

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Ко-Ирбесан — это препарат, содержащий антагонист рецепторов ангиотензина II, ирбесартан и тиазидный диуретик — гидрохлоротиазид. Объединение этих компонентов способствует возникновению дополнительного антигипертензивного эффекта, при котором АД снижается значительно, чем при применении каждого из действующих веществ отдельно.

Ирбесартан — это сильнодействующий, перорально активный антагонист рецепторов ангиотензина II (подтипа AT<sub>1</sub>) селективного действия. Он блокирует все действия ангиотензина II, которые обеспечивает рецептор AT<sub>1</sub>, независимо от источника или способа синтеза ангиотензина II. Селективный антагонизм рецепторов ангиотензина II (подтипа AT<sub>1</sub>) является причиной повышения уровня ренина и ангиотензина II в плазме крови, а также снижения концентрации альдостерона в плазме крови. Ирбесартан при применении в рекомендованных дозах у пациентов без риска возникновения электролитного дисбаланса существенным образом не влияет на уровень калия в плазме крови. Ирбесартан не подавляет АПФ-киназу II — фермент, который генерирует ангиотензин II, а также трансформирует брадикинин в неактивные метаболиты. Ирбесартан не требует метаболической активации.

Гидрохлоротиазид — это тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков не изучен в полном объеме. Тиазиды влияют на механизм повторного всасывания электролитов в почечных каналах, непосредственно усиливая выведение натрия и хлорида примерно в одинаковых количествах. За счет диуретического действия гидрохлоротиазида уменьшается объем плазмы крови, повышаются активность ренина плазмы и секреция альдостерона, вследствие чего увеличивается выведение калия и бикарбоната с мочой и снижается концентрация калия в плазме крови. Вероятно, из-за блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при одновременном применении ирбесартана отмечается тенденция к компенсации потери калия. При применении гидрохлоротиазида диурез начинается через 2 ч, а пиковый эффект возникает примерно через 4 ч, тогда как его действие длится около 6–12 ч.

Объединение гидрохлоротиазида и ирбесартана обуславливает дозозависимое дополнительное снижение АД в диапазоне терапевтических доз.

При применении 1 раз в сутки 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида происходит снижение среднего систолического/диастолического АД с корригированием данных по результатам приема плацебо к уровню 12,9/6,9 мм рт. ст. (через 24 ч после применения) у пациентов с АГ от легкой до средней степени. Пиковый эффект отмечается через 3–6 ч. При оценке АД путем амбулаторного мониторинга одновременное применение 150 мг ирбесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки демонстрировало последовательное снижение АД на протяжении 24 ч при среднем значении снижения систолического/диастолического АД на протяжении 24 ч до 15,8/10,0 мм рт. ст. без учета данных, полученных при применении плацебо. При определении путем амбулаторного мониторинга АД переход эффекта Ко-Ирбесана 150 мг/12,5 мг от минимального к максимальному значению составлял 100%. Эффекты от минимального до пикового значений составляли 68 и 76% соответственно. Эти эффекты на протяжении 24 ч отмечаются без чрезмерного снижения АД относительно максимального значения и представляют безопасное и эффективное снижение АД на протяжении применения одной суточной дозы.

У пациентов, у которых не достигается контроль АД при приеме только 25 мг самого гидрохлоротиазида, применение ирбесартана демонстрировало дополнительное среднее снижение систолического/диастолического АД без учета данных, полученных в результате применения плацебо, на уровне 11,1/7,2 мм рт. ст.

Эффект снижения АД при приеме ирбесартана в сочетании с гидрохлоротиазидом проявляется после приема первой дозы и длится на протяжении 1–2 нед, причем максимальный эффект

достигается через 6–8 нед. В ходе исследований доказано, что эффект от применения ирбесартана/гидрохлоротиазида длился больше года. Возобновления АГ при применении как ирбесартана, так и гидрохлоротиазида не отмечалось.

Влияние объединения ирбесартана и гидрохлоротиазида на уровень заболеваемости и смертности не изучалось. Данные эпидемиологических исследований показали, что при длительном лечении с применением гидрохлоротиазида снижался риск заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Реакция на применение препарата Ко-Ирбесан не зависит от возраста и пола. У пациентов негроидной расы с АГ ответ на монотерапию ирбесартаном был значительно меньшим, как и на другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. При применении ирбесартана и низкой дозы гидрохлоротиазида (например 12,5 мг/сут), антигипертензивный ответ у больных негроидной расы приближается к таковому пациентов других рас.

Эффективность и безопасность препарата Ко-Ирбесан при начальной терапии тяжелой формы АГ оценивалась в рамках мультицентрового рандомизированного двойного слепого активно контролируемого 8-недельного исследования по нескольким направлениям.

Типы и количество случаев побочных эффектов у пациентов, применявших комбинированное средство, о которых сообщалось, были сходны с профилем побочных действий у пациентов, получавших монотерапию. На протяжении 8-недельного периода лечения ни в одной группе участников не сообщалось о случаях потери сознания.

Фармакокинетика. Одновременное применение гидрохлоротиазида и ирбесартана не оказывает влияния на фармакокинетику каждого из компонентов препарата.

Ирбесартан и гидрохлоротиазид — это активные препараты, не нуждающиеся в биологическом преобразовании. После перорального применения препарата Ко-Ирбесан абсолютная пероральная биодоступность составляет 60–80 и 50–80% соответственно для ирбесартана и гидрохлоротиазида. Прием пищи не влияет на биодоступность Ко-Ирбесана.  $C_{\max}$  в плазме крови достигается через 1,5–2 ч после перорального приема для ирбесартана и через 1–2,5 ч — для гидрохлоротиазида.

Связывание ирбесартана с белками плазмы крови составляет около 96%, причем связывание с составляющими крови настолько низкое, что им можно пренебречь. Объем распределения ирбесартана — 53–93 л. Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови на 68% и объем его распределения составляет 0,83–1,14 л/кг массы тела.

Фармакокинетика ирбесартана линейна и пропорциональна дозированию в рамках диапазона 10–600 мг. Отмечалось увеличение всасывания препарата в дозах <600 мг; механизм невыяснен. Общее выделение из организма почками составляет соответственно 157–176 и 3,0–3,5 мл/мин.

Конечный  $T_{1/2}$  ирбесартана составляет 11–15 ч. Стабильные уровни концентрации в плазме крови достигаются на протяжении 3 дней после начала приема 1 дозы в сутки. Ограниченное накопление ирбесартана (<20%) отмечается в плазме крови после повторного приема суточной дозы. В рамках исследования более высокие уровни концентрации ирбесартана в плазме крови отмечали у пациентов женского пола с АГ. Однако различия между  $T_{1/2}$  и накоплением ирбесартана не выявлено. Для пациентов женского пола коррекции дозы не требуется. Значения AUC и  $C_{\max}$  для ирбесартана также были более высокие у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), чем у молодых пациентов (18–40 лет). Однако конечные значения  $T_{1/2}$  существенным образом не отличались. Для лиц пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Среднее значение  $T_{1/2}$  гидрохлоротиазида из плазмы крови составляет 5–15 ч.

После перорального или в/в применения  $^{14}\text{C}$  ирбесартана 80–85% радиоактивности плазмы крови, которая циркулирует, принадлежит неизмененному ирбесартану. Ирбесартан метаболизируется печенью благодаря соединению с глюкуронидами и окислению. Его основной метаболит — ирбесартана глюкуронид (около 6%). Исследования *in vitro* показывают, что ирбесартан прежде всего окисляется цитохромным ферментом P450 2C9; изофермент цитохром P450 3A4 оказывает

незначительное влияние, которым можно пренебречь. Ирбесартан и его метаболиты выделяются как печенью, так и почками. После перорального или в/в применения <sup>14</sup>C ирбесартана около 20% радиоактивного ирбесартана выводится с мочой, остальное — с калом. Менее 2% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, однако быстро выводится почками. Около 61% дозы принятой перорально, выделяется в неизменном виде на протяжении 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, однако не преодолевает ГЭБ, также выделяется в грудное молоко.

Почечная недостаточность: у пациентов с почечной недостаточностью или у тех, кто проходит гемодиализ, параметры фармакокинетики ирбесартана существенным образом не отличаются. Ирбесартан с помощью гемодиализа не выводится. Сообщалось, что у пациентов с клиренсом креатинина <20 мл/мин T<sub>1/2</sub> гидрохлоротиазида увеличивался до 21 ч.

Печеночная недостаточность: у пациентов с циррозом печени от легкой до средней степени параметры фармакокинетики ирбесартана существенным образом не отличались. Исследования с участием пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не проводились.

#### ПОКАЗАНИЯ:

лечение эссенциальной гипертензии.

Эта комбинация с фиксированной дозой показана взрослым, АД которых не контролируется при применении только ирбесартана или гидрохлоротиазида.

#### ПРИМЕНЕНИЕ:

Ко-Ирбесан применяют 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Может рекомендоваться титрование дозы отдельными составляющими (то есть ирбесартаном и гидрохлоротиазидом).

Возможен переход с монотерапии к фиксированной комбинации: назначают пациентам, АД которых не поддается контролю при применении только гидрохлоротиазида или ирбесартана в дозе 150 мг. Дозы, превышающие 300 мг ирбесартана/25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки, не рекомендуются.

При необходимости Ко-Ирбесан может применяться с другими антигипертензивными лекарственными средствами (см. раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

Пациенты с почечной недостаточностью: из-за наличия в составе Ко-Ирбесана гидрохлоротиазида не рекомендуется назначать этот препарат пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). У таких пациентов применяют преимущественно петлевые диуретики, а не тиазиды. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥30 мл/мин) коррекции дозы не требуется (см. разделы ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Пациенты с печеночной недостаточностью: Ко-Ирбесан не рекомендуется применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. У пациентов с печеночной недостаточностью тиазиды должны применяться с особой осторожностью. У больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекции дозы не требуется (см. раздел ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Лица пожилого возраста: у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

гиперчувствительность к активным веществам, любому из вспомогательных веществ или производным сульфонамидов; почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), стойкая форма гипокалиемии, гиперкальциемия, печеночная недостаточность тяжелой степени, цирроз печени и холестаз; период беременности (II и III триместр) и кормления грудью; детский возраст.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**

частота возникновения побочных эффектов: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), иногда ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (невозможно установить на основании имеющихся данных):

со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда — потеря сознания, снижение АД, тахикардия, отек, эритема; неизвестно — сердечная аритмия, постуральная гипотензия;

со стороны ЦНС: часто — головокружение; иногда — ортостатическое головокружение; неизвестно — головная боль, головокружение, парестезии, необдуманные действия, беспокойство;

со стороны психики: неизвестно — депрессия, нарушение сна;

со стороны органа слуха: неизвестно — шум в ушах;

со стороны органа зрения: неизвестно — временное помутнение зрения, ксантопсия;

со стороны дыхательной системы: неизвестно — кашель, осложнение дыхания (включая пневмонит и отек легких);

со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота; нечасто — диарея; неизвестно — диспепсия, дисгевзия, панкреатит, анорексия, диарея, запор, раздражения слизистой оболочки желудка, сиаладенит, потеря аппетита;

со стороны мочевыделительной системы: часто — нарушение мочеиспускания; неизвестно — нарушение функции почек, включая случаи почечной недостаточности у пациентов, относительно которых существует такой риск, интерстициальный нефрит;

со стороны опорно-двигательной системы: нечасто — отек конечностей; неизвестно — артралгия, миалгия, слабость, спазмы мышц;

метаболические нарушения: неизвестно — гиперкалиемия;

со стороны иммунной системы: неизвестно — реакции гиперчувствительности:

ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница;

со стороны гепатобилиарной системы: неизвестно — гепатит, нарушение функции печени, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха);

со стороны репродуктивной системы: нечасто — нарушение половой функции, изменение либидо;

со стороны системы крови: неизвестно — апластическая анемия, угнетение функции костного мозга, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения;

со стороны кожи: неизвестно — анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, некротический ангина (васкулит, кожный васкулит), кожные реакции, подобные красной волчанке, рецидив красной волчанки, реакции фоточувствительности, кожная сыпь, крапивница;

общие расстройства: часто — утомляемость; нечасто — боль в груди; неизвестно — лихорадка.

Лабораторные показатели: часто — повышение содержания азота мочевины крови, креатинина и креатинкиназы; нечасто — уменьшение содержания калия и натрия в плазме крови; неизвестно — нарушение электролитного баланса (включая гипокалиемию и гипонатриемию), гиперурикемия, глюкозурия, гипергликемия, повышение уровней ХС и ТГ.

Дозозависимые побочные эффекты гидрохлортиазида (в частности нарушение электролитного баланса) могут усиливаться при коррекции дозы гидрохлортиазида.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:**

пациенты с низким ОЦК: Ко-Ирбесан редко ассоциируется с симптоматическим снижением АД у пациентов с АГ без присутствия других факторов риска возникновения сниженного АД.

Симптоматическое снижение АД может возникать у пациентов, у которых вследствие интенсивной терапии диуретиками, ограниченного потребления соли с пищей, диареи или рвоты уменьшился

объем крови и/или содержание в ней натрия. Такие состояния должны устраняться до начала лечения Ко-Ирбесаном.

Стеноз почечных артерий — реноваскулярная гипертензия: в случае лечения двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерии одной функционирующей почки ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензин II существует риск возникновения тяжелой формы снижения АД и почечной недостаточности.

Почечная недостаточность и трансплантация почек: при применении Ко-Ирбесана у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически проводить мониторинг количества кальция, креатинина и мочевой кислоты в плазме крови.

Нет опыта применения препарата Ко-Ирбесан у пациентов, у которых недавно проведена трансплантация почки. Ко-Ирбесан не следует применять у пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). У больных с нарушением функции почек может возникнуть азотемия, ассоциированная с тиазидными диуретиками. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин). Однако у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин, но <60 мл/мин) эта комбинация с фиксированной дозой должна применяться с особой осторожностью.

Печеночная недостаточность: с осторожностью тиазиды следует применять у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения баланса жидкости и электролитного баланса могут ускорить наступление печеночной комы. Нет клинического опыта применения препарата у больных с печеночной недостаточностью.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: как и при применении других сосудорасширяющих средств, специальные меры осторожности должны применяться у лиц со стенозом аортального или митрального клапанов, обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный альдостеронизм: у пациентов с первичным альдостеронизмом, как правило, не возникает гипотензивного эффекта при применении средств, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему. Поэтому применение препарата не рекомендуется.

Влияние на обмен веществ и эндокринную систему: при терапии тиазидными диуретиками может нарушаться толерантность к глюкозе. Возникает потребность в коррекции дозы инсулина или гипогликемических препаратов у пациентов с диабетом. Во время терапии тиазидными диуретиками могут проявляться признаки сахарного диабета, находившегося на латентной стадии. Повышение уровней ХС и ТГ связывают с применением тиазидных диуретиков; однако при приеме препарата Ко-Ирбесан в дозе 12,5 мг сообщалось о минимальном эффекте или отсутствии такового.

У некоторых пациентов, которые получают терапию тиазидными диуретиками, возможно возникновение гиперурикемии или признаков подагры.

Нарушение электролитного баланса: у пациентов, принимающих диуретики, следует контролировать уровень электролитов в плазме крови.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение баланса жидкости или электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Симптомы характерны при нарушении баланса жидкости или электролитов в организме — сухость во рту, жажда, слабость, сонливость, беспокойство, боль или судороги мышц, мышечная слабость, снижение АД, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота). Хотя гипокалиемия и может развиваться при применении тиазидных диуретиков, сочетанная терапия с применением ирбесартана способна ослаблять гипокалиемию, возникающую при этом. Риску развития гипокалиемии в бóльшей степени подвержены больные циррозом печени или интенсивным диурезом, а также пациенты, которые перорально принимают ненадлежащие



количества электролитов, и те, кто параллельно проходят курс лечения кортикостероидами или АКГГ. И наоборот, гиперкалиемия может возникать из-за наличия ирбесартана в составе препарата Ко-Ирбесан, особенно при почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности, а также сахарном диабете. Рекомендуется осуществлять надлежащий мониторинг уровня калия в плазме крови пациентов, относительно которых существует такой риск. Сочетанно с препаратом Ко-Ирбесан с осторожностью следует применять калийсберегающие диуретики, дополнительные препараты калия или заменители солей, содержащих калий.

Свидетельств того, что ирбесартан может ослаблять или предотвращать возникновение гипонатриемии вследствие применения диуретиков, нет. Дефицит натрия хлорида возможен в легкой форме и, как правило, не нуждается в лечении.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой, а также вызывают временное и незначительное повышение уровня кальция в плазме крови при отсутствии известных расстройств кальциевого обмена. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о латентной стадии гиперпаратиреоза. Перед проведением анализов функции паращитовидной железы прием тиазидов необходимо прекратить.

Тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к возникновению гипомагниемии.

Литий: одновременное применение лития и Ко-Ирбесана не рекомендуется.

Антидопинговый контроль: гидрохлортиазид может дать положительный аналитический результат при проведении антидопингового контроля.

Общие меры осторожности: для пациентов, тонус сосудов и функция почек которых зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например у пациентов с застойной сердечной недостаточностью тяжелой степени или заболеванием почек на начальной стадии, включая стеноз почечных артерий), лечение с применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II связано с острой гипотензией, азотемией, олигурией или (редко) с острой почечной недостаточностью. Чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемическим сердечно-сосудистым заболеванием может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду могут возникать у пациентов, в анамнезе которых есть или отсутствуют аллергия или БА, однако с большей достоверностью они возникают у первых. Сообщалось об обострении или активизации системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

Сообщалось о реакциях фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков. При возникновении реакции фоточувствительности во время лечения его рекомендуется прекратить. Если необходимо повторное применение таких диуретиков, то рекомендуется защищать открытые участки тела от попадания солнечных лучей или искусственного излучения в спектре ультрафиолетовых лучей.

Лактоза: препарат содержит лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать это лекарственное средство.

Период беременности и кормления грудью. В период беременности применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано. В случае, если в продолжительной терапии с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II нет необходимости, пациенток, планирующих беременность, необходимо перевести на альтернативное лечение антигипертензивными препаратами, которые более безопасны для применения в период беременности. Если беременность диагностирована, следует немедленно прекратить применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и при необходимости начать альтернативную терапию.

На протяжении I триместра беременности применение антагонистов рецепторов ангиотензина II

не рекомендуется. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано на протяжении II и III триместра беременности.

При диагностировании беременности применение антагонистов рецепторов ангиотензина II необходимо немедленно прекратить и при необходимости начинать альтернативную терапию. Известно, что терапия с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II на протяжении II и III триместра оказывает токсическое действие на развитие плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка формирования костной ткани черепной коробки) и новорожденного (почечная недостаточность, сниженное АД, гиперкалиемия).

При необходимости применения антагонистов рецепторов ангиотензина II в II триместр беременности рекомендуется провести УЗИ функции почек и состояния черепной коробки плода. Детей, матери которых принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, необходимо тщательно обследовать относительно снижения АД.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и попадают в пуповинную кровь. Они могут снижать плацентарную перфузию, нарушать уровень электролитов у плода. Возможны и другие реакции, отмечаемые у взрослых. При применении тиазидов матерями сообщалось о случаях тромбоцитопении у новорожденных или желтухи у плода/новорожденного. Поскольку Ко-Ирбесан содержит гидрохлортиазид, не рекомендуется его применение на протяжении I триместра беременности. Перед запланированной беременностью должен осуществляться переход к альтернативному лечению.

Во время кормления грудью применение препарата Ко-Ирбесан противопоказано.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены, поэтому его не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Исследований влияния применения лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Исходя из фармакодинамических свойств Ко-Ирбесана, его влияние на эту способность маловероятно. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами необходимо учитывать, что во время лечения АГ может возникать сонливость или утомляемость.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

другие антигипертензивные препараты: антигипертензивный эффект препарата Ко-Ирбесан может усиливаться за счет сочетанного приема с другими антигипертензивными лекарственными средствами. Предыдущее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к уменьшению ОЦК и риску снижения АД.

Литий: сообщалось о временном повышении концентрации лития в плазме крови и токсичности во время одновременного применения лития и ингибиторов АПФ. Есть сообщения о случаях подобных эффектов при применении ирбесартана. Кроме того, тиазиды уменьшают выделение лития почками, поэтому при применении Ко-Ирбесана риск токсического действия лития может повышаться. Соответственно, сочетанное применение лития и Ко-Ирбесана не рекомендуется. В случае его необходимости рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови.

Препараты, которые выводят калий: эффект выведения калия с помощью гидрохлортиазида уменьшается благодаря свойству сохранения калия за счет ирбесартана. Однако есть предположения, что такое влияние может происходить за счет других препаратов, приводящих к потере калия и гипокалиемии (например других диуретиков, которые выводят калий, слабительных средств, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина G-натрия). И наоборот, исходя из опыта применения других препаратов, подавляющих функцию ренин-ангиотензиновой системы, одновременный прием диуретиков, которые не выводят калий, дополнительных калийсодержащих средств, а также заменителей солей или других препаратов, способных

повышать уровень калия в плазме крови (например гепарин натрия), может приводить к повышению уровня калия в плазме крови. Рекомендуется осуществлять надлежащий мониторинг уровня калия в плазме крови у пациентов, склонных к такому риску.

Препараты, подвергающиеся изменениям при нарушении уровня калия в плазме крови: рекомендуется осуществлять периодический мониторинг уровня калия в плазме крови при применении Ко-Ирбесана одновременно с препаратами, токсичность которых повышается при нарушении уровня калия в плазме крови (например гликозиды наперстянки, антиаритмические препараты).

НПВП: когда антагонисты ангиотензина II применяются одновременно с НПВП (селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой (>3 г/сут) и неселективными НПВП), может отмечаться уменьшение антигипертензивного эффекта.

Вследствие одновременного применения антагонистов ангиотензина II с НПВП, как и с ингибиторами АПФ, может возрасти риск ухудшения функции почек, включая возможность возникновения ОПН и повышения уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов, с предварительно неблагоприятным состоянием функции почек. Такое сочетанное применение следует проводить с осторожностью, особенно у лиц пожилого возраста. Пациенты должны употреблять необходимое количество жидкости. Следует проводить мониторинг функции почек после начала такой комбинированной терапии, а также периодически осуществлять его и в будущем.

Гидрохлоротиазид не нарушает фармакокинетику ирбесартана. Ирбесартан главным образом выводится цитохромом P450 2C9 и частично за счет глюкуронидации. Существенного фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось, при сочетанном применении ирбесартана с варфарином — препаратом, который метаболизируется цитохромом P450 2C9. Влияния таких индукторов цитохрома P450 2C9, как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не определено. Вследствие одновременного применения ирбесартана фармакокинетика дигоксина не изменялась.

При сочетанном применении с тиазидными диуретиками возможно взаимодействие с такими препаратами:

этиловый спирт — может возникнуть ортостатическая гипотензия;

антидиабетические препараты (средства, принимаемые перорально, и инсулины) — может потребоваться коррекция дозирования антидиабетического препарата.

Колестираминовые и колестиполовые смолы: при наличии анионных обменных смол нарушается всасывание гидрохлоротиазида.

Кортикостероиды, АКГГ: уменьшение объема электролитов, особенно может усиливаться гипокалиемия.

Гликозиды наперстянки: тиазид-индуцированная гипокалиемия или гипомагниемия способствует развитию сердечной аритмии, индуцированной гликозидами наперстянки.

НПВП: применение НПВП у некоторых пациентов уменьшает диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных диуретиков.

Прессорные амины (например норэпинефрин): действие прессорных аминов слабеет, но не настолько, чтобы исключать их применение.

Недеполяризующие миорелаксанты (например тубокурарин): действие недеполяризующих миорелаксантов может усиливаться гидрохлоротиазидом.

Препараты для лечения подагры: может возникнуть потребность в коррекции дозирования препаратов для лечения подагры, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в плазме крови, а также необходимо повышение дозирования пробенецида или сульфинпиразона. При общем применении тиазидных диуретиков может увеличиваться



количество случаев реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в плазме крови из-за уменьшения его выведения. При необходимости назначения дополнительных средств, содержащих кальций, или препаратов, не выводящих кальций (например терапия с применением витамина D), необходимо контролировать уровни кальция в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозирование кальция.

Другие формы взаимодействия: гипергликемический эффект блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов и диазоксида может усиливаться тиазидами. Антихолинергические средства (например атропин, бипериден) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного ряда путем снижения тонуса ЖКТ и скорости опорожнения желудка. Тиазиды могут повышать риск неблагоприятных эффектов, вызванных амантадином и уменьшать выделение почками цитотоксических препаратов (например циклофосамида, метотрексата), усиливать эффекты таковых относительно угнетения функции костного мозга.

#### ПЕРЕДОЗИРОВКА:

нет специальной информации о лечении при передозировке препаратом Ко-Ирбесан. Пациента необходимо тщательно обследовать, лечение — симптоматическое, поддерживающее.

Лечение: зависит от периода, прошедшего с момента применения препарата, и тяжести симптомов. Необходимо вызвать рвоту и/или промыть желудок, принять активированный уголь.

Необходим частый контроль уровня электролитов и креатинина в плазме крови. При возникновении артериальной гипотензии пациента необходимо привести в горизонтальное положение, применить у него солевые р-ры, провести увеличение объема жидкости в организме. Наиболее частые симптомы передозировки ирбесартаном: артериальная гипотензия и тахикардия, возможна брадикардия.

Передозировка гидрохлортиазидом связана с выведением электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией, гипонатриемией) и обезвоживанием вследствие интенсивного диуреза.

Симптомы передозировки: тошнота, рвота, сонливость. Гипокалиемия приводит к спазмам мышц и/или усилению сердечной аритмии при одновременном применении гликозидов наперстянки или противоаритмических препаратов.

Гемодиализ неэффективен.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

при температуре ниже 25 °C