

4. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 7–12.
5. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 19–24.
6. Malacco E, Piazza S, Omboni S on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (3): 175–82.
7. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
8. Weber KT, Sun Y, Tuagi SC, Cleutjens JP. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279–92.
9. Weber KT, Sun Y, Dballa AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churcbill Ltd 1998; 37–44.
10. Gagnon C, Legault F, Gerald P et al. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.
11. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphhydryl and non-sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.
12. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1154.e1–8.
13. Borgbi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–584.
14. Borgbi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the Early Administration of Zofenopril on Onset and Progression of Congestive Heart Failure in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317–22.
15. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
16. Borgbi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study: Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152 (3): 470–7.
17. Borgbi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.
18. Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (5): 631–47.
19. Borgbi C, Ambrosioni E, Novo S et al. On behalf of the SMILE-4 Working Party. Comparison Between Zofenopril and Ramipril in Combination With Acetylsalicylic Acid in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Results of a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, European Study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; DOI: 10.1002/clc.22017.
20. Borgbi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a posthoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economics and Outcomes Research* 2013; 5: 317–25.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/Аменарини»

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: возможности на фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец

Кафедра факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме

В статье рассматриваются разные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертензии. Приведены взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и диуретика, описаны клинические ситуации, где ее использование является приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности и безопасности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом, в том числе при длительном применении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан, диуретики, гидрохлоротиазид.

The combination therapy in arterial hypertension: opportunities of the fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova, T.F.Guseva, O.V.Bondarets

Summary

The article deals with the various aspects of the combination therapy in arterial hypertension. We showed the complementary effects and benefits of the combination of angiotensin II receptor antagonists and diuretics; also we described clinical cases where this combination therapy is for priority use. In detail we analysed the literature data on the efficacy and safety of combination of irbesartan and hydrochlorothiazide, including long-term use.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, angiotensin II receptor antagonists, irbesartan, diuretics, hydrochlorothiazide.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

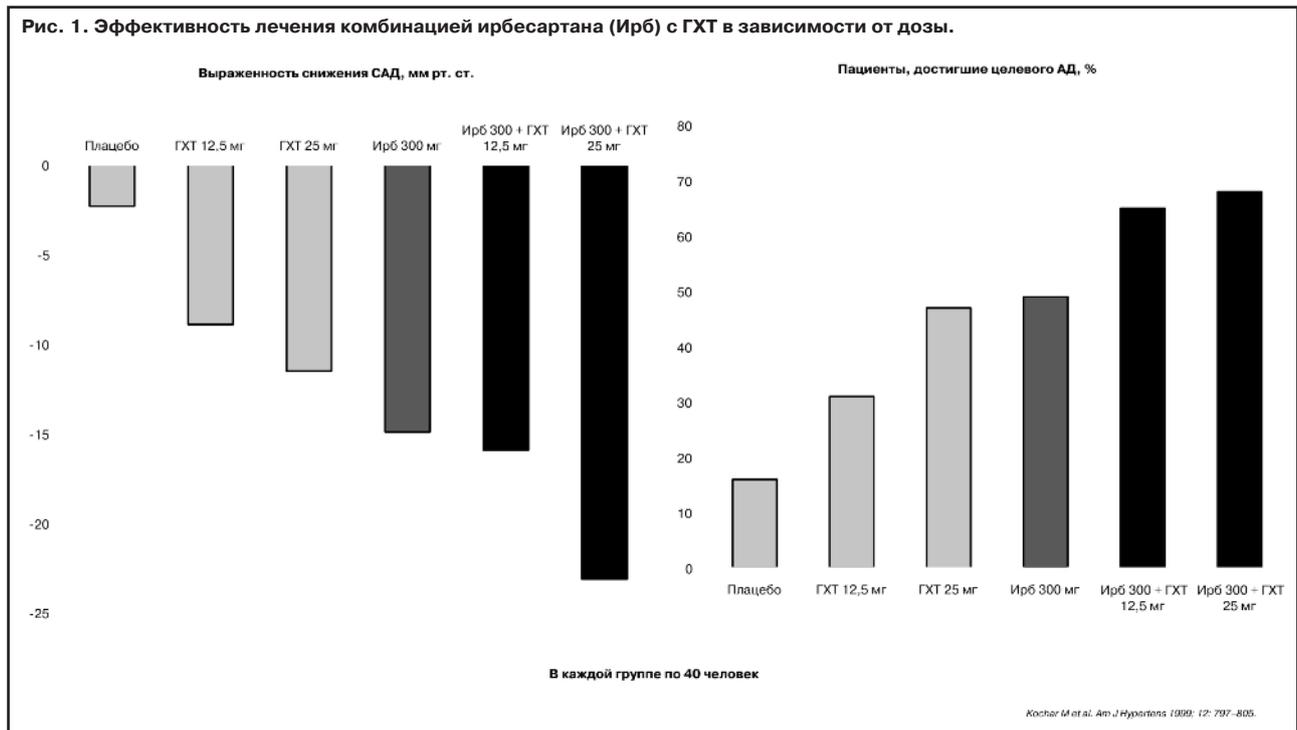
Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.

Тел.: (495) 303-93-07

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (рис. 1) [1]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском

сердечно-сосудистых осложнений, т.е. с наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, трех и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010) [1]. К преимуществам комбинированной терапии, в



том числе и на старте лечения, относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разным механизмом действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [1]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям АГП. Применение фиксированных комбинаций (ФК) АГП в 1 таблетке повышает приверженность больных лечению [1].

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. К рациональным относят и комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА) с диуретиками [1].

Среди пяти основных классов АГП БРА являются наиболее динамично развивающейся группой. Их отличительными чертами являются высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и церебропротективное) и низкая, практически сопоставимая с плацебо, частота побочных эффектов (включая максимальные разрешенные к применению дозы БРА) [1]. Известно, что самый эффективный способ блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – блокирование связи между АТ II и рецептором [2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов: один прямой и по меньшей мере два косвенных [2, 3]. Прямой механизм – это ослабление эффектов АТ II, опосредуемых через рецепторы 1-го типа. Это обуславливает уменьшение вазоконстрикции, секреции альдостерона, эндотелина-1, снижение повышенного давления в нейронах и др. Косвенные механизмы связаны со стимуляцией АТ₂ и АТ_x-рецепторов [2, 3].

Рациональность сочетания БРА с диуретиками полностью обоснована [2]. Антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении БРА. Совместное применение БРА и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность двух препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД.

Проведен метаанализ 43 исследований, в которых антигипертензивная эффективность БРА в виде монотерапии и в комбинации с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ) оценивали в сравнении с плацебо, другими группами АГП или проводили прямое сравнение между разными БРА [2]. В исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовали лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан, в общей сложности в этих исследованиях приняли участие 11 281 пациент. При монотерапии в начальной дозе 50, 80, 150 и 8 мг/сут соответственно для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана все эти БРА снижали АД примерно одинаково – на -10,4; -11,8/-8,2; -8,9 мм рт. ст. Сопоставимо было и число больных, достигших целевого уровня АД. При увеличении дозы препаратов в 2 раза все они продемонстрировали незначительное нарастание антигипертензивного эффекта и числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Однако при комбинации начальных доз БРА с ГХТ наблюдалось отчетливое нарастание антигипертензивной эффективности с увеличением числа пациентов, достигших целевого АД, до 70% [2].

У больных с низко- и норморениновой АГ эффективность БРА может быть недостаточной, добавление же диуретика помогает ее повысить. В результате эта комбинация (БРА + диуретик) эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [2].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность. Совместное применение БРА и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз АГП.

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [2]. Одновременное совместное применение БРА и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Также крайне важно, что совместное применение диуретиков и БРА позволяет пред-

Рис. 2. COSIMA. Сопоставление эффекта комбинированной терапии ирбесартаном/ГХТ или валсартаном/ГХТ на выраженность снижения АД по данным СМАД и клинического измерения АД.

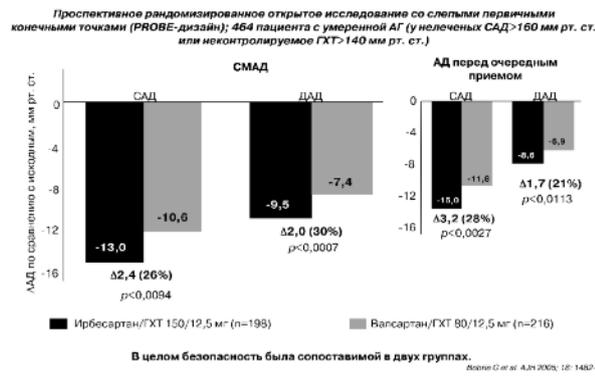


Рис. 3. Влияние комбинированной терапии ирбесартаном/ГХТ 150/12,5 мг на показатели СМАД.

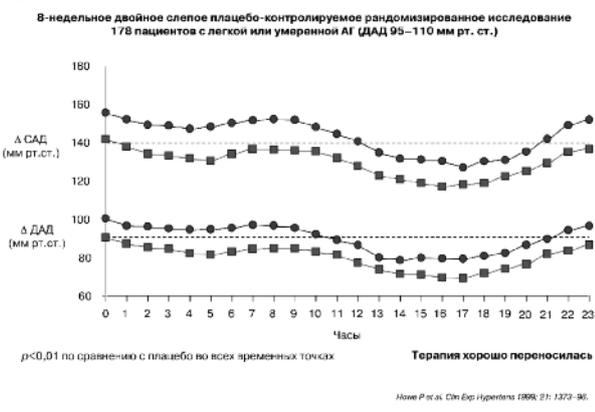
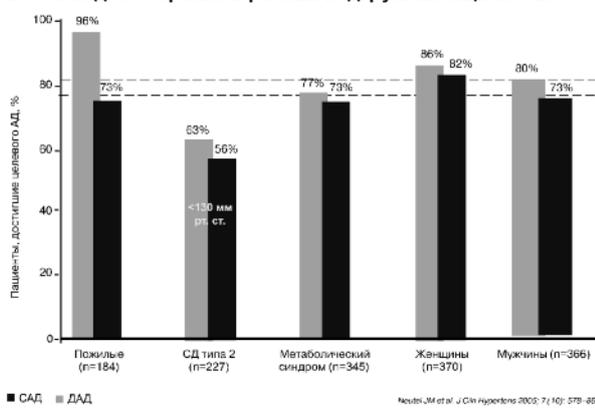


Рис. 4. INCLUSIVE: достижение целевых значений АД к 18-й неделе терапии в разных подгруппах пациентов.



отвратить отрицательное влияние диуретиков на углеводный обмен, на инсулинорезистентность [1, 2].

Следовательно, сочетание БРА с диуретиками, в том числе с ГХТ, является заведомо рациональной комбинацией, которая обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиками, но имеет лучший профиль переносимости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2010 г.) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. Комбинация БРА и антагонистов кальция имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний, включая следующие [1]:

- хроническая сердечная недостаточность;
- диабетическая и недиабетическая нефропатия;
- микроальбуминурия;
- гипертрофия миокарда левого желудочка;

- сахарный диабет;
- метаболический синдром;
- пожилой возраст;
- изолированная систолическая АГ;
- кашель при приеме ИАПФ.

Антигипертензивная терапия комбинацией БРА с диуретиком обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, что позволяет достичь целевого уровня АД у 80–90% пациентов [2]. В начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его примерно на 2–4-й неделе лечения, недооценка этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с ГХТ наблюдается к 12-й неделе лечения. Плавное снижение АД хорошо переносится пациентами, не вызывает симптомов гипотонии даже при значительном снижении АД. Выявленная эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с ГХТ несомненно способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [2].

В настоящее время в России зарегистрирована и широко применяется ФК Коапровель – сочетание ирбесартана с ГХТ. Эффективность и безопасность данной ФК хорошо известны. Так, М.Кочаг и соавт. [4] опубликовали результаты слепого плацебо-контролируемого исследования (4×4-факторного). Пациенты с исходным диастолическим АД (ДАД) 95–110 мм рт. ст. принимали 1 раз в день 1 из 16 разных двойных слепых ФК:

- ирбесартан (0, 37,5, 100 и 300 мг);
- ГХТ (0, 6,25, 12,5 и 25 мг).

Общий период наблюдения составил 8 нед. Конечная точка – изменение ДАД, измеренного в положении сидя, к 8-й неделе. Данное исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность Коапровеля, причем самой эффективной комбинацией являлся Коапровель 300/25 (см. рис. 1). Среднее снижение систолического АД (САД)/ДАД на терапии комбинацией ирбесартан 300 мг/ГХТ 25 мг составило -23,1/-14,4 мм рт. ст. При этом данная комбинация не показала большего количества побочных эффектов по сравнению с низкодозовой комбинацией или монотерапией ирбесартаном [4].

Поскольку в настоящее время в распоряжении врача имеется большой выбор ФК, в том числе ФК БРА+ГХТ, особый интерес представляют результаты сравнительных исследований Коапровеля с другими комбинациями. Так, целью исследования COSIMA (the COmparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the TreatMent of Mild-to-Moderate Hypertension) было сравнение антигипертензивной эффективности комбинированных форм ирбесартана 150 мг/ГХТ 12,5 мг и валсартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг [5]. В исследовании приняли участие 464 пациента с АГ (нелеченая АГ – САД > 160 мм рт. ст., неконтролируемая АГ – САД > 140 мм рт. ст.).

Дизайн исследования: 13 нед наблюдения, проспективное рандомизированное открытое, оценка первичной конечной точки (слепой метод); PROBE-дизайн. Первичной конечной точкой являлась разница в изменении среднего САД после 8 нед лечения. Антигипертензивная эффективность комбинации ирбесартан/ГХТ была достоверно большей по сравнению с комбинацией валсартан/ГХТ как по данным рутинного измерения АД, так и по результатам суточного мониторинга АД (СМАД); рис. 2. В дневные часы снижение АД на фоне лечения комбинацией ирбесартан/ГХТ было на 35 и 20% (для САД и ДАД соответственно) больше, чем на фоне терапии комбинацией валсартан/ГХТ. В ночные часы различия также были достоверными и составили 35 и 24% соответственно для САД и ДАД в пользу комбинации ирбесартан/ГХТ.

В этом исследовании также было доказано, что на Коапровеле (ирбесартан 150 мг/ГХТ 12,5 мг) больные достоверно чаще достигают целевых значений АД (51% по

данным офисного измерения АД и 52,9% при СМАД), чем на комбинации валсартан 80 мг/ГХТ 12,5 мг (41,9% по данным офисного измерения АД и всего 33,2% по СМАД). В целом безопасность в группах была сопоставимой [5].

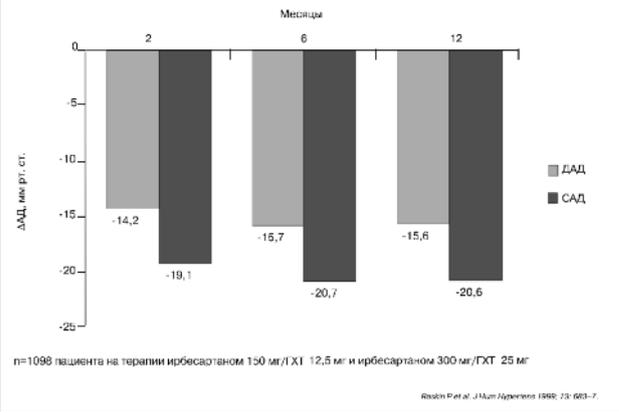
О высокой антигипертензивной эффективности Коапроделя 150/12,5 мг в течение суток по данным СМАД сообщают P. Howe и соавт. [6]: через 8 нед среднее дневное САД снизилось на 22,1 мм рт. ст., среднее дневное ДАД – на 13,5 мм рт. ст., среднее ночное САД – на 22,7 мм рт. ст. и среднее ночное ДАД – на 13,2 мм рт. ст., что достоверно отличало препарат от плацебо. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании принимали участие больные АГ с исходным уровнем ДАД 95–110 мм рт. ст. При этом Коапродель достоверно снижая АД в течение всех суток, не меняет нормальный циркадный ритм АД (рис. 3) [6].

A. Cossa и соавт. [7] оценивали эффект однократного приема другой дозировки Коапроделя (ирбесартан 300 мг + ГХТ 25 мг) на циркадный профиль АД при СМАД. Это было многоцентровое проспективное открытое исследование продолжительностью 12 нед. В него включали больных АГ с АД >140/90 мм рт. ст., неконтролируемым на предшествующей терапии, дизайн исследования предусматривал «отмывочный» период (1 нед). Среднее изменение 24-часового САД/ДАД от исходного к 12-й неделе составило -22,7/-13,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего дневного САД/ДАД – -24,4/-14,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ночного САД/ДАД – -20,9/-12,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Целевого АД по данным рутинного измерения (<140/90 мм рт. ст.) достигли 45,6% больных, а целевого среднего дневного АД по СМАД (<135/85 мм рт. ст.) – 70,2% (!) пациентов. Авторы делают вывод, что ФК ирбесартан/ГХТ 300/25 мг при приеме 1 раз в день продемонстрировала выраженный эффект в снижении 24-часового АД и имела хорошую переносимость [7].

Сходные цели имело и 22-недельное проспективное открытое исследование INCLUSIVE (The Irbesartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) blood pressure reductionS in DiVerse patient populations), в котором оценивали эффективность и безопасность терапии двух вариантов сочетания доз Коапроделя (ирбесартан/ГХТ 150/12,5 и 300/25 мг) у пациентов с неконтролируемой АГ на предшествующей антигипертензивной монотерапии [8]. В нем участвовали 844 пациента с неконтролируемой на монотерапии мягкой и умеренной АГ. До перевода на Коапродель 34% больных получали ИАПФ, 20% – БРА, 20% – антагонисты кальция, 14% – диуретики, 11% – β -адреноблокаторы. Дизайн исследования предусматривал титрацию дозы Коапроделя, в конечном итоге оценивали среднее изменение САД к 18-й неделе терапии. Уже на 10-й неделе лечения ирбесартаном/ГХТ отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД на 15,1 и ДАД – на 7,2 мм рт. ст., а на 18-й неделе оно составило -21,5 мм рт. ст. для САД и -10,4 мм рт. ст. – для ДАД ($p < 0,001$). При этом выявлен высокий процент достижения целевого АД в разных подгруппах пациентов с АГ – до 95% (рис. 4). Терапия Коапроделем хорошо переносилась [8].

Поскольку медикаментозное лечение АГ необходимо проводить неопределенно долго [1], очень важны результаты работы P. Raskin и соавт. [9] – открытого исследования оценки безопасности, переносимости и антигипертензивной эффективности ирбесартана/ГХТ при длительном применении (в монотерапии или с другими АПФ). Данное исследование являлось продолжением двух рандомизированных двойных слепых исследований с пациентами на монотерапии ирбесартаном, ГХТ, а также комбинации ирбесартан/ГХТ или плацебо. Если не достигали целевых цифр АД (<140/<90 мм рт. ст.), то титровали последовательно дозы ирбесартана/ГХТ в интервале от 2 до 4 нед до доз 150/12,5 и затем до 300/25 мг, при необходимости назначали дополнительную терапию (атенолол или нифедипин). Конечной точкой было среднее изменение САД и ДАД в положении сидя через 2, 6 и 12 мес. Результаты исследования свидетельствуют о достоверном снижении АД у пациентов с мягкой и уме-

Рис. 5. Достоверное снижение АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ и длительное сохранение эффекта на протяжении 12 мес.



ренной АГ и, главное, длительном сохранении эффекта (на протяжении 12 мес); рис. 5. К 12 мес терапии САД/ДАД (при измерении сидя) снизилось на 20,6/15,6 мм рт. ст. соответственно. На терапии ирбесартаном и ирбесартаном/ГХТ достигли целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) 65% пациентов через 2 мес, 75% – через 6 мес и 70% – через 12 мес. Достоверной разницы в переносимости ирбесартана/ГХТ и ирбесартана при длительном применении не было [9].

Очень важно подчеркнуть, что ирбесартан является наиболее изученным препаратом из группы БРА в плане нефропротективных свойств. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) с участием 1590 пациентов сравнивали эффективность применения ирбесартана (300 мг/сут), антагониста кальция амлодипина (10 мг/сут) и плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и поражением почек [10]. Длительность наблюдения составила в среднем 2,6 года. Частота развития осложнений при применении ирбесартана была на 20% ниже, чем в группе плацебо, и на 23% ниже, чем в группе амлодипина. При этом риск удвоения исходного уровня креатинина был ниже, чем в указанных группах соответственно на 33 и 37%, а риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) – на 23%. Особенно важно, что нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД [10].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с применением ирбесартана IRMA-2 (The Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) у 590 больных АГ и сахарным диабетом 2-го типа было зарегистрировано достоверное дозозависимое снижение частоты развития микроальбуминурии – независимого фактора риска развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений: в группе плацебо таких больных оказалось 14,9%, в группе ирбесартана (150 мг) – 9,7%, в группе ирбесартана (300 мг) – 5,2%. Снижение риска развития диабетической нефропатии также не зависело от антигипертензивного эффекта препарата [11].

Комбинация Коапродель в России представлена тремя вариантами сочетания доз (ирбесартан 150 мг/ГХТ 12,5 мг, ирбесартан 300 мг/ГХТ 12,5 мг, ирбесартан 300 мг/ГХТ 25 мг), что позволяет индивидуализировать лечение и назначать данный препарат широкому кругу пациентов. Учитывая высокую антигипертензивную эффективность данной комбинации, равномерный и длительный антигипертензивный эффект, плавное снижение АД и отличную переносимость, Коапродель может по праву рассматриваться как терапия 1-й линии у больных АГ высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить сердечно-сосудистую смертность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007; с. 86–94.
3. Кукес ВГ. Клиническая фармакология. Под ред. ВГ. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Kocbar M, Gutbrie R, Triscari J et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension et al. *Am J Hypertens* 1999; 12: 797–805.
5. Bobrie G, Delonca J, Moulin C et al for the COSIMA Investigators. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1482–8.
6. Howe P, Phillips P, Saini R, Kassler-Taub K. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Study Group. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1373–96.
7. Coca A, Calvo C, Sobrino J et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25: 2849–64.
8. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (10): 578–86.
9. Raskin P, Gutbrie R, Flack J et al. The long-term antihyper-tensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 683–7.
10. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Nephrol* 2005; 16: (10): 3027–37.
11. Persson F, Rossing P, Hovind P et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55: (12): 3550–5.

Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, Р.М.Линчак², М.М.Немировская³, М.В.Строкань¹, А.Э.Бабич¹

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

³ГБУЗ Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн Минздрава России, Краснодар

Резюме

Цель работы – фармакоэпидемиологический анализ структуры и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с гипертонической болезнью (ГБ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведен сравнительный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений диуретиков по данным амбулаторных карт за 2011–2014 гг. Проводилась выкопировка данных из амбулаторных карт поликлиник Краснодарского края методом сплошной выборки (421 пациент) с последующей оценкой соответствия современным рекомендательным документам.

Результаты. В сравнении с результатами региональных исследований прошлых лет существенно возросло использование торасемида у пациентов с ГБ, не осложненной хронической сердечной недостаточностью – ХСН (12%). Приоритетом среди диуретиков пользовались гидрохлоротиазид (24%) и индапамид (20%), спиронолактон (20%). Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или сартан в составе фиксированной комбинации с диуретиком рекомендован в 20% амбулаторных карт. Структура распределения диуретиков в группе ГБ, осложненной ХСН II–IV функционального класса, показала доминирование спиронолактона – 26%, гидрохлоротиазида – 15%, торасемида – 13%, индапамида – 7%; комбинацию спиронолактона и торасемида получали 14% пациентов, спиронолактона и гидрохлоротиазида – 6%, спиронолактона и фуросемида – 1%, в 4% амбулаторных карт регистрировалось назначение тройной комбинации монокомпонентных диуретиков.

Заключение. Не выявлено применения диуретиков в нерациональных комбинациях, вне показаний и при наличии противопоказаний. Назначение современных диуретиков с продолжительным действием и с меньшим риском побочных эффектов будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. При наличии показаний к использованию диуретика и препарата из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы необходимо активнее использовать фиксированные комбинации лекарственных средств. Анализ объема и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с ГБ в условиях реальной клинической практики показал соответствие современным национальным рекомендациям по лечению ГБ и ХСН.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фармакоэпидемиология.

Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting

AI.Ponomareva, O.G.Kompaniets, R.M.Linchak, M.M.Nemirovskaya, M.V.Strokan, A.E.Babich

Summary

The aim of the study is pharmacoepidemiological analysis of the structure and reason ability of diuretic therapy in patients with hypertensive disease (HD) in 'real-life' clinical practice settings.

Material and methods. We underwent the retrospective pharmacoepidemiological comparative analysis of the structure of diuretic therapy viewing outpatient cards from 2011 to 2014. We extracted data from outpatient cards in outpatient department of Краснодар Territory using continuous sampling method (421 patients) with the subsequent assessment in accordance with modern guidance materials.

Results. In comparison with the regional study historic results the administration of torsemide had significantly increased in patients with HD and noncomplicated chronic cardiac failure (12%). The priority drugs for the administration among diuretics were hydrochlorothiazide (24%) and indapamide (20%), spironolactone (20%). The ACE inhibitor or sartin using in fixed combination with diuretic was recommended in 20% of outpatient cards. Structure of diuretic distribution in group of patients with HD, associated with CHF (II-IV functional class) had showed the efficiency of spironolactone in 26%, of hydrochlorothiazide – 15%, torsemide – 13%, indapamide – 7%; the combination of spironolactone and torsemide was received by 14% of patients, the combination of spironolactone and hydrochlorothiazide – 6%, spironolactone and furosemide – 1%, in 4% of outpatient cards we noticed the triple combination of monocomponent diuretic.

Conclusion. We did not find unreasonable administration of diuretic therapy combination out of indication and in the presence of contradictions. The prescription of modern long-term diuretics associated with lower risk of side-effects developing will improve efficiency and safety of pharmacootherapy. It is very important to use fixed drugs combination in case of administration the diuretic and agents of renin angiotensin system inhibitors. The volume and prescription reason ability analysis of diuretic therapy in patients with HD in 'real-life' clinical practice settings has shown compliance with modern national guidance materials for the HD and CHF treatment.

Key words: pharmacoepidemiology, hypertension, diuretics, ACE inhibitors, chronic heart failure.