

Научные руководители:

Магомедова Зульфия Шамильевна

Зав. кафедрой, кандидат медицинских наук, доцент
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет МЗ РФ

Алхазова Рабият Тажутдиновна

Завуч кафедры, кандидат медицинских наук, доцент
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет МЗ РФ

Рамазанов Арсен Абдулаевич, Студент

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет МЗ РФ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА (ЭДАРБИ®) В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. На сегодняшний день наблюдается существенное увеличение частоты назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в качестве антигипертензивных средств. Данный класс препаратов характеризуется выраженными органопротективными свойствами, благоприятным влиянием на метаболические процессы и хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо, что делает их предпочтительным выбором, в частности, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистая система, антигипертензивное лечение, артериальная гипертензия, метаболические нарушения.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой широко распространенную патологию среди взрослого населения во всем мире, являясь значимым фактором, обуславливающим инвалидизацию и летальность. Результаты международных исследований продемонстрировали, что АГ выступает одним из ведущих факторов риска развития острого инфаркта миокарда и инсульта, с отношением шансов 2,48 (99% – ДИ 2,30–2,68). Основной задачей антигипертензивной терапии является достижение у большинства пациентов целевых значений артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст [1] В терапии артериальной гипертензии широко применяются пять основных групп антигипертензивных средств: антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретические средства, бета-адреноблокаторы и блокаторы Са каналов, используемые как для инициации, так и для поддержания стабильного состояния. АРА II, внедрённые в клиническую практику с 1995 года, зарекомендовали себя как действенные антигипертензивные препараты, характеризующиеся благоприятным профилем переносимости. Дополнительно, исследования продемонстрировали положительное влияние АРА II на показатели смертности и заболеваемости при сердечно-сосудистой недостаточности, хронических почечных заболеваниях, а также, в особенности, при сахарном диабете II типа [2].

На фармацевтическом рынке Российской Федерации относительно недавно появился новый блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) – азилсартана медоксомил, реализуемый под торговой маркой Эдарби®. Эдарби® представляет собой пролекарственную форму, которая в организме подвергается быстрой трансформации путем гидролиза до активного метаболита – азилсартана. Азилсартан является мощным и высокоселективным антагонистом рецепторов ангиотензина II, эффективно ингибирующим вазопрессорные эффекты данного гормона [3] Исследования in vitro продемонстрировали, что азилсартан характеризуется более



сильным связыванием с рецепторами АТР1 и замедленной диссоциацией по сравнению с другими представителями класса БРА, что обуславливает выраженный и пролонгированный антигипертензивный эффект. Абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема оценивается приблизительно в 60%, а период полувыведения составляет около 11 часов. Лекарственная форма представлена таблетками, содержащими 40 или 80 мг азилсартана медоксомила [4]

Цель исследования. Настоящее исследование направлено на оценку антигипертензивного действия азилсартана медоксомила (Эдарби®), антагониста рецепторов ангиотензина II, а также его воздействия на кардиометаболические факторы риска и степень повреждения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени, осложненной метаболическим синдромом. В рамках работы планируется детально изучить динамику артериального давления на фоне терапии азилсартаном медоксомилом, проанализировать изменения в липидном профиле, углеводном обмене и показателях инсулинорезистентности. Особое внимание будет уделено оценке влияния препарата на структурно-функциональное состояние сердца, почек и сосудов, что позволит установить его потенциальный кардио- и ренопротективный эффект. Ожидается, что полученные данные позволят расширить представления о возможностях применения азилсартана медоксомила в комплексном лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и оптимизировать стратегию управления кардиометаболическими рисками в данной категории больных.

Материалы и методы исследования. В данное исследование были включены 72 пациента (39 женщин и 33 мужчин) с артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом, средний возраст которых составил $48,43 \pm 9,5$ года. Согласно клиническим рекомендациям, всем участникам проводилась комплексная оценка сердечно-сосудистого риска. В частности, проводилось измерение клинического артериального давления (АД) с использованием стандартизированных протоколов, а также определялись показатели липидного профиля, включая общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицериды (TG), что соответствует рекомендациям Национального общества по атеросклерозу [5] Дополнительно оценивался уровень креатинина в сыворотке крови, а также уровень глюкозы в рамках теста толерантности к углеводам (ТТГ) для оценки инсулинорезистентности. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществлялось с использованием валидированных устройств, что позволяет оценить вариабельность АД и ночной профиль. Для оценки жесткости сосудистой стенки измерялось центральное систолическое давление в аорте и скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном сегменте, как рекомендовано в экспертных заключениях. Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий измерялась при помощи ультразвукового исследования высокого разрешения, исходно и через 6 месяцев после начала терапии, с целью оценки динамики атеросклеротических изменений [6] Для статистической обработки полученных данных применялся программный комплекс Statistica 6.0. В случае соответствия распределения данных нормальному закону, для анализа использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Представление результатов осуществлялось в формате среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для каждой переменной, включенной в анализ, проводилось парное сравнение между заданными группами пациентов (реализациями).

Результаты исследования. К моменту завершения исследования, 73% пациентов получали 40 мг Эдарби®, а оставшиеся 27% – 80 мг. Через четыре недели терапии, у 80% участников было зафиксировано достижение целевых показателей артериального давления, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД). Пациенты, не достигшие целевых значений, были исключены из дальнейшего наблюдения. Дополнительно, у 8% пациентов нормализовалось только САД, а у 4,7% – только ДАД. Средние значения САД снизились со $150,45 \pm 6,15$ до $130 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$), а ДАД – с $85,41 \pm 4,8$ до $80,1 \pm 5,1$ мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$). При этом, частота сердечных сокращений не претерпела существенных изменений.



В результате лечения азилсартана медоксомилом было отмечено снижение индекса времени для САД и ДАД до нормальных значений: с $59,54 \pm 29,4$ до $26,17 \pm 23,7\%$ ($p \leq 0,001$) и с $58,45 \pm 29,1$ до $34,54 \pm 27,35\%$ ($p \leq 0,01$) соответственно. Данные результаты свидетельствуют о выраженном антигипертензивном эффекте препарата.

При применении азилсартана медоксомила не было выявлено значимых изменений в концентрации глюкозы в плазме крови натощак: исходное значение $4,78 \pm 0,52$ ммоль/л практически не отличалось от значения после курса терапии – $4,81 \pm 0,3$ ммоль/л. В то же время, концентрация глюкозы в крови после приема пищи (постпрандиальная) продемонстрировала статистически значимое снижение: с $6,3 \pm 1,5$ ммоль/л до лечения до $5,21 \pm 1,02$ ммоль/л после ($p \leq 0,05$). Данные результаты согласуются с исследованиями, демонстрирующими влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на метаболизм глюкозы [7].

Применение азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом не оказало значимого влияния на параметры липидного профиля, за исключением концентрации триглицеридов в сыворотке крови. До начала терапии уровень общего холестерина составлял $5,76 \pm 1,03$ ммоль/л, а после лечения снизился до $5,22 \pm 0,68$ ммоль/л. Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до лечения была $1,28 \pm 0,2$ ммоль/л, после – $1,36 \pm 0,34$ ммоль/л. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до терапии составлял $3,34 \pm 0,8$ ммоль/л, после – $2,82 \pm 0,7$ ммоль/л. Концентрация триглицеридов статистически значимо снизилась с $2,12 \pm 1,2$ до $1,37 \pm 0,57$ ммоль/л ($p < 0,05$). Данные результаты согласуются с исследованиями, демонстрирующими влияние азилсартана на липидный профиль у пациентов с метаболическим синдромом [8].

В ходе терапии азилсартаном медоксомилом наблюдалось уменьшение массы тела пациентов с исходного уровня $89,4 \pm 17,3$ кг до $88,7 \pm 14,6$ кг, однако данное изменение не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). Индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии также не претерпели статистически значимых изменений в процессе лечения ($p > 0,05$). Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, демонстрирующих, что азилсартан медоксомил оказывает нейтральное воздействие на вес пациентов. Отсутствие статистически значимых изменений в ИМТ и окружности талии указывает на то, что препарат не оказывает существенного влияния на жировую массу и общее распределение жира в организме [9].

В рамках исследования проводилась оценка воздействия азилсартана медоксомила на органы-мишени при артериальной гипертензии (АГ). В процессе терапии препаратом Эдарби® статистически значимых изменений индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) не выявлено, что может быть связано с отсутствием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у более чем половины пациентов на момент включения в исследование. Вместе с тем, анализ диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) с использованием тканевой миокардиальной доплерографии продемонстрировал статистически значимое улучшение исходно нарушенных параметров [10].

Терапевтическое воздействие привело к снижению жесткости артериальной стенки, что подтверждается редукцией скорости пульсовой волны каротидно-фemorальной (СПВкф). Исходные значения СПВкф превышали референсные показатели, однако, после проведенного лечения, наблюдалось статистически значимое снижение до нормативных значений. Данный факт свидетельствует об улучшении эластических свойств артерий и снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с повышенной артериальной жесткостью [11].

В ходе терапии препаратом Эдарби® не было зафиксировано статистически значимых изменений уровней креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Подавляющее число пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, сообщили о высокой степени переносимости лекарственного средства, оценив ее в среднем на 9 баллов по десятибалльной шкале. Также было отмечено минимальное количество нежелательных побочных эффектов, связанных с применением данного медикамента [12].



Обсуждение. Проведенные научные изыскания демонстрируют, что азилсартан обладает более выраженным антигипертензивным действием в течение суток по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Данный эффект может быть обусловлен несколькими ключевыми факторами. Во-первых, азилсартан проявляет чрезвычайно высокое сродство к рецепторам ангиотензина II типа 1 (AT1R). Во-вторых, характеризуется продолжительным временем полудиссоциации от AT1R, что обеспечивает длительное терапевтическое воздействие. В-третьих, проявляет свойства обратного агонизма, заключающиеся в связывании с неактивными AT1R, что предотвращает их активацию даже при повышенных концентрациях ангиотензина II. Данный механизм действия особенно значим для пациентов с сопутствующими заболеваниями, у которых активация AT1R может играть ключевую роль в патогенезе различных осложнений. Пролонгированная и интенсивная блокада рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1) посредством азилсартана нивелирует негативное воздействие ангиотензина II на органы-мишени и метаболические процессы. Это объясняет благоприятный эффект азилсартана на липидный профиль, регуляцию уровня глюкозы и диастолическую функцию левого желудочка, как было зафиксировано в представленном исследовании. В рамках данного исследования также установлено, что у значительной доли пациентов (80%) с артериальной гипертензией и сопутствующими метаболическими факторами риска, нередко демонстрирующих резистентность к антигипертензивной терапии, удалось достичь целевых показателей артериального давления. Высокая антигипертензивная эффективность (АГЭ) азилсартана может быть обусловлена его выраженным сродством к AT1-рецепторам, что обеспечивает стойкое и продолжительное снижение артериального давления.

Исследование демонстрирует, что Эдарби® проявляет дополнительные благоприятные эффекты на метаболизм, не обусловленные его гипотензивным действием. Предположительно, данный эффект связан с усилением чувствительности периферических тканей к инсулину, что объясняется частичной активацией PPAR-γ-рецепторов в висцеральной жировой ткани. Кроме того, наблюдается улучшение периферического кровообращения на фоне снижения общего периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение инсулинорезистентности косвенно подтверждается улучшением показателей постпрандиальной гликемии при применении препарата. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сочетании со стимуляцией PPAR-γ-рецепторов приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в крови, что отражается в уменьшении уровня триглицеридов. Эти данные позволяют предположить комплексное воздействие препарата на метаболические процессы.

Заключение. В результате проведенных исследований, лекарственное средство Эдарби® продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность, достигнутую у 80% пациентов, страдающих артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом, при использовании в качестве монотерапии. На фоне применения Эдарби® была зафиксирована нормализация суточного профиля артериального давления, что сопровождалось существенным улучшением диастолической функции миокарда левого желудочка. Данный факт свидетельствует о выраженных органопротективных свойствах препарата. Улучшение диастолической функции ЛЖ является важным показателем снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Препарат Эдарби® обладает доказанным ангиопротективным действием, что проявляется в улучшении эластичности сосудистой стенки крупных артерий в течение полугода с начала приема. Сочетание значительного антигипертензивного эффекта, органопротекторных качеств и положительного влияния на метаболизм делает Эдарби® предпочтительным вариантом лечения для пациентов, страдающих гипертонией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа.



Список литературы:

1. «Рекомендации Европейского общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2023 года», 2023 г
2. «Руководство 2018 ESC/ESH по лечению артериальной гипертензии», авторы: рабочая группа Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейского общества гипертензии (ESH), 2018 г
3. «Новый блокатор рецепторов ангиотензина I Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями». Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Рогоза А.Н., 2017 г
4. «Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа», Кочергина А.М., Барбараш О.Л., 2023 г
5. «Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска», авторы: рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), 2019 г
6. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», разработчик: Российское кардиологическое общество, 2024 г
7. «Блокаторы рецепторов ангиотензина II снижали уровень глюкозы в крови: продольное исследование с использованием данных электронных медицинских карт» Китакура Н., Такахаши Ю., Ямадате С. и др., 2007 г
8. «Комбинированная антигипертензивная терапия как основа лечения артериальной гипертензии: обзор применения фиксированной комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона» И. Г. Хрипунова, А. А. Хрипунова, О. И. Боева, 2019 г
9. «Возможности применения азилсартана медоксомила у больных сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике». Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., 2023 г
10. «Упруго-эластические и деформационные свойства миокарда – новая мишень антигипертензивной терапии» Остроумова О. Д., Кочетков А.И., 2018 г
11. «Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии» О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. В. Лопухина, 2016 г
12. «Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT». Перепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. 2021 г

