

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БОЛЕЕ НИЗКИХ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Гиляревский С. Р.¹, Голшмид М. В.¹, Кузьмина И. М.²

В статье обсуждаются современные тенденции к изменению порогового и целевого уровня артериального давления (АД), а также особенности применения антигипертензивной терапии, которые обусловлены такими тенденциями. Обсуждается проблема увеличения риска развития острого повреждения почек при достижении более низких уровней АД и возможные подходы к ее решению. Рассматриваются доказательные данные о влиянии применения блокаторов рецепторов ангиотензина II на функцию почек. Приводятся данные, позволяющие предположить особую роль ирбесартана в профилактике прогрессирования дисфункции почек.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-90-96>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Голшмид М. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Кузьмина И. М. — к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 sgilarevsky@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ГХТЗ — гидрохлортиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИРТ — интенсивный режим терапии, МАУ — микроальбуминурия, НЯ — нежелательные явления, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СРТ — стандартный режим терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 21.11.2017
 Рецензия получена 22.11.2017
 Принята к публикации 25.11.2017

APPROACHES TO SELECTION OF ANTIHYPERTENSION DRUG WITHIN APPLIED LOWER TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS

Gilyarevsky S. R.¹, Golshmid M. V.¹, Kuzmina I. M.²

In the article, contemporary tendencies are discussed, of the shifts in targeted and threshold systemic blood pressure levels (BP), as the specifics of antihypertension therapy, which are induced by such tendencies. The issue discussed, on the risk increase for acute kidney injury while achieving target BP and possible approaches to its solution. Evidence data is shown on the angiotensin II receptor blockers influence on kidney function. The data presented, that makes it to suppose special role of irbesartan in prevention of kidney dysfunction prevention.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 90–96
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-90-96>

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, angiotensin II receptor blockers, irbesartan.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Moscow; ²N. V. Sklifosovsky SRI of Emergency Care, Moscow, Russia.

13 ноября 2017г в США были приняты новые рекомендации по тактике лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) [1], в соответствии с которыми диагноз АГ должен устанавливаться при артериальном давлении (АД) 130/80 мм рт.ст., а уровень АД от 120 до 129 мм рт.ст. считается повышенным. Это произошло ровно через 2 года после опубликования результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [2], которое стало главным основанием для сомнений в обоснованности принятых еще в 1993г целевых уровней АД менее 140/90 мм рт.ст. [3]. В связи с этим представляется обоснованным напомнить о некоторых клинически важных подробностях исследования SPRINT.

Опубликование в 2015г результатов исследования SPRINT [2] по сравнительной оценке эффективности интенсивного и стандартного режима применения

антигипертензивной терапии стало самым крупным событием доказательной кардиологии последних лет в области изучения подходов к лечению АГ. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у больных с высоким риском развития осложненных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в отсутствие сахарного диабета (СД), снижение систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений (НЯ) в группе интенсивного режима терапии (ИРТ).

Такие тяжелые НЯ, как артериальная гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое поврежде-

дение почек или острая почечная недостаточность чаще развивались в группе ИРТ по сравнению с группой стандартного режима терапии (СРТ), но не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте травматических падений или развития брадикардии. В целом частота развития НЯ, которые оценивали как возможно или определенно связанные с вмешательством, в группе ИРТ и группе СРТ развились у 4,7 и 2,5% больных, соответственно, (отношение риска 1,88; $p < 0,001$). Выраженность и характер различий по частоте развития НЯ в зависимости от применения определенной тактики лечения был сходным в подгруппе больных 75 лет и старше с таковыми в целом у больных, включенных в исследование. В группе ИРТ более частое применение тиазидного диуретика хлорталидона (в группе ИРТ и СРТ частота приема хлорталидона составляла 54,9 и 33,3%, соответственно) отмечалось статистически значимое увеличение числа больных, у которых развилась гипокалиемия. В целом в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ на 50% увеличивалась частота снижения концентрации калия в крови менее 3 ммоль/л (у 2,4 и 1,6% больных, соответственно; отношение риска (отношение риска 1,50; $p = 0,006$). Следует отметить, что большая часть больных (31,8% больных) в группе ИРТ применяли трехкомпонентную антигипертензивную терапию, наиболее часто амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и хлорталидон.

Очевидно, что цель исследования SPRINT не состояла в оценке эффективности применения определенных антигипертензивных средств. Несмотря на то, что почти у всех больных в качестве иАПФ, БРА и диуретика применялся лизиноприл, азилсартан и хлорталидон, нет оснований считать, что снижение АД именно за счет приема таких средств обуславливало полученные результаты. В связи с этим можно предполагать, что меньшее число НЯ могло быть в группе ИРТ в случае сочетанного применения некоторых других антигипертензивных препаратов по сравнению с используемыми в ходе выполнения исследования SPRINT.

При выборе препарата для снижения АД желательно выполнение 2 необходимых условий для обеспечения максимальной эффективности и безопасности препаратов: эффективное снижение АД и отсутствие существенного отрицательного влияния на органы-мишени, в первую очередь, на функцию почек. Действительно, результаты недавно выполненного систематического обзора и мета-анализа 123 исследований [4], в которые в целом были включены 613815 участников, свидетельствовали о том, что при снижении систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. снижается риск развития тяжелых осложнений ССЗ (ОР = 0,80 при 95% ДИ от 0,77 до 0,83), коронарной

болезни сердца (ОР = 0,83 при 95% от 0,78 до 0,88), инсульта (ОР = 0,73 при 95% ДИ от 0,68 до 0,77) и сердечной недостаточности (ОР = 0,72 при 95% ДИ от 0,67 до 0,78), а также риск смерти от любой причины на 13% (ОР = 0,87 при 95% ДИ от 0,84 до 0,91). Однако снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. не сопровождалось положительным влиянием на риск развития почечной недостаточности (ОР = 0,95 при 95% от 0,84 до 1,07).

Прежде чем перейти к обсуждению частных вопросов выбора антигипертензивных препаратов в условиях более выраженного снижения АД у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ, целесообразно коротко остановиться на современных проблемах оценки сравнительной эффективности антигипертензивных средств.

Современные подходы к оценке эффективности антигипертензивных средств

В настоящее время имеется много антигипертензивных средств, относящихся как к одному, так и к разным классам. В такой ситуации, очевидно, возникает проблема сравнения эффективности препаратов, так как от результатов такого сравнения во многом зависит их выбор в определенной клинической ситуации. По-видимому, при решении такой проблемы необходимы принять один из главных постулатов современной доказательной медицины: результаты сравнения эффективности препаратов могут считаться обоснованными только, если они были получены в ходе выполнения хорошо организованного рандомизированного клинического исследования (РКИ), причем достаточно крупного для обеспечения статистической мощности сравнения [5]. Кроме того, нельзя забывать, что доказательная медицина никогда не ответит точно на многие вопросы, которые продолжают задавать врачи. Мы вынуждены будем мириться с некоторой неопределенностью ответов на многие вопросы, по крайней мере до получения соответствующих результатов крупных РКИ. В таких случаях недобросовестные попытки создать видимость определенного ответа на вопрос могут вводить врачей в заблуждение. Не случайно в недавно опубликованной в *New England Journal Medicine* статье было высказано мнение о необходимости терпимого отношения к некоторой неопределенности медицинских знаний [6].

В частности, очевидно, что невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, что более эффективно для профилактики осложнений ССЗ: применение иАПФ или БРА. Так, результаты одного из недавно опубликованных мета-анализов РКИ (106 исследований, включавших в целом 254301 участника), свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния приема БРА по сравнению с плацебо (в отличие от приема иАПФ) на риск смерти и развития ИМ [7]. Однако при выполнении части мета-анализа,

включавшего РКИ, в которых было прямое сравнение препаратов, относящихся к таким классам, авторы не смогли установить преимущества иАПФ или БРА. Более того, применение БРА по сравнению с иАПФ сопровождалось статистически значимо меньшей частотой стойкого прекращения приема препаратов из-за развития побочных эффектов (ОР = 0,72 при 95% ДИ от 0,65 до 0,81).

В ходе выполнения мета-регрессионного анализа авторы попытались ответить на вопрос о причинах такого различия между результатами сравнения с плацебо иАПФ и БРА [7]. Оказалось, что эффективность применения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, по сравнению с плацебо зависела от риска развития осложнений ССЗ в группах плацебо. Если такой риск был высоким, терапия приводила к статистически значимому влиянию на прогноз, если невысоким, то различий по сравнению с плацебо по влиянию на риск развития осложнений установить не удавалось. Поскольку эффективность БРА начали изучать примерно на 10 лет позднее, чем иАПФ, в исследованиях БРА в группах плацебо (при более частом использовании стандартной терапии, включающей антиагреганты и статины) риск был меньше, чем в группах плацебо в 2 ранних исследованиях иАПФ (НОPE и EUROPA) [7].

Результаты анализа частоты применения препаратов, относящихся к определенному классу в ходе выполнения исследования SPRINT, подтверждают мнение о том, что врачи в клинической практике не делают различий между БРА и иАПФ при выборе терапии у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ [2]. Так, в группе интенсивного режима терапии иАПФ и БРА принимали 37 и 39,2% больных, соответственно, а в группе стандартного режима терапии — 28,2 и 27% больных, соответственно.

“Доказательная история” ирбесартана, подтверждающая защитное влияние на почки

Учитывая данные, полученные в ходе выполнения исследования SPRINT [2], а также результаты мета-анализа РКИ 123-х исследований [4], особое внимание вновь стали привлекать препараты, применение которых в ходе выполнения клинических исследований сопровождалось положительным влиянием на функцию почек. Очевидно, что одним из таких препаратов, относящихся к классу БРА, следует считать ирбесартан. Причем положительное влияние применения ирбесартана было подтверждено не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов.

Эффективность применения ирбесартана для профилактики прогрессирования хронической болезни почек была подтверждена в 2 РКИ: исследовании IRMA-2 (Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and

Microalbuminuria-2) и исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). В исследование IRMA-2 [8] включали больных с АГ и СД (от 30 до 70 лет, у которых имелась микроальбуминурия (МАУ) (скорость экскреции альбумина от 20 до 200 мкг/мин в 2 из 3 последовательно взятых в стерильных утренних порциях мочи) и концентрацией креатинина в крови не более 133 и 97 мкмоль/л для мужчин и женщин, соответственно. АГ диагностировали при повышении систолического АД 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД 85 мм рт.ст. Это было международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения достигала двух лет. Цель исследования IRMA-2 состояла в оценке эффективности применения БРА ирбесартана для отсрочки развития диабетической нефропатии или профилактики ее развития у больных с АГ и СД, у которых имелась МАУ; кроме того, предполагалось установить оптимальную дозу ирбесартана, применение которой оказывает максимальное защитное влияние на почки. В целом в исследование были включены 590 больных. В группе ирбесартана 300 мг, группе ирбесартана 150 мг и группе плацебо основной показатель частоты развития диабетической нефропатии (т.е. развитие устойчивой МАУ по данным анализа утренней порции мочи со скоростью экскреции альбумина более 200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% по сравнению с исходной) достигал 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, отношение риска 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; $p < 0,001$) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; $p = 0,08$) для двух групп ирбесартана по сравнению с плацебо, соответственно. Средний уровень АД в ходе выполнения исследования в группе плацебо, группе ирбесартана 150 мг и группе ирбесартана 300 мг составлял 144/83; 143/83 и 141/83 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,004$ для сравнения систолического АД и обеими группами приема ирбесартана в целом). Причем к концу исследования в группе плацебо по сравнению с группой ирбесартана 150 мг и группой ирбесартана 300 мг у меньшего числа больных кроме исследуемого препарата применяли антигипертензивные средства, относящиеся к другим классам (такие препараты принимали 56,2; 45,1 и 43,3 больных, соответственно). Частота тяжелых нежелательных явлений была статистически значимо меньше при использовании ирбесартана по сравнению с плацебо ($p = 0,02$). Таким образом, результаты свидетельствовали о том, что применение ирбесартана оказывает защитное влияние на почки, которое не зависело от его антигипертензивного действия.

В ходе выполнения международного многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого исследования IDNT [9] проверяли гипотезу о том, что применение БРА (ирбесартана) или антагониста кальция — АК (амлодипина) по сравне-

нию с приемом плацебо приведет к профилактике прогрессирования нефропатии, обусловленной СД 2 типа, за счет механизмов, обусловленных не только их гипотензивным действием, а также оценивали влияние терапии на общую смертность и частоту развития осложнений ССЗ. Все иАПФ, БРА и АК отменяли не менее чем за 10 дней до начала вводного периода, в течение которого уровень АД снижали за счет приема препаратов, относящихся к другим классам.

В исследование включались больные 30-70 лет с подтвержденным диагнозом СД 2 типа, АГ (повышение систолического АД >135 мм рт.ст. и/или диастолического АД >85 мм рт.ст. по данным измерения в положении сидя) и протеинурией, при которой скорость экскреции белка составляет не менее 900 мг/24 ч. Кроме того, для включения в исследование требовалась, чтобы концентрация креатинина в крови находилась в диапазоне от 88 до 265 мкмоль/л у женщин и от 106 до 265 мкмоль/л у мужчин.

После окончания вводного периода больных распределяли в группу приема ирбесартана с подбором дозы от 75 до 300 мг/сут., группу приема амлодипина с подбором дозы от 2,5 до 10 мг/сут. или группу плацебо. Желаемый уровень систолического АД 135 мм рт.ст. и менее или на 10 мм рт.ст. ниже уровня систолического АД, зарегистрированного в течение вводного периода, если он был более 145 мм рт.ст.; желаемый уровень диастолического АД составлял 85 мм рт.ст. и менее. Для достижения такого АД допускалось дополнительное применение антигипертензивных препаратов, не относящихся к классу иАПФ, БРА или АК. Эффектность вмешательства оценивали по основному комбинированному показателю частоты увеличения в 2 раза концентрации креатинина в крови по сравнению с исходной, частоты развития терминальной стадии заболевания почек (т.е. при наличии показаний для выполнения диализа, трансплантации почек или при повышении концентрации креатинина в крови не менее чем до 530 мкмоль/л) и общей смертности. Кроме того, оценивали дополнительный комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ; несмертельный ИМ; сердечная недостаточность, при которой требовалась госпитализация; стойкая неврологическая симптоматика, обусловленная инсультом; ампутация нижней конечности выше лодыжки.

В ходе выполнения исследования IDNT при средней продолжительности наблюдения 2,6 года, были получены следующие результаты. Средний уровень АД при первом после включения посещения исследовательского центра был статистически значимо выше (на 3,3 мм рт.ст.) в группе плацебо, чем в группах активного лечения ($p=0,001$), но между группой ирбесартана и группой амлодипина не было стати-

стически значимых различий по уровню АД. Прием ирбесартана по сравнению с применением плацебо и амлодипина приводил к снижению основного комбинированного показателя на 20 и 23%, соответственно, ($p=0,02$ и $0,006$, соответственно). Риск увеличения концентрации креатинина в крови в 2 раза по сравнению с исходной в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо и группой амлодипина был ниже на 33 и 37%, соответственно, ($p=0,003$ и $<0,001$, соответственно). В группе ирбесартана по сравнению с двумя другими группами отмечено снижение риска развития терминальной стадии заболевания почек на 23% ($p=0,07$ для сравнения с каждой из групп). Причем, такие отличия между группами не могли быть объяснены различиями в достигнутом уровне АД. Скорость увеличения концентрации креатинина в крови в группе ирбесартана по сравнению с группой плацебо и группой амлодипина была на 24 и 21% меньше, соответственно ($p=0,008$ и $0,02$, соответственно). Группы не различались по общей смертности или комбинированному показателю частоты развития осложнений ССЗ. Таким образом, прием БРА ирбесартана был эффективен для профилактики прогрессирования нефропатии, обусловленного СД 2 типа. Такое действие ирбесартана не зависело от его гипотензивного эффекта.

Такие данные об эффективности применения ирбесартана для замедления прогрессирования болезни почек представляются важными в связи с тем, что применение некоторых других БРА в ходе выполнения РКИ не сопровождалось положительным влиянием на функцию почек или прогноз. Например, в ходе выполнения исследования ONTARGET не удалось выявить преимущества приема телмисартана по сравнению с рамиприлом за исключением меньшей частоты развития кашля. Ни по влиянию на частоту развития гипертрофии миокарда ЛЖ, ни по влиянию на скорость снижения функции почек применение телмисартана либо не имело преимуществ, либо его применение сопровождалось менее благоприятным эффектом [10]. В ходе выполнения исследования нарушения функции почек (по данным сообщений из исследовательских центров) в группе телмисартана и группе плацебо отмечались у 10,4 и 8,1% больных, соответственно [11]. Более того, в ходе выполнения ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [12] прием олмесартана по сравнению с плацебо у больных с СД 2 типа сопровождался увеличением продолжительности периода до развития МАУ. Причем как в группе олмесартана, так и группе плацебо у большинства больных достигался желаемый уровень АД, соответствующий принятым стандартам. Однако при использовании олмесартана отмечалась более высокая частота развития смертельных осложнений ССЗ в подгруппе больных

с ранее диагностированной ишемической болезнью сердца. Несмотря то, что исследование ROADMAP не имело достаточной статистической мощности для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов, полученные результаты несомненно обращают на себя внимание.

Подтверждения эффективности применения ирбесартана у больных с артериальной гипертонией по данным крупного обсервационного исследования

По мнению экспертов, обоснованность применения определенных вмешательств повышается при совпадении результатов РКИ с результатами крупных обсервационных исследований, выполненных в условиях реальной практики [13]. В связи с этим следует отметить результаты крупного ретроспективного обсервационного исследования, которое было выполнено с целью оценить антигипертензивную эффективность монотерапии БРА и препаратами, относящимися к другим классам, эффективность комбинированной терапии, включавшей и не включавшей БРА, а также частоту продолжения применения такой терапии в реальной практике первичного звена здравоохранения Канады [14]. В ходе выполнения исследования предполагалась оценка частоты развития осложнений ССЗ при применении разной тактики антигипертензивной терапии. Исследование выполнялось с использованием базы данных SWO (South Western Ontario). В него были включены данные о более чем 170000 больных с АГ 18 лет и старше с уровнем систолического и/или диастолического АД более 140 и 90 мм рт.ст., соответственно, которые начали прием антигипертензивных препаратов в 2005г и продолжали их прием в течение 9 мес. и более. В исследование не включали больных с СД, а также больных с уровнем АД более 180/110 мм рт.ст. и вторичным характером АГ. Анализировали ежегодные результаты измерения АД. В ходе выполнения анализа сравнивали долю больных, у которых был достигнут целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) через 3, 6 и 9 мес. после начала моно- или комбинированной терапии, включающей или не включающей БРА, а также выполняли дополнительный анализ для оценки такого показателя при использовании моно- или комбинированной терапии, включающей ирбесартан или другие БРА.

Кроме того, оценивали частоту продолжения приема назначенной терапии через 1, 2, 3 и 4 года наблюдения. В ходе такого анализа сравнивали частоту продолжения приема назначенной антигипертензивной монотерапии БРА, иАПФ, ирбесартаном и лозартаном. Сравнивали также частоту продолжения терапии БРА и сочетанного приема иАПФ и гидрохлортиазида (ГХТЗ), ирбесартана и сочетанного приема лозартана и ГХТЗ, БРА в сочетании с диуретиком и иАПФ в сочетании с АК.

В целом 10120 больных начали монотерапию антигипертензивными препаратами и продолжали ее в течение не менее 9 мес. К европеоидной расе относились 90% больных. Средний возраст достигал 65 лет, 41% мужчины. Средняя масса тела составляла 81,3 кг, а средний исходный уровень АД достигал 149/84 мм рт.ст. Не отмечено статистически значимых различий между больными, применяющими антигипертензивные препараты, относящиеся к разным классам, по возрасту, полу и исходному уровню АД.

В ходе анализа данных о больных, которые принимали БРА, было установлено, что за счет монотерапии ирбесартаном, лозартаном, валсартаном и кандесартаном целевой уровень АД был достигнут у 38, 32, 19 и 25% больных, соответственно. Причем во всех случаях различия между группой ирбесартана и другими БРА по этому показателю были статистически значимыми ($p=0,01$; $0,001$ и $0,001$ для сравнения между применением ирбесартана и лозартана, валсартана и кандесартана, соответственно).

В целом комбинированная терапия применялась у 6160 больных и во всех случаях включала БРА или иАПФ. В момент начала терапии не отмечалось статистически значимых различий между группами применения комбинированной терапии, основанной на приеме БРА или иАПФ и группами применения комбинированной терапии, основанной на использовании диуретика, по исходному уровню систолического и диастолического АД. Частота достижения целевого уровня АД в группе двухкомпонентной антигипертензивной терапии, которая включала БРА, и группе такой терапии, в которую БРА не включался, достигала 39 и 31%, соответственно, ($p=0,004$). При анализе эффективности комбинированной терапии, содержащей ГХТЗ, было установлено более частое достижение целевого уровня АД при сочетании БРА с ГХТЗ по сравнению с сочетанным приемом иАПФ и ГХТЗ, БРА с АК и иАПФ с АК: частота достижения целевого уровня АД в таких случаях достигала 35, 30, 32 и 28%, соответственно, ($p=0,006$; $0,03$ и $0,001$, соответственно, для сравнения с сочетанным приемом БРА и ГХТЗ).

В целом, 3514 больных применяли двух- или трехкомпонентную антигипертензивную терапию, которая включала БРА. В момент начала терапии группы больных, применяющих такую терапию, статистически значимо не различались по уровню систолического и диастолического АД. При сравнении эффективности такой терапии с использованием разных БРА было установлено, что частота достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана составляла 48, 42, 42, и 41%, соответственно, ($p=0,001$ для всех сравнений с комбинированной терапией, содержащей ирбесартан).

Частота продолжения терапии в течение 4 лет при использовании комбинированной терапии в целом

была выше, чем при монотерапии. Такая частота не различалась статистически значимо для большинства сочетаний препаратов и достигала 96% при сочетании использовании БРА и диуретика и 82% при сочетанном приеме иАПФ и АК. В ходе выполнения анализа с учетом приема определенного БРА отмечалась статистически значимо более высокая частота продолжения сочетанного приема ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с сочетанным применением лозартана и ГХТЗ, которая достигала 96 и 73%, соответственно, ($p < 0,05$).

Результаты анализа, выполненного с учетом приема определенных БРА, свидетельствовали о том, что доля больных с развившимися осложнениями ССЗ в группе ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана достигала 3; 4,6; 5 и 5%, соответственно; причем такие различия достигали уровня статистической значимости ($p = 0,02$). При использовании двухкомпонентной терапии, включавшей ГХТЗ, применение в составе такой терапии ирбесартана по сравнению с лозартаном сопровождалось статистически значимо меньшей частотой развития осложнений ССЗ (7,3 и 10,5%, соответственно; $p < 0,01$).

Таким образом, в клинической практике частота достижения целевого уровня АД у больных с АГ была выше при применении БРА по сравнению с β -блокатором или диуретиком. Кроме того, прием БРА по сравнению с иАПФ или АК сопровождался меньшей частотой развития осложнений ССЗ.

Результаты исследования свидетельствовали не только о более высокой частоте достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана по сравнению с другими сартанами в виде монотерапии, но и о более высокой эффективности комбинированной терапии, если в состав такой терапии был включен ирбесартан. Данные, полученные в ходе исследования, указывают на то, что при использовании двух- и трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включавшей ирбесартан, частота достижения целевого уровня АД была статистически значимо выше, чем такая частота, отмеченная на фоне применения двух- или трехкомпонентной терапии, которая была основана на использовании лозартана, валсартана или кандесартана [15].

Результаты этого крупного обсервационного исследования подтверждают и данные, полученные при наблюдении в течение 2 лет за участниками исследования THIN (Health Improvement Network) [16], которые указывали на более выраженное снижение АД при использовании терапии, основанной на приеме ирбесартана по сравнению с другими БРА, независимо от того, применялся ли ирбесартан в виде монотерапии или в сочетании с ГХТЗ [17].

Сходные данные были получены и в ходе выполнения исследования COSIMA (Comparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using

Home Blood Pressure Monitoring in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension) по сравнительной оценке приема ирбесартана в сочетании с ГХТЗ и валсартана в сочетании с ГХТЗ в течение 8 нед. с использованием домашнего мониторинга АД у больных со слабовыраженной или умеренной АГ в отсутствие достаточной ответной реакции на приема ГХТЗ по 12,5 мг/сут. [18]. Результаты этого исследования свидетельствовали о статистически значимо более выраженном снижении систолического и диастолического АД при сочетанном приеме 150 мг ирбесартана и 12,5 мг ГХТЗ по сравнению с применением 80 мг валсартана и 12,5 мг ГХТЗ: снижение систолического АД при использовании такой терапии достигало 13 и 10,6 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,0094$ для сравнения между группами), а диастолического АД — 9,5 и 7,4 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,0007$ для сравнения между группами). Сходные данные были получены и в ходе выполнения другого исследования, включавшего больных со слабовыраженной или умеренной АГ [19]. Его результаты также свидетельствовали о более выраженном снижении диастолического АД, измеренного с помощью 24 ч АД мониторинга, при сочетанном применении ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с приемом лозартана в сочетании с ГХТЗ, которое достигало 10,5 и 6,1 мм рт.ст., соответственно, ($p = 0,001$ для сравнения между группами). В целом, результаты таких исследований позволяют предположить различия в антигипертензивной эффективности разных БРА, а также о необоснованности экстраполяции данных, полученных для одного БРА, в частности, ирбесартана, на другие препараты, относящиеся к этому классу.

Эффективность сочетанного применения ирбесартана в сочетании с амлодипином

После опубликования результатов 2 крупных РКИ ASCOT — BPLA (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial — blood pressure lowering arm) [20] и исследования ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension) [21] амлодипин у многих больных с артериальной гипертензией стал одним из необходимых компонентов антигипертензивной терапии.

В связи с этим, при оценке комбинированной терапии, включающей амлодипин и БРА, важно иметь сравнительные данные об антигипертензивном эффекте при сочетании амлодипина с определенными БРА. Целесообразно поэтому привести результаты исследования EXAMINER (Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients) [22]. В ходе выполнения этого исследования, включавшего 60 больных с АГ (средний возраст 75 ± 12 лет, индекс массы тела 25 ± 4 кг/м², которые принимали комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы валсартана 80 мг

и амлодипин 5 мг, рандомизированно распределяли в группу продолжения приема валсартана и амлодипина по 80 и 5 мг/сут., соответственно, (в виде препарата с постоянными дозами амлодипина и валсартана; группа амлодипин-валсартан) и группу приема ирбесартана 100 мг в сочетании с амлодипином 5 мг (в виде препарата с постоянными дозами амлодипина и ирбесартана; группа амлодипин-ирбесартан). Продолжительность наблюдения достигала 16 нед. Если через 8 нед. у больного не достигалось целевое АД дозу амлодипина увеличивали в 2 раза (до 10 мг/сут.). В группе продолжения приема амлодипина и валсартана (т.е. в группе амлодипин-валсартан) в ходе наблюдения не было отмечено дополнительного снижения систолического и/или диастолического АД, в то время как в группе амлодипин-ирбесартан отмечалось статистически значимое дополнительные снижение систолического и диастолического АД. Кроме того, в группе амлодипин-ирбесартан отмечались благоприятные изменения определенных лабораторных показателей, в частности, снижение концентрации в крови мочевой кислоты и триглицеридов.

Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065. [Epub ahead of print]
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83. DOI:10.1001/archinte.1993.00410020010002.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-2. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating Uncertainty — The Next Medical Revolution? *N Engl J Med* 2016; 375: 1713-5. DOI: 10.1056/NEJMp1606402.
- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 51-60. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8. DOI: 10.1056/NEJMoa011489.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- ONTARGET Study Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
- Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.
- Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2017; 377: 465-75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394.
- Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther* 2011; 33: 1190-203. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.08.008.
- Petrella RJ, Charki M. An analysis of the antihypertensive effectiveness of combination therapies containing ARBs versus ACE inhibitors. *Value in Health* 2009; Volume 12, Issue 7, Page A315. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)74548-4.
- Sharplin P, Chamberlain G, Beckham C, Wisniacki N. Antihypertensive effect of angiotensin receptor blockers vs. other classes of antihypertensives in UK primary care. Presented at American College of Cardiology; March 29–April 1, 2008; Chicago, IL.
- Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. An analysis of the antihypertensive effectiveness of ARBs vs. ACE inhibitors. *Value in Health* 2008; Volume 11, Issue 6, Page A384. DOI: 10.1016/S1098-3015(10)66312-7.
- Bobrie G., Delonca J, Moulin C, et al. 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. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.009.
- Neutel JM, 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; 33: 620-31. DOI: 10.1177/147323000503300603.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
- Motozato K, Miura S, Shiga Y, et al. Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clin Exp Hypertens* 2016; 38: 45-50. DOI: 10.3109/10641963.2015.1060982.

Таким образом, в ходе выполнения исследования EXAMINER, были подтверждены преимущества комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы ирбесартана и амлодипина, по сравнению с комбинированным препаратом, содержащим постоянные дозы валсартана и амлодипина как по антигипертензивному эффекту, так и по влиянию на определенные метаболические показатели [22].

Заключение

Таким образом, необходимость достижения более низких уровней АД для улучшения прогноза больных с АГ и высоким риском развития осложнений может быть основанием для выбора определенных антигипертензивных препаратов, которые не только эффективно снижают АД, но и имеют доказанные преимущества по влиянию на риск прогрессирования болезни почек. Ирбесартан среди таких препаратов занимает важное место, что в первую очередь определяется его положительной “доказательной историей”, подтверждающей эффективность его применения для замедления прогрессирования поражения почек.