

С.Н. Кожухов, Е.А. Ярыникова, Н.В. Довганич, ГУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України»;
А.А. Бугайцев, ПАО «Київський вітамінний завод»

Фиксированная комбинация ирбесартана с гидрохлортиазидом в кардиологической практике

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Две трети инсультов и половина сердечных приступов во всем мире ассоциируются с АГ. По данным литературы, в начале нынешнего тысячелетия среди взрослого населения мира АГ страдали около 26,4% человек, к 2025 г. эта цифра приблизится к 30%. Риск сосудистой смерти строго и прямо связан с уровнем артериального давления (АД) у лиц среднего возраста и пожилых людей. В то же время доказано, что снижение АД вносит наиболее существенный вклад в снижение риска сердечно-сосудистой смерти. По данным метаанализа S. Lewington (2014), снижение систолического АД всего лишь на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7%, от инсульта – на 10%. Эффективный контроль АД является строгой необходимостью для снижения риска сердечно-сосудистой смерти.

Несмотря на довольно большое количество антигипертензивных препаратов, адекватный контроль АД остается довольно сложной задачей. Так, в одном из обзоров показано, что в странах Европы удается контролировать АД только в 27-40% случаев. В США этот процент несколько выше – 53%. Почти у половины пациентов не удается достигнуть целевых уровней АД, а значит, они остаются в группе высокого риска сердечно-сосудистой смерти. По данным литературы, частая причина недостижения целевого АД – низкая приверженность больного к лечению. Так, по мнению 72% врачей-практиков из 17 стран, невозможность достигнуть целевого уровня АД связана с низкой приверженностью к назначенному лечению. По данным одного из американских опросов, менее трети пациентов через год продолжают принимать медикаменты. Более 50% пациентов с вновь выявленной АГ изменяют лечение или вовсе прекращают принимать медикаменты через 6 мес после их назначения (J.S. McCombs, 1995). Один из способов достичь большей приверженности пациента к лечению – назначение эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов позволяют не только существенно снизить АД, но и уменьшить количество таблеток, принимаемых больным АГ.

Согласно основным руководствам по лечению АГ инициальная комбинированная терапия АГ должна включать диуретик и любой из препаратов первой линии: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонист кальция или бета-блокатор. Часто в фиксированной комбинации возможно использовать меньшие дозы антигипертензивных препаратов, чем при монотерапии, что позволяет уменьшить побочное действие лекарств. Одной из эффективных комбинаций, позволяющих контролировать резистентную и тяжелую гипертензию, является фиксированная комбинация различных БРА с диуретиком гидрохлортиазидом (ГХТ) (G. Mancía, 2007).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет существенную роль в поддержании АД, а также в водно-солевом обмене. Показано значение РААС в патогенезе АГ, процессах ремоделирования миокарда, развитии сердечной недостаточности (СН), инфаркта миокарда, заболеваний почек. Ингибирование РААС является терапевтической целью в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день в арсенале врача есть четыре группы препаратов, которые подавляют активность РААС: ИАПФ, БРА, блокаторы альдостероновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина. БРА используются в клинической практике около 20 лет. В сравнении с ИАПФ они проявляют сходное антигипертензивное действие, однако имеют лучший профиль безопасности. В частности, они крайне редко вызывают кашель – наиболее частое побочное действие ИАПФ. Многие БРА имеют длительный период полужизни в плазме крови и длительный период связывания с АГ₁-рецепторами, что позволяет назначать их 1 раз в сутки. В связи с хорошей переносимостью и возможностью назначать 1 раз в сутки применение БРА способствует лучшей приверженности к лечению пациентов с АГ (M. Burnier, 2006).

Фиксированные комбинации БРА/ГХТ доказали свою эффективность в лечении больных с тяжелой АГ (G. Mancía, 2007). Одной из таких комбинаций является фиксированная комбинация ирбесартана (ИРБ) с ГХТ.

ИРБ рекомендован для лечения АГ, а также для терапии нефропатии у больных с АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. При эссенциальной гипертензии ИРБ снижает АД на протяжении 24 ч. Обычно начальная доза составляет 150 мг в сутки, однако при необходимости может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки. При гипертензивной или диабетической нефропатии обычная доза ИРБ составляет 300 мг в сутки. Однако монотерапия далеко не всегда позволяет эффективно контролировать АД. У большинства пациентов требуется назначение по крайней мере двух антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация антигипертензивных препаратов двух классов более выражено снижает АД, чем

увеличение дозы препарата, применяемого в монотерапии (M.R. Law, 2003). Еще одно преимущество – физиологический и фармакологический синергизм между препаратами разных классов, действующих на различные патофизиологические механизмы, который способствует более выраженному снижению АД с меньшими побочными реакциями. Так, например комбинация ГХТ и БРА уменьшает проявления гипокалиемии и предотвращает изменения обмена глюкозы, вызванные ГХТ (M. Kochar, 1999). Комбинация ИРБ с ГХТ назначается тем пациентам, у кого не удалось достигнуть целевого АД при лечении ГХТ или ИРБ по отдельности, или пациентам, которым изначально для контроля АД необходимо комбинированное лечение. Фиксированная комбинация ИРБ с ГХТ возможна в трех дозировках: 150/12,5 мг, 300/12,5 мг и 300/25 мг. Лечение начинают с низкой дозы, с последующим увеличением при необходимости.

Фармакология

ИРБ имеет высокое сродство к рецепторам ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов. Это приводит к вазодилатации, уменьшению выработки вазопрессина и альдостерона и снижению уровня АД. Антигипертензивный эффект ГХТ связан с подавлением Na⁺/Cl⁻-реабсорбции в дистальных канальцах петли Генле, что приводит к снижению осмотического давления, подавлению реабсорбции воды и в дальнейшем к уменьшению объема плазмы и сердечного выброса. Сочетанное влияние этих препаратов на разные механизмы поддержания уровня АД способствует достаточно выраженному его снижению при ежедневном приеме в комбинации. Оба лекарства являются активными веществами и не требуют биотрансформации. После приема внутрь всасываемость ИРБ составляет 60-80% (самая высокая среди препаратов этого класса), всасываемость ГХТ – от 50 до 80%.



Всасываемость обоих препаратов не зависит от приема пищи. У здоровых добровольцев пиковая концентрация ИРБ и площадь под кривой дозозависимы, в то время как время достижения максимальной концентрации в плазме не является дозозависимым и составляет 1,5-2 ч. Стабильная концентрация в плазме ИРБ достигается на третий день ежедневного приема. Период полувыведения составляет 11-15 ч. У ИРБ очень высокая степень связывания с белками крови – более 90%. Более 80% ИРБ выводится из организма в неизменном виде, остальная часть метаболизируется в печени (в основном цитохромом P450 2C9). Около 80% ИРБ и его метаболитов выводятся с желчью, остальные 20% – почками. У ИРБ нет активных метаболитов. Нет необходимости корректировать его дозу в зависимости от пола или возраста, а также при легкой и умеренной печеночной недостаточности, СН и патологии почек. Сочетанное применение обоих препаратов не влияет на фармакокинетику ни одного из них. ИРБ строго противопоказан во втором и третьем триместрах беременности, а также в период лактации.

Антигипертензивная эффективность

Антигипертензивная эффективность ИРБ была показана во многих исследованиях. Так, в сравнении с плацебо снижение АД на фоне применения ИРБ составляет 8-10 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 5-6 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) (R.A. Reeves, 1998). Снижение АД происходит в течение 2 нед после начала лечения и достигает максимума через 2-6 нед постоянного приема препарата (J.L. Pool, 1998). Существенная



С.Н. Кожухов

антигипертензивная эффективность ИРБ также показана при суточном мониторинге АД (СМАД) (A. Coca, 2002; G. Mancía, 2002; Y. Kawano, 2008). По данным СМАД отношение пикового к минимальному гипотензивному эффекту в течение суток составляет ≥0,6 для дозы 150 мг ИРБ, что доказывает возможность применения препарата 1 раз в сутки (R.A. Reeves, 1998).

В сравнительных клинических исследованиях у пациентов с мягкой и умеренной АГ ИРБ показал равную эффективность, но лучшую переносимость в сравнении с антигипертензивными препаратами других классов: атенололом, амлодипином, эналаприлом, алискиреном, доксазозином (V. Forní, 2011). В сравнении с другими БРА, ИРБ был по меньшей мере столь же эффективен, как лозартан (ЛОЗ), значительно более эффективен, чем валсартан (ВАЛ), но менее эффективен, чем олмесартан (ОЛМ), в отношении снижения ДАД (S. Oragli, 1998; Y. Kawano, 2008; S. Oragli, 2001). Однако в одном из исследований с использованием СМАД ИРБ снижал АД так же эффективно, как и ОЛМ (на 11/7 мм рт. ст. на фоне ИРБ 150 мг в сутки против 13/9 мм рт. ст. на фоне ОЛМ 20 мг в сутки, разница не была достоверной). В этом же исследовании не было достоверной разницы в количестве больных, достигших целевого среднесуточного АД <130/80 мм рт. ст. (14% – на ИРБ, 21% – на ОЛМ) (D.H. Smith, 2005). В одном из исследований продемонстрированы значительные различия между БРА в их способности поддерживать устойчивую блокаду рецепторов ангиотензина II в сосудах, когда система РААС активирована тиазидным диуретиком: более устойчивая блокада РААС показана для ИРБ и ОЛМ, менее стабильная – для ЛОЗ и ВАЛ (L. Coltamai, 2010).

Комбинация БРА с ГХТ обеспечивает дополнительное снижение АД. Патофизиологический механизм этого следующий: снижение содержания натрия в крови под действием ГХТ вызывает вторичный рост уровня ренина, в результате чего ослабевает его мочегонное и антигипертензивное действие. Одновременная блокада системы РААС предотвращает действие реактивной гиперрениемии и поддерживает АД на более низком уровне.

Синергизм между двумя препаратами показан в нескольких клинических исследованиях. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) М. Kochar и соавт. (1999) с использованием ИРБ и ГХТ в различных дозировках (от 0 до максимальных) в течение 8 нед снижение ДАД на фоне применения плацебо составило 3,5 мм рт. ст., на фоне монотерапии ГХТ 25 мг – 8,3 мм рт. ст., на фоне монотерапии ИРБ – 10,2 мм рт. ст., тогда как на фоне комбинации ИРБ/ГХТ ДАД снизилось на 15,0 мм рт. ст. В группе комбинированного лечения наблюдался максимальный процент пациентов, у которых ДАД нормализовалось или снизилось более чем на 10%. Сходные данные были получены в двух других РКИ, в которых продемонстрировано, что комбинация ИРБ с ГХТ (в дозировках 75/12,5 и 150/12,5 мг) более существенно снижает как офисное, так и среднесуточное АД в сравнении с монотерапией каждым из препаратов по отдельности (P. Howe, 1999; M. Weber, 1998). Комбинация ИРБ 150 мг / ГХТ 12,5 мг 1 раз в сутки снижает АД дополнительно на 4-7/2-4 мм рт. ст. по сравнению с отдельными компонентами (K.F. Stroom, 2004). В открытом проспективном исследовании INCLUSIVE пациентам (n=844) с неконтролируемым САД после 4 нед монотерапии назначали комбинацию ИРБ/ГХТ с постепенным титрованием дозы до максимальной (300/25 мг) при необходимости. Через 18 нед лечения САД/ДАД существенно снизилось в среднем на 21,5/10,4 мм рт. ст. (p<0,001), целевое САД было достигнуто у 77% пациентов, целевое ДАД – у 83% (включая больных СД) и у 69% пациентов наблюдалась нормализация как САД, так и ДАД (J.M. Neutel, 2005). Анализ в подгруппах показал, что комбинация ИРБ/ГХТ эффективно снижает АД у пациентов с трудно контролируемой гипертензией – у больных СД 2 типа, метаболическим синдромом. В подгруппе пациентов с СД 2 типа целевое САД достигли 56% больных, целевое ДАД – 63%, в подгруппе с метаболическим синдромом – 73 и 77% соответственно. Расово-этнические различия и возраст не влияли на эффективность комбинации ИРБ/ГХТ, по данным этого исследования (J.R. Sowers, 2006). Вторичный анализ данных исследования INCLUSIVE показал, что более высокий исходный уровень САД, женский пол, СД 2 типа и терапия статинами способствовали дополнительному снижению АД. Авторы предположили, что подобная комбинация может быть особенно подходящим выбором терапии у таких пациентов (E. Saunders, 2008).

Комбинация ИРБ/ГХТ в дозах 150/12,5 мг оказалась более эффективной для снижения АД, чем комбинация ВАЛ/ГХТ в дозировках 80/12,5 мг, по данным исследования COSIMA (G. Bobrie, 2005). В этом исследовании снижение АД при домашнем мониторинге составило 13,0/9,5 мм рт. ст. на фоне приема ИРБ/ГХТ и 10,6/7,4 мм рт. ст. на фоне приема ВАЛ/ГХТ ($p=0,0094/0,0007$). Частота достижения целевого АД также была выше на фоне лечения ИРБ/ГХТ, чем ВАЛ/ГХТ, и составила 50,2 против 33,2% соответственно ($p=0,0003$). Комбинация ИРБ/ГХТ в дозировке 150/12,5 мг также была более эффективна, чем комбинация ЛОЗ/ГХТ 50/12,5 мг. Через 4 нед лечения по данным СМАД в группе ИРБ/ГХТ среднесуточное ДАД снизилось на 10,5 мм рт. ст., тогда как в группе ЛОЗ/ГХТ — на 6,1 мм рт. ст. ($p=0,001$).

При тяжелой и умеренной АГ, как правило, терапию начинают с назначения двух и более препаратов. В исследовании RAPIHD с тяжелой АГ (J.M. Neutel, 2006) было показано, что фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ позволяет достигнуть целевого ДАД у 47,2% пациентов, тогда как монотерапия ИРБ — только у 33,2% ($p=0,0005$). Нормализация как САД, так и ДАД была достигнута у 34,6% пациентов на фоне комбинированного лечения и у 19,2% — на фоне монотерапии ($p=0,0001$). Во второй части исследования RAPIHD у больных с умеренной АГ лечение с применением комбинации ИРБ/ГХТ было существенно более эффективно, чем монотерапия обоими препаратами по отдельности. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли 53,4% пациентов в группе ИРБ/ГХТ, 40,6% — в группе ИРБ ($p=0,0254$) и 20,2% — в группе ГХТ ($p<0,0001$) (J.M. Neutel, 2008). В этих двух исследованиях показано: фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ существенно снижает АД уже через 1 нед постоянного приема. Это может быть важно для предотвращения осложнений у больных с высокими цифрами АД, гипертензией, рефрактерной к лечению. Последующий анализ данных показал, что АД в большей степени снижается у больных с высоким риском развития осложнений, чем с низким (на 30,4/22,1 и 28,4/15,6 мм рт. ст. соответственно). С учетом возраста, пола, индекса массы тела, расы, наличия СД 2 типа, ИБС, уровня холестерина в крови комбинированное лечение оказалось эффективнее у лиц 65 лет и старше, чем у более молодых. Результаты этих двух исследований доказали, что комбинация ИРБ/ГХТ может быть стартовой в терапии больных с тяжелой АГ.

ИРБ обладает ренопротекторным действием, независимым от его гемодинамических влияний. Выявлено, что ИРБ вызывает вазодилатацию приводящих почечных артерий, без изменения скорости клубочковой фильтрации. Также на фоне применения ИРБ улучшается функция эндотелия и уменьшаются оксидативный стресс и процессы воспаления в почках. В модели на животных ИРБ нормализовал дефицит экспрессии подоцитарного нефрина (раннего маркера повреждения почек) — белка, обеспечивающего барьерную функцию при клубочковой фильтрации (F. Bonnet, 2009).

По данным исследования PRIME, ИРБ замедлял прогрессирование повреждения почек у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ. PRIME включало в себя два больших РКИ: IRMA 2 и IDNT (H.N. Parving, 2001; E.J. Lewis, 2001). Цель исследования IRMA 2 заключалась в том, чтобы сравнить влияние ИРБ 150 и 300 мг 1 раз в сутки и плацебо на прогрессирование нефропатии у больных с ранними проявлениями нарушения функции почек с микроальбуминурией и нормальным уровнем креатинина. В течение двух лет наблюдения первичной конечной точки (явной нефропатии) на фоне приема 300 мг ИРБ достигло достоверно меньшее количество больных, чем в группе плацебо (соотношение рисков 0,3; 95% доверительный интервал, ДИ 0,14–0,61; $p<0,001$). Прием 150 мг ИРБ существенно уменьшал количество белка в моче, однако не влиял на конечную точку. Эффект ИРБ на микроальбуминурию частично зависел от снижения АД.

В исследовании IDNT оценивали эффективность ИРБ у 1715 пациентов с гипертонической болезнью и СД 2 типа с установленной нефропатией, большим количеством белка в моче (>900 мг/сут) и повышенным уровнем креатинина. По данным этого исследования, относительный риск (ОР) достижения составной первичной конечной точки (удвоение исходного уровня сывороточного креатинина, развитие конечной стадии почечной недостаточности или смерть от любой причины) был значительно ниже на фоне приема 300 мг ИРБ 1 раз в сутки, чем при приеме плацебо (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; $p=0,02$) или при приеме амлодипина 10 мг 1 раз в сутки (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,93; $p=0,006$). При последующем анализе данных IDNT было показано, что снижение САД предотвращало прогрессирование почечной недостаточности. При снижении САД до 120 мм рт. ст. наблюдалось даже улучшение функции почек и выживаемости больных, независимо от исходной функции почек (M.A. Pohl, 2005). Ниже этого порога увеличивалась смертность от всех причин. В то же время в небольшом плацебо-контролируемом исследовании у нормотензивных лиц с СД и ранней стадией нефропатии ИРБ также уменьшал микроальбуминурию. Это доказывает самостоятельную ренопротекторную эффективность ИРБ, связанную не только со снижением АД.

Комбинация ИРБ/ГХТ также эффективно уменьшает микроальбуминурию у пациентов с АГ и СД 2 типа ($n=31\ 793$), что было показано в исследовании, проведенном в Германии (F. Strutz, 2005). В этом исследовании пациентов переводили с лечения другими антигипертензивными препаратами на ИРБ или комбинацию ИРБ/ГХТ. Терапевтическое действие оценивали через 3 мес. САД дополнительно снизилось на 2,5 мм рт. ст., ДАД — на 10,7 мм рт. ст. При этом было отмечено уменьшение альбуминурии в среднем на 27,7 мг/дл.

Хороший контроль АД был достигнут на фоне приема комбинации ИРБ/ГХТ в другом исследовании, проведенном в Германии и включавшем более 9 тыс. пациентов с АГ и СД 2 типа.

Через 6 мес лечения целевого уровня САД (<140 мм рт. ст.) достигли 63% пациентов, целевого ДАД (<90 мм рт. ст.) — 93% (R.E. Schmieder, 2005). В клиническом исследовании доказана эффективность комбинации ИРБ/ГХТ в лечении больных с плохо контролируемой АГ и ожирением или метаболическим синдромом (U. Kintscher, 2007).

Таким образом, комбинация ИРБ/ГХТ позволяет хорошо контролировать АД у большинства пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом.

Кардиопротекторное действие

Было установлено, что ИРБ 150–300 мг 1 раз в сутки вызывает значительно большую регрессию индекса массы миокарда левого желудочка, чем амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки и ателолол 50–100 мг 1 раз в сутки, несмотря на сходный контроль АД. Кроме того, по сравнению с ателололом ИРБ значительно уменьшал интервал QT и корректировал дисперсию интервала QT, что возможно способствует уменьшению риска развития аритмий (K. Malmqvist, 2002).

По данным IDNT, ИРБ уменьшал количество декомпенсаций СН (часть из которых потребовала госпитализации) в сравнении с плацебо (соотношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,52–1,0; $p=0,048$) или амлодипином (соотношение рисков 0,65; 96% ДИ 0,48–0,87; $p=0,004$) (T. Berl, 2003). По данным другого исследования, ИРБ (300 мг/д) не имел преимуществ по сравнению с плацебо у больных с СН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса $\geq 45\%$ по влиянию на комбинированную первичную точку — общую смертность и госпитализацию с сердечно-сосудистыми осложнениями (B.M. Massie, 2008).

Система РААС включена в процессы ремоделирования левого предсердия при фибрилляции предсердий (ФП). По некоторым данным, ИРБ оказывает положительное влияние на функцию сердца при ФП. Добавление ИРБ к амиодарону оказалось более эффективно для поддержания синусового ритма, чем монотерапия амиодароном у пациентов с персистирующей ФП после кардиоверсии (A.H. Madrid, 2002). Комбинация ИРБ/амиодарон удлиняла период времени между приступами ФП в большей степени, чем амиодарон отдельно. Сходные данные были получены в исследовании, проведенном в Китае у больных с ревматизмом после замены клапана и кардиоверсии (Q. Ji, 2010).



В РКИ ACTIVE-1 (S. Yusuf, 2009), в которое было включено 9016 пациентов с ФП из 41 страны, сравнивали влияние ИРБ на комбинированные конечные точки (сердечно-сосудистые осложнения, кардиальная смерть, госпитализация по поводу СН и т. п.) через 4 года лечения. Субанализ данных показал, что терапия ИРБ приводит к снижению на 13% комбинированной конечной точки (инсульт, транзиторная ишемическая атака и эмболия не в органы центральной нервной системы) в сравнении с плацебо (2,9 против 3,4% соответственно; $p=0,02$).

Безопасность и переносимость

Оба препарата, ИРБ и ГХТ, обычно хорошо переносятся. Комбинация этих лекарственных средств не увеличивает количество побочных реакций, что было продемонстрировано во многих РКИ. Так, в одном из исследований было показано, что фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ (использовали различные дозировки) не увеличивает количество побочных реакций в сравнении с плацебо или монотерапией ИРБ. Более того, на фоне фиксированной комбинации наблюдалось меньшее количество головных болей в сравнении с плацебо, побочные реакции не зависели от дозы препарата. Добавление ИРБ к ГХТ предотвращало развитие гипокалиемии и гиперурикемии, которые могут провоцироваться приемом ГХТ в режиме монотерапии (M. Kochar, 1999). По данным большинства исследований, фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ хорошо переносилась пациентами, большинство побочных реакций были легкими или средней тяжести и преходящими. По некоторым данным, только головокружение и гипотензия встречались чаще, чем на фоне плацебо (J.M. Neutel, 2005). Агрессивное лечение тяжелой гипертензии часто сопровождается такими побочными явлениями, как гипотензия, синкопальные состояния, гипокалиемия и головные боли. Однако стартовая терапия комбинацией ИРБ/ГХТ не увеличивала количество побочных реакций в сравнении с монотерапией ИРБ в исследованиях у больных с тяжелой и умеренной АГ (J.M. Neutel, 2008). Так, у пациентов с тяжелой АГ в одном из исследований не было ни одного синкопального состояния, а случаев гипотензии развилось менее 1% (J.M. Neutel, 2006). В другом исследовании увеличение количества головокружений наблюдали только у пациентов с умеренной АГ, у которых слишком быстро увеличивали дозу лекарств, несмотря на достижение целевого уровня АД (J.M. Neutel, 2008). Комбинация ИРБ/ГХТ так же хорошо переносилась, как комбинированное лечение ЛОЗ с ГХТ и ВАЛ с ГХТ (J.M. Neutel, 2005).

Профиль безопасности комбинации ИРБ/ГХТ сравним с профилем безопасности монотерапии ИРБ. Фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ лучше переносится, чем монотерапия ГХТ. Нет доказательств того, что количество побочных реакций увеличивается с увеличением дозы. Постепенное титрование доз фиксированной комбинации позволяет избежать головокружений и гипотензии.

Еще одно преимущество фиксированной комбинации ИРБ/ГХТ — это приверженность к лечению. Пациенты, принимающие одну таблетку вместо двух, дольше остаются на лечении, имеют более высокую приверженность к терапии, как было показано в нескольких исследованиях (Gerbino et al., 2004; Dickson et al., 2008). Для повышения приверженности к лечению имеет значение эффективное снижение АД при наименьшем количестве побочных реакций, которое наблюдается на фоне приема БРА.

Фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ доказала свою эффективность в контроле АД у пациентов с плохо контролируемым АД на фоне монотерапии, а также как инициальная терапия у пациентов с тяжелой и умеренной АГ, которым часто необходимо назначать несколько медикаментов для достижения целевого АД. Эта комбинация эффективна в лечении АГ у пациентов с СД 2 типа, метаболическим синдромом, ожирением. Антигипертензивное действие комбинации ИРБ/ГХТ не зависит от возраста пациента, расы или этнической принадлежности.

У пациентов с тяжелой или умеренной АГ на фоне применения этой комбинации наблюдается более быстрое снижение АД и чаще удается достигнуть целевых уровней АД, чем на фоне монотерапии ИРБ или ГХТ. Более быстрое достижение целевых уровней АД в большей степени предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Комбинация ИРБ/ГХТ так же хорошо переносится, как монотерапия ИРБ. На фоне комбинированного лечения ИРБ/ГХТ реже развиваются гипокалиемия и гиперурикемия, которые могут сопровождать монотерапию ГХТ. На сегодняшний день комбинации БРА с ГХТ (и комбинацию ИРБ/ГХТ в частности) можно рассматривать как препараты выбора, позволяющие индивидуализировать антигипертензивное лечение и повлиять на прогноз пациентов с тяжелой и плохо контролируемой АГ.

В настоящее время в распоряжении врача имеется фиксированная комбинация ИРБ/ГХТ украинского производства в виде препарата Ирбетан-Н («Киевский витаминный завод»). Препарат доступен в двух дозировках — 150/12,5 мг и 300/12,5 мг.

В 2015 г. опубликованы данные клинического исследования, проведенного на базе отделения симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», в котором оценивали терапевтическую эквивалентность по показателям эффективности украинского генерического комбинированного препарата Ирбетан-Н (300/12,5 мг) с лекарственным препаратом Коапровел (300/12,5 мг) производства компании Sanofi Winthrop Industri (Франция) в лечении больных с умеренной и тяжелой гипертензией. В исследовании приняли участие 90 пациентов с АГ 2–3 степени, средний возраст — 53,4±2,5 года. Эффективность оценивали через 28 дней постоянного приема фиксированной комбинации ИРБ/ГХТ 1 раз в сутки по степени снижения офисного САД не менее чем на 20 мм рт. ст., ДАД — не менее чем на 10 мм рт. ст. или достижения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.). Вторичными критериями эффективности были: снижение средних значений САД и ДАД за сутки, день и ночь по данным СМАД. Также оценивали переносимость лекарственных средств. По данным этого исследования, процент больных, у которых САД/ДАД снизилось более чем на 20/10 мм рт. ст., не отличался и составил 95,6% в группе Ирбетана-Н и 97,8% в группе Коапровеля. При этом на фоне лечения Ирбетаном-Н офисное САД снизилось в среднем на 36,3 мм рт. ст., ДАД — на 22,4 мм рт. ст. Схожее снижение АД было достигнуто и на фоне приема Коапровеля: на 40,2 и 25,8 мм рт. ст. соответственно (разница показателей между группами не достоверна). Целевого уровня АД достигли 84,4% пациентов 1-й группы и 88,9% пациентов 2-й группы ($p=ND$). В обеих группах наблюдалось достоверное эквивалентное снижение уровней среднесуточного, дневного и ночного АД по данным СМАД. Целевого среднесуточного АД (<130/80 мм рт. ст.) достигли 55,6% пациентов 1-й группы и 60,0% пациентов 2-й группы ($p=ND$). Снижение АД на фоне приема обоих препаратов сопровождалось достоверным уменьшением вариабельности АД. Оба препарата характеризовались низкой частотой возникновения побочных реакций (6,7% в группе Ирбетана-Н и 4,4% в группе Коапровеля), были метаболически нейтральными и одинаково хорошо переносились больными.

Одной из особенностей отечественного препарата Ирбетан-Н является скорость высвобождения ИРБ из таблетки. Она составляет 50% в первые 30 мин, тогда как у Коапровеля — 80%. Более медленное высвобождение лекарственного средства обуславливает плавный профиль изменения АД после приема препарата и позволяет избежать резкой гипотонии и связанных с ней синкопальных состояний на фоне лечения (патент № 81646, 2013 г.).

Таким образом, препарат Ирбетан-Н («Киевский витаминный завод») является качественным отечественным генерическим препаратом, который эффективно снижает АД, измеренное как в офисе, так и при СМАД, у пациентов с тяжелой и умеренной АГ. Антигипертензивное действие Ирбетана-Н достоверно не отличается от эффективности препарата Коапровел (Sanofi Winthrop Industrie, Франция) и характеризуется метаболической нейтральностью и хорошей переносимостью.