборі дози препарату AZL-M у пацієнтів із нирковою недостатністю. Гемодіаліз же істотно не впливав на елімінацію ні AZL, ні М-II. Ниркова недостатність не чинила клінічно значимого впливу на зв'язування AZL або М-II з білками плазми. Разова доза препарату AZL-M 40 мг переносилася добре у всіх групах пацієнтів.

Висновки. З урахуванням фармакокінетики й переносимості препарату призначення AZL-M пацієнтам при будь-якому ступені ниркової недостатності, у тому числі її термінальної стадії, не потребує корекції дози.

SINGLE-CENTER EVALUATION OF THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETICS OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST AZILSARTAN MEDOXOMIL IN RENAL IMPAIRMENT

Summary. Background and objective. Azilsartan medoxomil (AZL-M) is a potent angiotensin II receptor blocker that decreases blood pressure in a dose-dependent manner. It is a pro-drug and not detected in blood after oral administration because of rapid hydrolysis to the active moiety, azilsartan (AZL). AZL undergoes further metabolism to the major metabolite M-II and minor metabolites. The objective of this study was to determine the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of AZL and its major metabolite.

Methods. This was a single-center, open-label, phase I parallel-group study which examined the single-dose (40 mg) pharmacokinetics of AZL and M-II in 24 subjects with mild, moderate, or severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis (n = 6 per group), respectively, and healthy matched subjects (n = 24).

Results. Renal impairment/disease did not cause clinically meaningful increases in exposure to AZL. M-II exposure was higher in all renally impaired subjects and highest in those with severe impairment (approx fivefold higher vs. control). M-II is pharmacologically inactive; increased exposure was not considered important in dose selection for AZL-M in subjects with renal impairment. Hemodialysis did not significantly remove AZL or M-II. Renal impairment had no clinically meaningful effect on the plasma protein binding of AZL or M-II. Single doses of AZL-M 40 mg were well tolerated in all subject groups.

Conclusions. Based on the pharmacokinetic and tolerability findings, no dose adjustment of AZL-M is required for subjects with any degree of renal impairment, including end-stage renal disease.