

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.2021>

# ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ИРБЕСАРТАН/ГИДРОХЛОРТИАЗИД В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.Н. Кожанова

Белорусский государственный медицинский университет  
kozhanovairina@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1-08:615.254.1

**Ключевые слова:** контроль артериального давления, целевое артериальное давление, комбинированная терапия, ирбесартан, гидрохлортиазид.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.Н. Кожанова. Фиксированная комбинация ирбесартан/гидрохлортиазид в лечении артериальной гипертензии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 2021–2031.

В Республике Беларусь почти треть населения имеет повышенный уровень артериального давления, и соответственно подвергаются высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на доступность антигипертензивных препаратов, более 40% пациентов, получающих антигипертензивную терапию, не достигают целевых значений АД и остаются в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф. Лекарственный препарат ирбесартан/гидрохлортиазид, включающий два действующих вещества в виде одной формы выпуска – таблетки, представляет собой сбалансированную на основе клинико-фармакологических свойств антигипертензивную комбинацию, одобренную Министерством здравоохранения Республики Беларусь для применения у пациентов по показанию: эссенциальная артериальная гипертензия. Эта комбинация с фиксированными дозами

предназначена для взрослых пациентов, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном или гидрохлортиазидом. Клиническая эффективность и безопасность данной комбинации была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, в том числе у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, метаболическим синдромом, ожирением. Применение комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид в виде одной таблетки приводит к более быстрому снижению артериального давления по сравнению с монотерапией ирбесартаном, позволяет большей части пациентов с гипертонией достичь целевого значения артериального давления, повышает приверженность к терапии. Таким образом, комбинация ирбесартан/гидрохлортиазид является ценным дополнением к арсеналу клиницистов для лечения артериальной гипертензии.

## FIXED-DOSE IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE COMBINATION IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Irina N. Kozhanova

Belarusian State Medical University

**Key words:** blood pressure control, target blood pressure, combination therapy, irbesartan, hydrochlorothiazide.

**FOR REFERENCES.** Irina N. Kozhanova. Fixed-dose irbesartan/hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 2021–2031.

Almost a third of the population of the Republic of Belarus suffers from elevated blood pressure which results in a high risk of cardiovascular disease developing. Despite the availability of numerous antihypertensive drugs, more than 40% of patients receiving antihypertensive therapy do not achieve target blood pressure levels and continue to be at an increased risk of cardiovascular events. A fixed combination drug irbesartan/hydrochlorothiazide, which includes two active ingredients in one dosage form of a tablet, is an antihypertensive combination balanced on the basis of clinical and pharmacological properties, which is approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus for use in patients when indicated in case of essential arterial hypertension.

This fixed-dose combination is intended for adult patients whose blood pressure is not adequately controlled by irbesartan or hydrochlorothiazide monotherapy. The clinical efficacy and safety of this combination was demonstrated in randomized clinical trials, including patients with a combination of hypertension and type 2 diabetes, metabolic syndrome, and obesity. The use of the fixed-dose combination of irbesartan/hydrochlorothiazide leads to a more rapid decrease in blood pressure compared to irbesartan monotherapy, allows the majority of patients with severe hypertension to achieve the target blood pressure, and increases drug compliance. Thus, the irbesartan/hydrochlorothiazide combination is a valuable addition to clinicians' armamentarium for the treatment of hypertension.

Согласно современному определению, артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического артериального давления (САД) выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) выше 90 мм рт. ст. [1]. Высокое артериальное давление достоверно увеличивает риск инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности и хронической болезни почек и является ведущей причиной сердечно-сосудистой и преждевременной смерти в мире [2]. Предотвращение и контроль АГ входят в стратегические приоритеты систем здравоохранения большинства стран мира. При этом реального контроля цифр АД удается достигнуть не у всех пациентов [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты, которые, невзирая на проводимую терапию, не достигают целевых значений АД, имеют высокий риск смерти как от сердечно-сосудистых, так и от любых причин. Мета-анализ 61 проспективного обсервационного исследования показал, что риск сердечно-сосудистой смерти напрямую зависит от цифр АД. У пациентов среднего и старшего возраста и снижение АД на 2 мм рт. ст. ассоциируется со снижением на 7% риска ишемической болезни сердца [4]. По данным исследований в пяти ведущих европейских странах уровень контроля АД в 2007 году составлял от 27% до 40%, а в США – 53% [6]. Исследование ALLHAT показало, что около 60% пациентов, достигших цифр АД ниже 140/90 мм рт. ст., получали два или больше антигипертензивных препаратов, и только 30% достигли целевого АД используя одно лекарственное средство (ЛС) [7]. Соответственно, достижение контроля АГ у как можно большего количества больных может снизить риски осложнений и смерти [5].

Проведенное в 2016 и 2020 в Республике Беларусь исследование STEPS [8] показало, что почти треть населения (30,8%), включая тех, кто принимает антигипертензивное лечение, имеет повышенный уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Доля населения с уровнем АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. резко увеличивается с возрастом от 6,5% среди 18–29-летних до 80,9% среди 60–69-летних. Доля лиц с уровнем АД  $\geq 160/100$  мм рт. ст. также увеличивается с возрастом от 1,3% среди 18–29-летних до 22,7% среди 60–69-летних. У 42,2% принимающих антигипертензивные препараты уровень АД не нормализован и составляет более 140/90 мм рт. ст., и только у 16,3% принимающих соответствующие лекарства уровень АД был под контролем (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст.; среди мужчин таких 11,8%, среди женщин – 20,9%). 10-летний риск развития болезни системы кровообращения (БСК)  $\geq 30\%$  или наличие БСК в процессе исследования были установлены у 18,2% населения без существенных

различий по полу (18,6% мужчин и 17,9% женщин). А поскольку уровень АД является одним из модифицируемых показателей для расчета 10-летнего риска БСК, наряду с уровнем общего холестерина, уровнем глюкозы и курением, контроль гипертензии позволит снизить данный риск.

В настоящее время ведущие международные и национальные документы по ведению пациентов с АГ рекомендуют раннее использование фиксированных комбинаций лекарственных средств (ФКЛС) [9, 1]. ФКЛС – фиксированная комбинация действующих веществ, фиксированная дозированная комбинация действующих веществ, содержащая два или более действующих вещества в одной лекарственной форме [11]. В случае антигипертензивных препаратов в одной форме выпуска (таблетка, капсула) содержится комбинация ЛС с разным механизмом действия, обладающих физиологическим и фармакологическим синергизмом в отношении снижения АД, подавляющих контррегуляторные механизмы повышения АД и позволяющих использовать меньшие дозы ЛС для достижения необходимого контроля гипертензии с уменьшением риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Уменьшение количества таблеток за счет использования фиксированных комбинаций увеличивает приверженность пациентов к терапии, что, в итоге, повышает вероятность достижения контроля АГ. Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения риска БСК являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК), и диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид и тиазидоподобные – индапамид и хлорталидон). Комбинированная фармакотерапия, предпочтительно ФКЛС, рекомендуется всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД менее 150/90 мм рт. ст., пациентов старше 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям ЛС: иАПФ/диуретик, БРА/диуретик, БРА/АК, иАПФ/АК, дигидропиридиновый АК/ББ, АК/диуретик, ББ/диуретик. На практике могут быть использованы и другие комбинации антигипертензивных ЛС при наличии индивидуальных показаний. К запрещенным комбинациям относится комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

Принципиальным моментом при выборе антигипертензивной терапии является поддержание контроля АД в течение 24 часов, что достигается использованием препаратов длительного действия, обеспечивающих

24-часовой контроль АД при приеме разовой суточной дозы, а также ослабляющих утреннее повышение АД [12]. Антигипертензивные ЛС длительного действия, принимаемые один раз в день, также смягчают эффект пропуска приема лекарств у пациентов с плохой приверженностью. Сам факт однократного приема в сутки увеличивает приверженность к терапии и соблюдение режима дозирования [13]. Таким образом, антигипертензивная терапия должна быть эффективной, с быстрым и агрессивным достижением целевого уровня АД, который поддерживается в течение 24-часового периода. Схемы лечения должны быть простыми, удобными и хорошо переносимыми, обеспечивая приверженности к лечению в долгосрочной перспективе.

ФКЛС, включающая представителей двух основных классов антигипертензивных ЛС – БРА и диуретиков: ирбесартан/гидрохлортиазид – является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, одобренным Министерством здравоохранения Республики Беларусь для применения у пациентов по показанию: эссенциальная артериальная гипертензия. Эта комбинация с фиксированными дозами предназначена для взрослых пациентов, у которых АД недостаточно контролируется при монотерапии ирбесартаном или гидрохлортиазидом [14]. ФКЛС доступна в трех формах выпуска для комбинации ирбесартан+гидрохлортиазид: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг + 12,5 мг; 300 мг + 12,5 мг; 300 мг + 25 мг.

Ирбесартан не требует метаболической активации для приобретения фармакологической активности. Это липофильное ЛС, что реализуется в большом объеме распределения в тканях (53–93 л), и соответственно, высокой тканевой активности [38]. Оно реализует свой механизм действия торможением активности РААС на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа для ангиотензина II.

К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках. Повреждающее воздействие ангиотензина II на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутрисосудового давления с последую-

щим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты ангиотензина II и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. Ангиотензин II воздействует главным образом на рецепторы 1-го и 2-го типов (AT1 и AT2). Большинство связанных с активацией РААС функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках обусловлено влиянием ангиотензина II на AT1-рецепторы. Эффекты стимуляции AT2-рецепторов противоположны эффектам стимуляции AT1-рецепторов. Так, воздействие ангиотензина II на AT2-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток. Одним из эффектов стимуляции AT2-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а, следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации. Таким образом, благоприятные фармакологические эффекты ирбесартана складываются из прямого блокирующего влияния на AT1-рецепторы и косвенного стимулирующего воздействия на AT2-рецепторы (рисунок) [15].

Тиазидный диуретик гидрохлортиазид нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в дистальных канальцах нефрона. Диуретическое действие гидрохлортиазида вызывает снижение объема плазмы, повышение активности ренина в плазме, увеличение секреции альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбонатов с мочой и снижением уровня калия в сыворотке [14]. Реализуя собственные клинические эффекты оба ЛС компенсируют взаимные нежелательные воздействия на организм пациента. Возможное повышение уровня ионов калия при воздействии БРА в плазме крови компенсируется применением диуретика. В то же время БРА способен смягчать потенциальные нежелательные метаболические эффекты диуретика [16, 17, 18].

Ирбесартан и гидрохлортиазид являются действующими веществами при приеме внутрь и не требуют биотрансформации для превращения в активную форму. После приема внутрь комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид абсолютная биодоступность ирбесартана составляет 60–80%, гидрохлортиазида – 50–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность активных веществ ФКЛС. После приема внутрь максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются через 1,5–2 часа для ирбесартана и 1–2,5 часа для гидрохлортиазида (таблица 1) [14].

Рисунок. Основные эффекты ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы

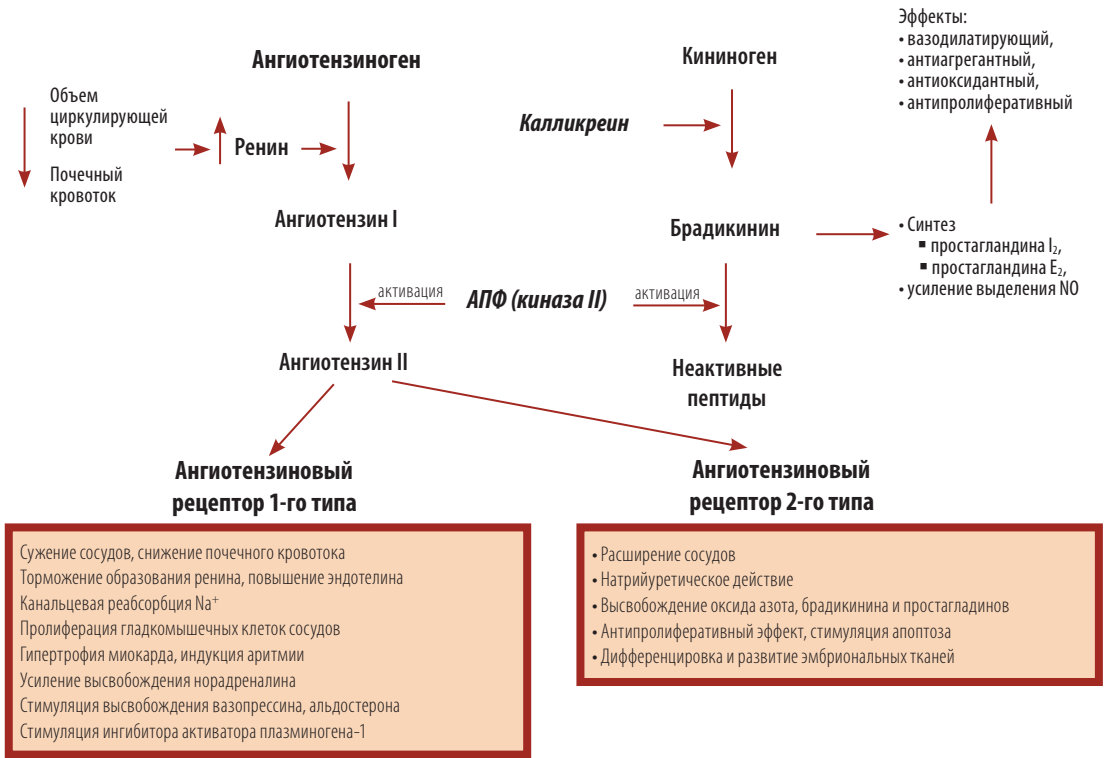


Figure. The main effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) on the renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems

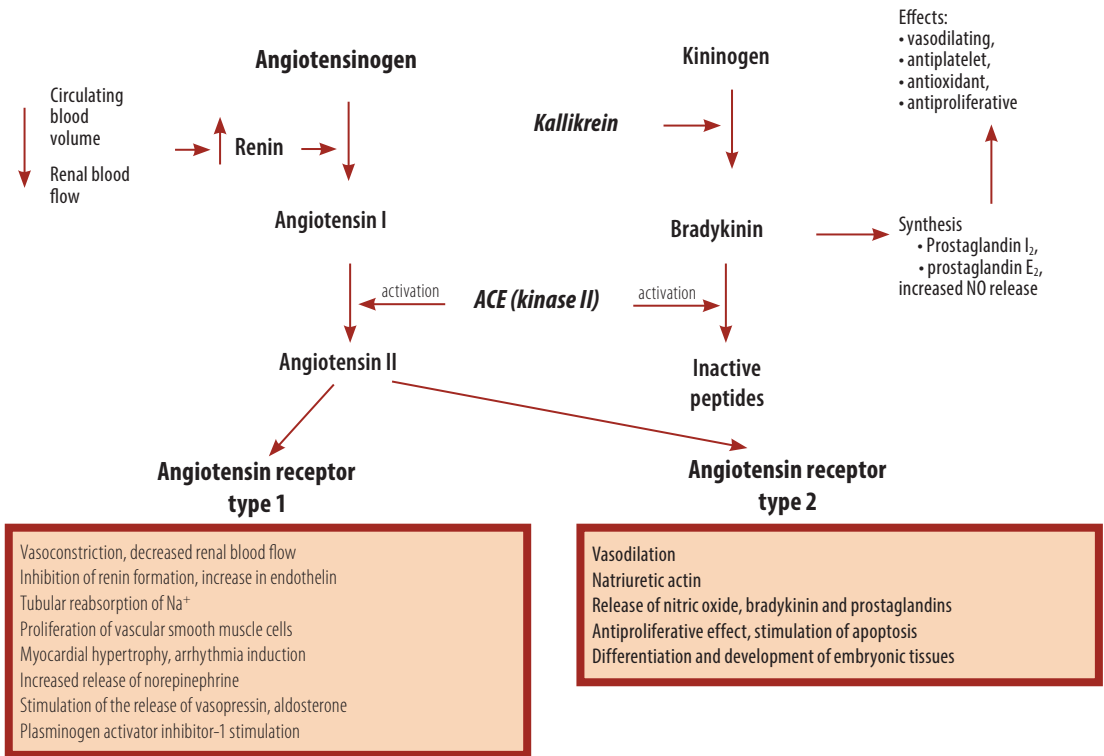


Таблица 1. Основные фармакокинетические характеристики комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид

Международное непатентованное наименование	Биодоступность, %	Биологическая активность	Время начала действия, часы	Пути выведения	Влияние пищи на биодоступность	Связь с белками плазмы, %	Кратность назначения, раз в сутки
Ирбесартан	60–80	Активное вещество	1,5–2	Преимущественно через желудочно-кишечный тракт	Не влияет	96	Однократно
Гидрохлортиазид	50–80	Активное вещество	1–2,5	Преимущественно почками	Не влияет	68	Однократно



International nonproprietary name	Bioavailability, %	Biological activity	Start time, hours	Excretion routes	Food influence on bioavailability	Binding with plasma proteins, %	Dosage frequency, times a day
Irbesartan	60–80	Active substance	1.5–2	Mainly through the gastrointestinal tract	No effect	96	Once
Hydrochlorothiazide	50–80	Active substance	1–2.5	Mainly by the kidneys	No effect	68	Once

Table 1. Main pharmacokinetic features of the irbesartan/hydrochlorothiazide combination

Фармакокинетика ирбесартана линейна и пропорциональна в диапазоне доз от 10 до 600 мг. Конечный период полувыведения ирбесартана составляет 11–15 часов. После начала режима дозирования 1 раз в сутки равновесная концентрация в плазме достигалась в течение 3 дней. Средний период полувыведения гидрохлортиазида из плазмы колеблется от 5 до 15 часов. У пожилых людей, у женщин коррекция дозы не требуется. Ирбесартан и его метаболиты выводятся через кишечник (с желчью) и почки. Гидрохлортиазид не метаболизируется и быстро выводится почками. У пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Ирбесартан не выводится из организма с помощью гемодиализа. Сообщалось, что у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин период полувыведения гидрохлортиазида увеличивался до 21 часа. Соответственно, из-за наличия в составе гидрохлортиазида КЛП ирбесартан/гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. У пациентов с нарушением функции почек,

у которых клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин, коррекция дозы не требуется.

У пациентов с циррозом легкой и средней степени тяжести показатели фармакокинетики ирбесартана существенно не изменяются. Исследования у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид не рекомендуется пациентам с тяжелым нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, в том числе в составе ФКЛС, следует применять с осторожностью, коррекция дозы не требуется.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. БРА II не следует принимать во время беременности. При выявлении беременности лечение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию. Поскольку информация о применении ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид во время грудного вскармливания отсутствует, в этот период КЛП принимать не рекомендуется (таблица 2).

Международное непатентованное наименование	Механизм действия	Фармакодинамические эффекты
Ирбесартан	Блокада ангиотензиновых рецепторов 1-го типа Косвенное стимулирующее воздействие на ангиотензиновые рецепторы 2-го типа	Нейрогуморальные: снижение уровня циркулирующих и тканевых гормонов РААС, секреции альдостерона, антидиуретического гормона, симпатической активации, гемодинамические: уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, увеличение сердечного выброса, снижение сопротивления почечных сосудов, улучшение почечного кровотока (в том числе препятствованию прогрессированию нефропатии при сахарном диабете), структурные: коррекция патологического ремоделирования левого желудочка, ангиопротективные свойства.
Гидрохлортиазид	Снижение реабсорбции $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ в начальной части дистальных канальцев почек Усиление выведения $\text{K}^+$ и $\text{Mg}^{2+}$ Снижение выведения $\text{Ca}^{2+}$ Оказывает слабое блокирующее действие на карбоангидразу Снижает экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.	Уменьшается объем циркулирующей жидкости, Увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Гипокалиемия. Снижение АД.

Таблица 2. Механизм действия и фармакодинамические эффекты комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид

International nonproprietary name	Mode of action	Pharmacodynamic effects
Irbesartan	Blockade of type 1 angiotensin receptors Indirect stimulating effect on type 2 angiotensin receptors	Neurohumoral: decrease in the levels of circulating and tissue RAAS hormones, aldosterone secretion, antidiuretic hormone, sympathetic activation; hemodynamic: decrease in pre- and after load on the myocardium, increase in cardiac output, decrease in renal vascular resistance, improved renal blood flow (including preventing the progression of nephropathy in diabetes mellitus); structural: correction of pathological remodeling of the left ventricle, angioprotective properties.
Hydrochlorothiazide	Decreased reabsorption of Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> in the initial part of the distal tubules of kidneys Increased excretion of K <sup>+</sup> and Mg <sup>2+</sup> Decreased Ca <sup>2+</sup> excretion Has a weak blocking effect on carbonic anhydrase Reduces the excretion of uric acid by the kidneys and increases its content in the blood.	The volume of circulating fluid decreases, the activity of renin and the content of aldosterone in the blood plasma increases. Hypokalemia. Decreased blood pressure.

Невзирая на то, что в настоящее время много внимания уделяется не только основным (снижение АД), но и плейотропным эффектам (влияние на эндотелиальную дисфункцию, экскрецию альбумина, метаболические эффекты, противодействию атеротромбогенезу и др.), основной суррогатной конечной точкой, которая используется при оценке эффективности ЛС остается АД [19, 20]. Клиническая эффективность комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид были продемонстрированы в слепом плацебо-контролируемом исследовании [21] с использованием матричного дизайна для изучения эффектов комбинаций различных доз ирбесартана (0; 37,5; 100 или 300 мг) плюс гидрохлортиазид (0; 6,25; 12,5 или 25 мг) на цифры АД. Снижение ДАД к 8 неделям варьировало от 3,5 мм рт. ст. для плацебо до 5,1–8,3 мм рт. ст. для монотерапии гидрохлортиазидом; от 7,1 до 10,2 мм рт. ст. для монотерапии ирбесартаном; 8,1 до 15,0 мм рт. ст. для комбинированной терапии, что четко указывает на синергический эффект добавления ирбесартана к гидрохлортиазиду и наоборот. Доля ответивших на терапию (достигших нормализации или снижения ДАД более чем на 10 мм рт.ст.) через 8 недель составила 80% в группе комбинированной терапии [21].

Долгосрочную безопасность, переносимость и эффективность комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид оценивали у 1098 пациентов с АГ. После завершения двух рандомизированных двойных слепых исследований в группах ирбесартана, гидрохлортиазид, комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид

или плацебо пациенты в течение 1 года в открытом режиме получали ирбесартан/гидрохлортиазид 75 мг/12,5 мг один раз в день. Если целевое АД (< 140/< 90 мм рт.ст.) не достигалось, дозу последовательно титровали с интервалом 2–4 недели до 150 мг/12,5 мг, затем до 300 мг/25 мг в сутки. Средние изменения минимального систолического/диастолического АД в положении сидя на 2, 6 и 12 месяце составили –19,1/–14,2 мм рт. ст. (n = 941), –20,7/–15,7 мм рт. ст. (n = 948) и –20,6/–15,6 мм рт. ст. (n = 898) соответственно. Со 2-го по 12-й месяцы уровень нормализации (при диастолическом АД < 90 мм рт. ст.) колебался в пределах 75–85%, а общий уровень ответа (нормализовался или снижение диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст.) колебался в пределах 81–91%, в то время как целевое АД было достигается у 65–75% пациентов. Сообщений о серьезных нежелательных явлениях, связанных с приемом исследуемого препарата, не поступало [22].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании 178 пациентов с ДАД в амбулаторном режиме > или = 85 мм рт. ст. и ДАД в положении сидя 95–110 мм рт. ст. получали ирбесартан гидрохлортиазид в дозе 75 мг/12,5 мг или 150 мг/12,5 мг один раз в день или плацебо в течение 8 недель для оценки снижения 24-часового амбулаторного и офисного АД. Также оценивались безопасность и переносимость всех схем лечения. Среднее снижение 24-часового амбулаторного АД и офисного АД для комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид было значительно выше по сравне-

нию с плацебо ( $p < 0,01$ ). У большего количества пациентов нормализация показателей наблюдалась при приеме ирбесартана/гидрохлортиазида (65–69%), чем при приеме плацебо (24%,  $p < 0,01$ ). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [23].

При оценке с помощью суточного мониторинга АД влияния комбинации ирбесартана/гидрохлортиазида 300 мг/25 мг один раз в сутки на циркадный профиль АД у пациентов с АГ было проведено 12-недельное проспективное исследование у 57 пациентов. Круглосуточный амбулаторный мониторинг АД проводился в конце периода отмыывания и в течение последней недели лечения. После лечения во всей группе из 57 пациентов наблюдалось достоверное снижение как клинических, так и средних амбулаторных значений АД (с 146,0 мм рт. ст. до 123,3 мм рт. ст.,  $p < 0,001$  за 24 ч. для САД; от 89,9 мм рт. ст. до 76,5 мм рт. ст.,  $p < 0,001$  для ДАД). Среднее снижение амбулаторного САД и ДАД на пике составило 25,2 мм рт. ст. и 14,7 мм рт. ст. соответственно, а на минимальном уровне – 22,3 мм рт. ст. и 12,3 мм рт. ст. Никаких метаболических изменений не наблюдалось, и ни один пациент не прекратил исследование из-за побочных эффектов, связанных с лечением. Циркадный профиль был сохранен, о чем свидетельствовали соотношения минимумов и пиков и значения индекса гладкости как для САД, так и для ДАД [24].

В многоцентровом проспективном открытом исследовании INCLUSIVE была определена эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ирбесартан/гидрохлортиазид у пациентов в возрасте 18 лет и старше с неконтролируемым САД 140–159 мм рт. ст. (130–159 мм рт. ст. при сахарном диабете 2 типа) после не менее 4 недель монотерапии антигипертензивными препаратами. Лечение было последовательным: плацебо (4–5 недель), гидрохлортиазид 12,5 мг (2 недели), ирбесартан/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг (8 недель) и ирбесартан/гидрохлортиазид 300 мг/25 мг (8 недель). Средний возраст включенных 844 пациентов составил 57,3 года; 52% составляли женщины. В целом, 77% (95% ДИ 74%–80%) пациентов достигли целевого уровня САД ( $< 140$  мм рт. ст.;  $< 130$  мм рт. ст. для сахарного диабета 2 типа); 83% (95% ДИ 80%–86%) достигли целевого уровня ДАД ( $< 90$  мм рт. ст.;  $< 80$  мм рт. ст. для сахарного диабета 2 типа); и 69% (95% ДИ 66%–72%) достигли двойной цели САД/ДАД. Лечение переносилось хорошо. Применение комбинации ирбесартана/гидрохлортиазида позволило достичь целевых показателей САД более чем у 75% пациентов [25].

Подгрупповые анализы данных, полученных в исследовании INCLUSIVE, подтвердили

эффективность режима лечения у пациентов с трудно контролируемой АГ. У пациентов, включенных в это исследование, 30% (254 человека) имели сахарный диабет (СД) 2 типа, 46% (386 человек) имели метаболический синдром (МС) и 21% ( $n = 177$ ) имели как МС, так и СД 2 типа. Анализ подгруппы пациентов с СД 2 типа показал, что среднее изменение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем для этой подгруппы составило  $-18,2/-8,7$  мм рт. ст. Это снижение было лишь немного меньше, чем для всей исследуемой популяции и было статистически значимым по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ). Кроме того, 56% пациентов с СД достигли целевого значения САД 130 мм рт. ст., 63% достигли целевого значения ДАД 80 мм рт. ст., а 40% достигли целевого значения САД и ДАД. Анализ данных подгруппы пациентов с МС выявил аналогичное снижение АД по сравнению с общей популяцией исследования (изменение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем  $-21,0/-10,4$  мм рт. ст.), и оба были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). В этой подгруппе 73% достигли цели снижения САД, 77% достигли цели снижения ДАД и 61% достигли цели снижения как САД, так и ДАД. Среди пациентов с МС и СД 2 типа 57% достигли цели снижения САД, 59% – цели снижения ДАД и 39% достигли цели снижения как САД, так и ДАД. Таким образом, было обнаружено, что КЛП ирбесартан/гидрохлортиазид достигает целевых показателей САД примерно у трех четвертей пациентов с МС и более чем у половины пациентов с СД 2 типа [26].

Учитывая данные об эффективности комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид, полученные в рандомизированных исследованиях, было проведено многоцентровое проспективное постмаркетинговое исследование длительностью 9 месяцев с участием 14 200 пациентов в возрасте 18 лет и старше с ранее неконтролируемой АГ. В данном исследовании назначение и ирбесартана в виде монотерапии и ирбесартана/гидрохлортиазида вызывало значительное снижение САД/ДАД. К истечению 9-месячного периода монотерапия ирбесартаном привела к снижению САД/ДАД на 26,8/13,3 мм рт. ст. Применение комбинации ирбесартана/гидрохлортиазида снизило САД/ДАД на 27,9/14,2 мм рт. ст. Нормализация АД была достигнута у 66% больных, получавших монотерапию, и у 79% больных, получавших ирбесартан/гидрохлортиазид. Примерно 65% пациентов, включенных в исследование, имели МС. Снижение САД/ДАД, достигнутое при монотерапии и комбинированной терапии в этой подгруппе пациентов, было сходным с таковым для всей исследуемой популяции (монотерапия ирбесартаном,

26,3/13,0 мм рт. ст.; ирбесартан/гидрохлортиазид: 27,5/14,1 мм рт. ст.). Снижение сердечно-сосудистых факторов риска также наблюдалось у пациентов с МС [27].

Оба ЛС, входящих в комбинацию хорошо сочетаются с другими антигипертензивными препаратами. В клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность в отношении влияния на кардиальные маркеры и диастолическую дисфункцию у пациентов с АГ добавления к комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид спиронолактона, фуросемида, амилорида (так называемая последовательная блокада нефрона) [33].

Комбинации различных антигипертензивных ЛС с гидрохлортиазидом широко представлены на фармацевтическом рынке, что требует прояснения вопроса о сопоставимости таких комбинаций по эффективности. Ряд опубликованных результатов клинических исследований позволяет сделать выводы о сопоставимости или преимуществах комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид. Рандомизированное исследование, включавшее 721 пациента с АГ и метаболическим синдромом, показало сопоставимость комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид и зофеноприл/гидрохлортиазид в отношении контроля АД и метаболических эффектов [34]. При изучении комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид по сравнению с комбинацией небиволол/гидрохлортиазид было установлено снижение в одинаковой степени САД и ДАД. В исследовании были обнаружены сходные изменения эндотелиальной функции между группами [35]. Сравнение комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид с комбинацией валсартан/гидрохлортиазид показало хорошую переносимость и сопоставимость параметров безопасности в обеих группах. Было отмечено, что контроля АД удалось добиться у большего числа пациентов с помощью ирбесартана/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг, чем валсартана/ гидрохлортиазид 80 мг/12,5 мг, независимо от возраста и пола [36]. Предметом следующего исследования было изучение распространяется ли более высокая антигипертензивная эффективность монотерапии ирбесартаном по сравнению с монотерапией лозартаном на соответствующие ФКЛС с гидрохлортиазидом у пациентов с легкой и умеренной гипертензией. Было установлено, что обе схемы лечения значительно снижали АД по сравнению с исходным уровнем. Значительная разница была отмечена в скорректированных средних изменениях по сравнению с исходным уровнем 24-часового амбулаторного ДАД при применении ирбесартана/гидрохлортиазид по сравнению с лозартаном/гидрохлортиазидом. Обе схемы хорошо переносились, существенных

различий в профиле нежелательных явлений не наблюдалось. Ирбесартан/гидрохлортиазид 150 мг/12,5 мг приводил к более значительному снижению амбулаторного АД, чем лозартан/гидрохлортиазид 50 мг/12,5 мг [37].

Результаты этих крупных многоцентровых исследований предоставляют доказательства преимуществ комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид в контроле АД как у пациентов с изолированной АГ, так и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, включая СД, МС и ожирение. Снижение цифр АД и достижение целей лечения АГ в дальнейшем реализуются в виде снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф [28]. Анализ данных 29 рандомизированных исследований, включающих 162 341 пациента, показал, что риск серьезных сердечно-сосудистых событий снижается при снижении цифр АД и максимальное снижение риска обеспечивается достижением целевых значений контроля АД.

Хорошо известно, что монотерапия гидрохлортиазидом и ирбесартаном хорошо переносится, а исследования показали, что комбинированное применение ирбесартана и гидрохлортиазид не увеличивает частоту нежелательных явлений. В 8-недельном исследовании, в котором пациенты получали фиксированные комбинации ирбесартана (0; 37,5; 100 или 300 мг) плюс гидрохлортиазид (0; 6,25; 12,5 или 25 мг), не было выявлено существенной разницы в вероятности часто возникающих нежелательных явлений между плацебо, монотерапией ирбесартаном или комбинированной терапией ирбесартан/гидрохлортиазид, при этом не наблюдалось никаких дозозависимых нежелательных явлений [21]. Кроме того, добавление ирбесартана к гидрохлортиазиду снижало риск гипокалиемии.

У пациентов с тяжелой (ДАД в положении сидя больше или равно 110 мм рт. ст.) [29] или умеренной АГ (САД в положении сидя 160–179 мм рт. ст., ДАД в положении сидя меньше 110 мм рт. ст.) [30] переносимость лечения ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид была сопоставима с монотерапией ирбесартаном. У пациентов с тяжелой АГ во время исследования не было зарегистрировано ни одного обморока, а частота развития гипотонии составляла < 1% [29].

Особенностью ФКЛС, связанной с наличием в составе гидрохлортиазид, является возможность развития немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) при увеличении кумулятивной дозы воздействия этого ЛС (кумулятивно  $\geq 50\,000$  мг). В качестве возможного механизма развития немеланомного рака кожи может выступать фотосенсиби-



лизирующее действие гидрохлортиазида. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно проверять состояние кожи на наличие появления поражений и незамедлительно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Пациентам следует рекомендовать возможные профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия использовать адекватную защиту, чтобы свести к минимуму риск развития рака кожи [14].

Таким образом, накопленные данные по безопасности комбинированной терапии с применением комбинации ирбесартан/гидрохлортиазид показывают, что эта антигипертензивная комбинация БРА/диуретик хорошо переносится пациентами с АГ. Большинство нежелательных явлений имеют легкую или умеренную интенсивность и являются обратимыми. Общая частота всех отдельных нежелательных явлений низкая. Частота нежелательных явлений при применении ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид аналогична таковой при монотерапии ирбесартаном, тогда как по сравнению с монотерапией гидрохлортиазидом ФКЛС переносится лучше. Это отражает тот факт, что гидрохлортиазид дозозависимо снижает уровень калия в сыворотке.

Общими противопоказаниями для применения препарата являются [14]:

- повышенная чувствительность к ирбесартану, гидрохлортиазиду (или другим производным сульфонамидов (гидрохлортиазид – производное сульфонида)) или любому из вспомогательных веществ;
- второй и третий триместры беременности;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия;
- тяжелое нарушение функции печени, билиарный цирроз, холестаг;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Фармакологические особенности современных антигипертензивных препаратов позволяют быстро и эффективно снизить АД

с поддержанием долгосрочного клинического действия. Это позволяет предотвращать серьезные сердечно-сосудистые события. Вместе с тем несоблюдение пациентами режима применений и рекомендованных дозировок ЛС часто препятствует достижению оптимального целевого уровня АД. Применение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид в виде одной формы выпуска дает важное преимущество, заключающееся в уменьшении количества таблеток, принимаемых пациентом, и, следовательно, можно ожидать улучшения приверженности к фармакотерапии по сравнению с использованием БРА и диуретика в виде отдельных таблеток. Преимущество комбинированной терапии в одной таблетке по сравнению с приемом лекарств в виде отдельных таблеток с точки зрения улучшения соблюдения режима лечения были четко продемонстрированы в клинических исследованиях. В ретроспективном исследовании сравнивали приверженность к терапии пациентов, получающих комбинацию эналаприл/гидрохлортиазид в виде одной таблетки или эналаприл с диуретиком в виде отдельных лекарственных препаратов, а также пациентов, получающих комбинацию лизиноприл/гидрохлортиазид или лизиноприл плюс диуретик в виде отдельных таблеток. Через 12 месяцев лечения доля пациентов, продолжающих лечение, была на 18,8% выше в группе ФКЛС лизиноприл/гидрохлортиазид по сравнению с применением отдельных форм лизиноприла и диуретика и на 21,7% выше в группе ФКЛС эналаприл/гидрохлортиазид по сравнению с отдельными формами эналаприла и диуретика ( $p < 0,05$ ) [31]. Еще в одном исследовании изучалась приверженность пациентов к терапии ФКЛС амлодипин/беназеприл по сравнению с применением иАПФ и АК в виде отдельных ЛП [32]. Результаты исследования показали, что доля пациентов, продолжающих получать терапию к 247 дню наблюдения, составила 87,9% для ФКЛС амлодипин/беназеприл по сравнению с 69,2% при назначении отдельных таблеток ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид является эффективным средством контроля АД у пациентов, которые не могут контролировать заболевание с помощью монотерапии. ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид хорошо переносится. Входящие в состав комбинации ЛС хорошо дополняют и балансируют эффекты друг друга. Снижения количества принимаемых таблеток в сутки путем использования ФКЛС повышает приверженность к терапии позволяя ЛС в полной мере реализовать их клинико-фармакологический потенциал. ФКЛС эффективна у пациентов с СД 2 типа, МС и у пожилых пациентов, а также у молодых пациентов,

и ответ одинаков, независимо от возраста и пола. У пациентов с АГ стартовое назначение ФКЛС ирбесартан/гидрохлортиазид обеспечивает быстрое и стойкое снижение АД. Использование ФКЛС ирбесартан/гидрохлор-

тиазид в клинической практике позволяет ожидать снижения вероятности развития у пациентов с АГ риска сердечно-сосудистых катастроф, увеличить продолжительность жизни и ее качество.

## REFERENCES

1. *Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Therapists*, 2022. 161 p.
2. Mills K., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Rev Nephrol*, 2020, vol. 16(4), pp. 223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 2021, vol. 398(10304), pp. 957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, vol. 360(9349), pp. 1903-1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
5. Zhou D., Xi B., Zhao M., Wang L., Veeranki S. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III linked mortality study. *Sci Rep*, 2018, vol. 8(1), pp. 9418. doi: 10.1038/s41598-018-27377-2.
6. Wang Y., Alexander G., Stafford R. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*, 2007, vol. 167(2), pp. 141-147. doi: 10.1001/archinte.167.2.141.
7. Cushman W., Ford C., Cutler J., et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*, 2002, vol. 4, pp. 393-404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
8. *STEPS: Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus, 2020*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (in Russian).
9. Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*, 2020, vol. 38(6), pp. 982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
10. *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults* [electronic resource]. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986> (accessed 24.10.2023).
11. *About the Guidelines for the preclinical and clinical development of combination drugs: Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission September 2, 2019 No. 25*. Moscow. (in Russian).
12. White W. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit*, 2001, vol. 6, pp. 63-72. doi: 10.1097/00126097-200104000-00001.
13. Hansson L. Why don't you do as I tell you? Compliance and antihypertensive regimens. *Int J Clin Pract*, 2002, vol. 56, pp. 191-196.
14. *Irbesartan + hydrochlorothiazide*. General characteristics of the drug. Agreed by the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 26, 2023 No. 110 (in Russian).
15. Bova A. The place of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice. *Medical news*, 2009, vol. 6, pp. 11-15. (in Russian).
16. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf 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, vol. 359, pp. 1004-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08090-X.
17. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a North of Sweden efficacy evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens*, 2003, vol. 21, pp. 1563-1574. doi: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76.
18. Chazova I.E., Ratova L.G. *Combination therapy of arterial hypertension*. M.: Media-Medika, 2007, pp. 86-94. (in Russian).
19. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Pleiotropic effects of various options for combination therapy for arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2009; 8(2). 33 - 38 p. (in Russian).
20. Bubnova M.G. Pleiotropic activity of antihypertensive drugs in atherothrombogenesis. Nebivolol: empowering and reducing limitations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2008, vol. 7(6), pp. 94-104. (in Russian).
21. Kochar M., Guthrie R., Triscari J., Kassler-Taub K., Reeves R. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 1999, vol. 12(8 Pt 1), pp. 797-805. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00053-9.
22. Raskin P., Guthrie R., Flack J., Reeves R., Saini R. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens*, 1999, vol. 13(10), pp. 683-687. doi: 10.1038/sj.jhh.1000888.
23. 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, vol. 21(8), pp. 1373-96. doi: 10.3109/10641969909070855.
24. Coca A., Calvo C., Sobrino J., Gómez E., López-Paz J., Sierra C., Bragulat E., de la Sierra A. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/ hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther*, 2003, vol. 25(11), pp. 2849-64. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80338-7.
25. Neutel J., Saunders E., Bakris G., Cushman W., Ferdinand K., Ofili E., Sowers J., Weber M. INCLUSIVE Investigators. 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 (Greenwich)*, 2005, vol. 7(10), pp. 578-586. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.04720.x.
26. Sowers J., Neutel J., Saunders E., et al. Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, vol. 8(7), pp. 470-480. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05486.x.
27. Schrader J., Bramlage P., Luders S., Thoenes M., Schirmer A., Paar D. BP goal achievement in patients with uncontrolled hypertension: results of the treat-to-target post-marketing survey with irbesartan. *Clin Drug Investig*, 2007, vol. 27(11), pp. 783-796. doi: 10.2165/00044011-200727110-00005.
28. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, vol. 362(9395), pp. 1527-1535. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3.
29. Neutel J., Franklin S., Oparil S., Bhaumik A., Ptaszynska A., Lapuerta P. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, vol. 8(12), pp. 850-857. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05676.x.
30. Neutel J., Franklin S., Lapuerta P., Bhaumik A., Ptaszynska A. A comparison of the efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy with irbesartan and HCTZ monotherapy in the treatment of moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 2008, vol. 22, pp. 266-274. doi: 10.1038/sj.jhh.1002293.
31. Deziel C. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*, 2000, vol. 9(9 Suppl), pp. 2-6.
32. Gerbino P., Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, vol. 64(12), pp. 1279-1283. doi: 10.2146/ajhp060434.

33. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail*, 2020, vol. 7(5), pp. 2561-2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.
34. Napoli C., Omboni S., Borghi C.; ZAMES (Zofenopril in Advanced MEtabolic Syndrome) Study Group. Fixed-dose combination of zofenopril plus hydrochlorothiazide vs. irbesartan plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients with established metabolic syndrome uncontrolled by previous monotherapy. The ZAMES study (Zofenopril in Advanced MEtabolic Syndrome). *J Hypertens*, 2016, vol. 34(11), pp. 2287-2297. doi: 10.1097/HJH.0000000000001079.
35. Vitale C., Marazzi G., Iellamo F., Spoletini I., Dall'Armi V., Fini M., Volterrani M. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int J Cardiol*, 2012, vol. 155(2), pp. 279-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.099.
36. Asmar R., Oparil S. Comparison of the antihypertensive efficacy of irbesartan/HCTZ and valsartan/HCTZ combination therapy: impact of age and gender. *Clin Exp Hypertens*, 2010, vol. 32(8), pp. 499-503. doi: 10.3109/10641963.2010.496509.
37. Neutel J.M., Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Int Med Res*, 2005, vol. 33(6), pp. 620-631. doi: 10.1177/147323000503300603.
38. Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Nephroprotection in a patient with diabetes mellitus and arterial hypertension: focus on irbesartan. *Medical News*, 2020, no. 7(310), pp. 47-52. (in Russian).

Поступила: 01.09.2023