

И.В. Давыдова, к.м.н., кафедра кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Выбор диуретика для лечения АГ: в фокусе индапамид

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности [1, 2].

Современные международные и национальные стандарты лечения больных АГ подчеркивают важность достижения целевых уровней артериального давления (АД) [1-4]. Наряду с ИАПФ, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и сартанами диуретики являются препаратами первого ряда для эффективного снижения и контроля АД у больных АГ [1-4]. Врачи Украины довольно часто используют диуретики для лечения пациентов с АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Данный обзор литературы посвящен проблеме выбора диуретика для лечения больных АГ.

В соответствии с европейскими и украинскими стандартами из диуретиков для большинства пациентов с АГ рекомендуют использовать тиазидные и тиазидоподобные [1-4]. Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) в случае АГ применяют при наличии почечной недостаточности, которая сопровождается повышением уровня креатинина крови до 220 мкмоль/л, а также у пациентов с СН, когда тиазидные диуретики недостаточно эффективны [2].

Наиболее важным критерием при выборе диуретика для лечения АГ является антигипертензивный эффект, т.е. способность препарата снижать повышенное АД и стабильно удерживать его в пределах <140/90 мм рт. ст. При этом длительная терапия не должна вызывать выраженных нарушений электролитного обмена и не создавать ситуацию, когда один фактор риска меняется на другой. С этой точки зрения представляет интерес диуретик, специально созданный для лечения АГ, – индапамид*. В отличие от гидрохлортиазида (ГХТ), имеющего только диуретический эффект, индапамид дополнительно обладает прямым сосудистым действием: уменьшает сократительную способность гладкомышечных клеток сосудов, ингибируя ток Ca²⁺; стимулирует синтез простагландина PGE₂ и простаглицлина PGI₂ (вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов) [5]. Это обеспечивает более стабильную вазодилатацию и мощный антигипертензивный эффект. Именно поэтому индапамид эффективно снижает АД: на 34 мм рт. ст. от исходного уже с первых недель терапии [7]. Ретардная форма индапамида обеспечивает стабильный уровень активного вещества в крови пациента и эффективный контроль АД в течение суток [8].

Это соответствует современным рекомендациям, где четко указано, что для лечения больных АГ следует выбирать препараты, антигипертензивный эффект которых длится более 24 ч при приеме 1 р/сут [2, 3]. Среди диуретиков индапамид ретард при однократном приеме сохраняет эффективность в течение суток [5], в то время как продолжительность антигипертензивного действия ГХТ после однократного приема составляет до 12 ч [6].

Учитывая тот факт, что лечение АГ должно быть постоянным, при выборе диуретика, как уже упоминалось, предпочтение следует отдавать препарату, который хорошо переносится пациентами и реже вызывает побочные реакции [2]. Результаты

клинических исследований показали, что индапамид наряду с высокой антигипертензивной эффективностью обладает благоприятным профилем переносимости [9]. Индапамид метаболически нейтрален, т.е. практически не влияет на обмен липидов и углеводов [9, 10]. Риск развития сахарного диабета (СД) при лечении индапамидом является низким даже при постоянной терапии, в то время как длительный прием ГХТ повышает риск возникновения указанной патологии, что доказано клинически [10, 11]. Следует отметить, что индапамид в меньшей степени, чем другие диуретики, вызывает нарушения водно-электролитного обмена, например гипокалиемию. Это обусловлено тем, что только 5% антигипертензивного эффекта указанного препарата связано с действием на почки, а стойкое снижение АД реализуется за счет прямого влияния на сосудистую стенку [9].

Таким образом, индапамид обладает рядом несомненных преимуществ в лечении пациентов с АГ: высокой эффективностью в снижении и контроле АД, благоприятным профилем переносимости даже при постоянном приеме, что доказано в многочисленных клинических исследованиях [7-12]. Все это объясняет, почему в странах Европы в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Clinical management of primary hypertension in adults Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence) именно индапамид является диуретиком первого выбора для лечения АГ [3].

В настоящее время в Украине препараты индапамида являются часто назначаемыми среди диуретиков для лечения АГ [13]. Результаты последних исследований показали, что более двух третей больных используют генерические препараты индапамида. Несмотря на доказанные преимущества оригинальных лекарственных средств в отношении эффективности и безопасности терапии, в реальной практике врачам приходится выбирать между брендовым препаратом и генериком довольно часто [14-17]. Согласно современным стандартам соответствие генерика и оригинального препарата должно основываться на 3 важнейших компонентах, обозначаемых как фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность [17]; сравнение только по фармакокинетической биоэквивалентности не дает окончательного ответа о терапевтическом соответствии, которое гораздо важнее для врача и пациента [15-17].

Сопоставим ли антигипертензивный эффект генерических препаратов индапамида с таковым оригинального? На этот вопрос ответ был получен российскими авторами после проведения программы ОРИГИНАЛ («Оценка эффективности перевода с Индапамидов ГенерИков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией») [18].

Целью данного исследования было оценить эффект снижения АД после перевода на оригинальный индапамид больных с различной степенью тяжести течения АГ, не достигших целевых цифр АД

при лечении генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии.

Материал и методы

В программе продемонстрированы преимущества оригинального препарата индапамида по отношению к генерическим в достижении контроля уровня АД в сочетании с хорошей переносимостью. Программа проводилась как проспективное многоцентровое открытое исследование.

Критериями включения были возраст старше 18 лет, диагноз эссенциальной АГ (систолическое АД 140-180 мм рт. ст., диастолическое АД <110 мм рт. ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов); прием генерического индапамида в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами; стабильное течение АГ в последние 3 мес перед включением в программу; согласие пациента на участие в программе.

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ; принимающие оригинальный индапамид; пациенты с ИМ или нарушением мозгового кровообращения в период менее 3 мес до начала испытания; лица с нестабильной стенокардией или стабильной стенокардией III-IV функционального класса (ФК); с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV ФК; СД 1 типа или декомпенсированным СД 2 типа; с любыми тяжелыми заболеваниями с развитием печеночно-почечной недостаточности.

В исследование были включены пациенты, соответствовавшие критериям включения. Согласно инструкции по применению препарата участникам была произведена замена генерического индапамида на оригинальный в дозе 1,5 мг (1 таблетка) утром в виде монотерапии или дополнительно к другим, ранее принимаемым антигипертензивным препаратам (ИАПФ, сартанам, β-адреноблокаторам, антагонистам кальция, препаратам центрального действия), прием которых рекомендовалось продолжать в тех же дозах по назначенной схеме.

Во время исследования врач регистрировал все нежелательные эффекты (в случае их возникновения).

В ходе программы проведен анализ таких данных, как:

✓ динамика систолического АД (САД) в мм рт. ст. исходно на 1-м визите (В1) и через 3 мес (В4) терапии после замены генерического индапамида оригинальным;



И.В. Давыдова

- ✓ динамика диастолического АД (ДАД) в мм рт. ст. (В1-В4);
 - ✓ достижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст., для больных СД – <130/80 мм рт. ст.); количество больных, достигших целевого САД (<140 мм рт. ст., для больных СД <130 мм рт. ст.);
 - ✓ количество больных, достигших целевого ДАД (<90 мм рт. ст., для больных СД <80 мм рт. ст.);
 - ✓ количество больных, ответивших на лечение (снижение ДАД по крайней мере на 10 мм рт. ст. и/или его нормализация; снижение САД по крайней мере на 20 мм рт. ст. и/или его нормализация во всей выборке пациентов, получавших монотерапию оригинальным индапамидом на протяжении всего исследования, и в выборке участников, получавших комбинированную терапию, до В2);
 - ✓ оценка качества лечения и качества жизни больными и врачами исходно, во время 1-го визита и в конце исследования (во время 4-го визита).
- Все параметры были проанализированы с помощью методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 309 врачей, включивших 1319 пациентов из 73 населенных пунктов Российской Федерации. Средний возраст пациентов составил 56,9±0,3 года; из них старше 60 лет – 58% включенных; женщин – 997 (76%). У 89% больных на момент включения имела место 2 и 3 степень повышения АД. При первом обследовании АД в среднем оказалось равным 160,2±0,4/95,8±0,2 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75,6±0,2 уд./мин, длительность АГ составляла 9,2±0,2 года. Все больные на момент включения (В 1) получали антигипертензивную терапию с применением генерического индапамида; монотерапию диуретиками исходно получали 11% пациентов, 2 антигипертензивных препарата – 34%, 3 антигипертензивных препарата – 31%, 4 антигипертензивных препарата – 14% участников.

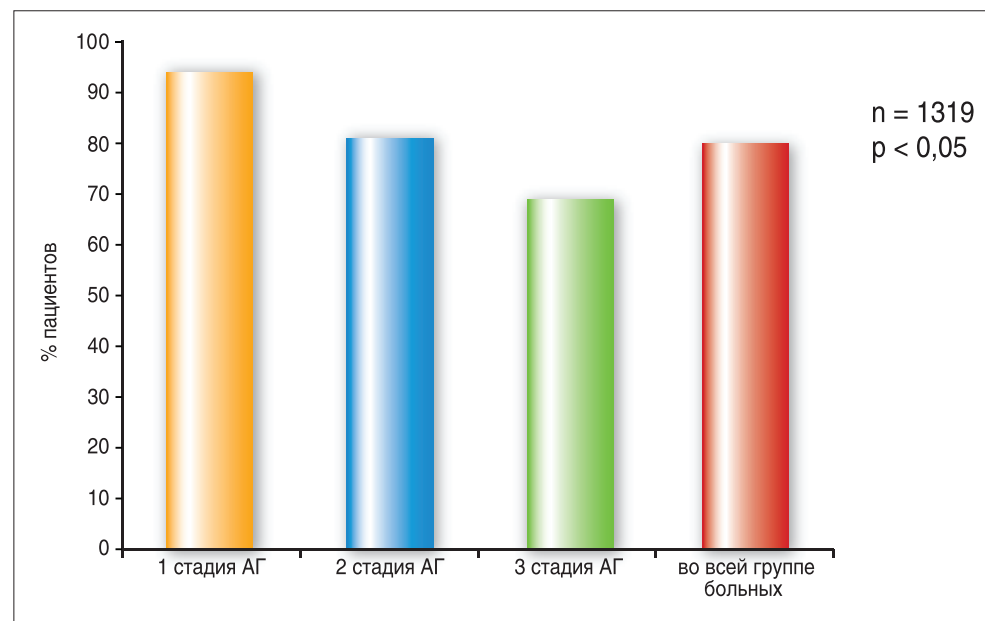


Рис. 1. Достижение целевого уровня АД при переводе с генерических препаратов индапамида на оригинальный

* Исследования, представленные в данной статье, были проведены с использованием оригинального индапамида – препарата Арифон® ретард.

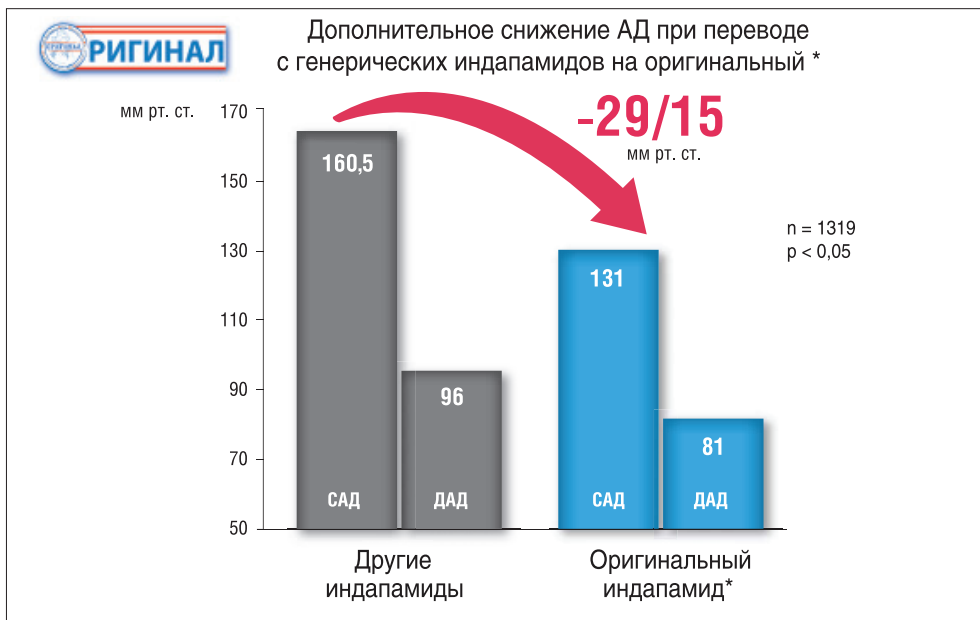


Рис. 2. Снижение АД при переводе с генерических препаратов индапамида на оригинальный

В ходе программы ОРИГИНАЛ при переводе с генерических препаратов индапамида на оригинальный (в дозе 1,5 мг) отмечено быстрое и выраженное снижение как САД, так и ДАД, что указывает на высокую эффективность оригинального лекарственного средства. Все различия показателей между визитами были статистически значимы ($p < 0,05$).

Антигипертензивная эффективность по критерию достижения целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. при 1 степени повышения АД исходно составила 94%, при 2 степени – 81%, при 3 степени – 69%; а по всей группе больных к 3-му месяцу лечения – 80% ($p < 0,0001$; рис. 1).

Одновременно со снижением АД отмечалось замедление ЧСС с 75,6 до 68,6 уд/мин в среднем по группе ($p < 0,0001$).

Перевод больных на оригинальный индапамид в плане снижения АД был в равной степени эффективным у мужчин и женщин, у больных как старше, так и моложе 60 лет, с сопутствующим СД и без такового, у больных с/без ИБС.

Результаты исследования показали, что замена генерических препаратов индапамида на оригинальный сопровождалась дополнительным снижением САД на 29 мм рт. ст. и ДАД на 15 мм рт. ст. (рис. 2).

Кроме того, 8 из 10 пациентов с неконтролируемой на терапии генериком АД достигли целевых цифр АД (<140/90 мм рт. ст.).

Значимый антигипертензивный эффект наблюдался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, наличия или отсутствия факторов риска, проводимой терапии, ассоциированных и сопутствующих АД заболеваний. В ходе исследования подтвержден благоприятный профиль переносимости: низкая частота побочных эффектов, не требующих прекращения лечения, отсутствие изменений в лабораторных показателях.

В двух клинических центрах был проведен углубленный анализ оценки эффективности оригинального индапамида ретард в сравнении с генериком по результатам суточного мониторирования АД (СМАД). С этой целью оценили антигипертензивный эффект по данным СМАД.

В результате перевод пациентов с генериков индапамида на оригинальный препарат позволил достичь целевых цифр среднесуточного САД более чем у 70% больных. У пациентов моложе 40 лет, у всех участников, получавших генерик индапамида в монотерапии, удалось достичь целевых цифр АД в 100% случаев.

В итоге анализ результатов СМАД показал, что перевод с генерических копий на оригинальный индапамид позволил дополнительно снизить среднесуточное САД на 12 мм рт. ст. (рис. 3).

По данным СМАД, у всех пациентов средние значения САД (ночного, дневного, среднесуточного) оказались ниже пороговых уровней, что свидетельствует

о преимуществе оригинального индапамида по сравнению с генерическими в суточном контроле АД, особенно в наиболее опасные утренние часы.

Оригинальный индапамид оказал определенное влияние на уровни ДАД (по результатам СМАД). На В4 ДАД за сутки составило 73,3 мм рт. ст. (по сравнению с 77,1 мм рт. ст. на В1), в дневное время 76,5 мм рт. ст. (в сравнении с 79,9 мм рт. ст. на В1), в ночное время 66,2 мм рт. ст. (vs 69,5 мм рт. ст. на В1).

Однако, поскольку показатели ДАД у наших пациентов изначально не были высокими, выраженный эффект на уровне ДАД при смене терапии был нежелателен. Ранее мы уже отмечали, что назначение оригинального индапамида пожилым пациентам с АГ, особенно с изолированной систолической АГ (ИСАГ) [19], не приводит к значительному снижению ДАД и повышению пульсового давления, что у данной категории больных считается прогностически неблагоприятным эффектом, так как оригинальный индапамид при нормальных значениях ДАД не вызывает его существенного снижения в дальнейшем. Эти данные служат доказательством высокой безопасности оригинального индапамида у больных АГ разных категорий.

Результаты программы ОРИГИНАЛ показали, что замена генерических препаратов индапамида на оригинальный у больных АГ с неконтролируемым АД привела к его дополнительному снижению на 29/15 мм рт. ст. и позволила достичь целевого уровня у 8 из 10 пациентов. Данные СМАД свидетельствуют о том, что все пациенты, переведенные с генерического индапамида на оригинальный, достигли эффективного контроля АД в течение суток. Терапия оригинальным индапамидом хорошо переносилась и была оценена больными и врачами как отличная и хорошая в большинстве случаев. Авторами был сделан вывод о том, что полученные результаты имеют важное значение как для пациента, так и для врача, поскольку использование именно оригинального индапамида позволит достигнуть целевого уровня АД в течение суток и, следовательно, улучшить прогноз у пациентов с АГ.

Выводы

Таким образом, при выборе диуретика для лечения больных АГ предпочтение следует отдать тиазидоподобному диуретику, такому как индапамид. Оригинальный индапамид значительно превосходит генерические копии по антигипертензивной эффективности, что доказано в ряде клинических испытаний. Результаты исследования ОРИГИНАЛ еще раз доказали, что замена генерического индапамида на оригинальный ведет к дополнительному снижению АД, достижению целевых цифр АД, улучшению контроля АД в течение суток.

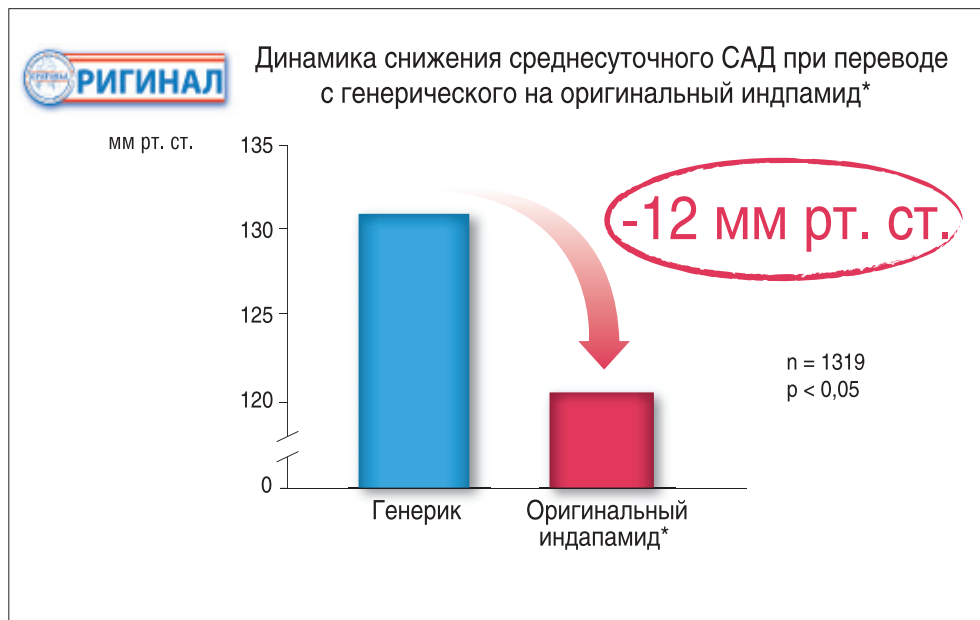


Рис. 3. Динамика снижения среднесуточного САД по данным СМАД

Литература

- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.
- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2012.
- Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and developed with the British Hypertension Society (BHS), National Clinical Guideline Centre, August 2011.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации. Системные гипертонии 2010; № 3, стр. 5-26.
- Инструкция для медицинского использования препарата Арифон® ретард (Регистрационное свидетельство № UA/1001/01/01 от 24.03.2009).
- Компендиум «Лекарственные препараты». – Киев: Морисон, 2011.
- Akram J., et al. Cur Med Res Opin. 2007; 23 (12) S2929-2936.
- Guez P.M., Mallion I.M., Degaute I.P. et al. Arch Mal Cour Vaiss 1996; 89: 17-26.
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. Drug Saf 2001; 24: 1155-1165.
- Waeber B. et al. Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13 (10): 1515-1526.
- Sica DA. Diuretic-related side effects: development and treatment. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004; 6: 532-540.
- Baguet J.P. et al. Clin Drug Invest. 2007; 27: 735-753.
- SMD data, Ukrainian AN market, Aug 2012.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста. Сердце, 2007; 6 (3): 150-153.
- Белогоус Ю.Б. и соавт. Cons Med. 2004, 10: 4.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора, 2009; 4: 48-51.
- Подпрудников Ю.В. Оригинальные препараты и генерики: «за» и «против». Здоровье Украины, 2008, №7, с. 26-27.
- Карпов Ю.А., Недогода С.В., Кисляк О.А., Деев А.Д. и др. Основные результаты программы ОРИГИНАЛ. Кардиология, 2011; 3: 36-41.
- Кисляк О.А., Сторожак Г.И., Алиева А.М. Лечение изолированной систолической гипертонии у лиц пожилого возраста. Клиническая геронтология, 2004; 3: 31-35.

Информация предназначена для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику

АРИФОН® РЕТАРД

Индапамид 1,5 мг – контролируемое высвобождение

Диуретик первого выбора для пациентов с АГ*

- ✓ эффективно снижает АД^{2,3}
- ✓ контролирует АД в течение суток^{4,5}



*При отсутствии противопоказаний (см. показания, противопоказания в инструкции к медицинскому применению препарата Арифон® ретард)

1. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and developed with the British Hypertension Society (BHS), National Clinical Guideline Centre, August 2011. 2. Akram J., et al. Cur Med Res Opin. 2007;23(12):2929-2936. 3. Baguet JP. et al. Clin Drug Invest. 2007;27: 735-753. 4. Jallion P, Astnar R et al. J Hypertens 2001; 19 (2):S234-5. Инструкция к препарату Арифон® ретард (Регистрационное свидетельство № UA/1001/01/01 от 24.03.2009).

Лекарственная форма: Таблетки, покрыты пленочной оболочкой, пролонгированной дії. Фармакотерапевтична група: Тіазидні діуретики з помірно діуретичною активністю. Код АТС: C03BA11. Клінічні характеристики. Лікування: Есенціальна гіпертензія. Протипоказання: Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або будь-яких інших компонентів препарату; тяжка ниркова недостатність; печінкова недостатність та тяжке порушення функцій печінки; гіпокаліємія. Побічні ефекти: Сімпоміти необхідних ефектів, як клінічних, так і з боку лабораторних показників, є дозованими. Тіазидоподібні діуретики, в тому числі індапамід, можуть спричинити порушення з боку системи крові та лімфатичної системи, нервової системи, серцево-судинної системи, травного тракту, нирок та сечовидільних шляхів, гепатобіліарної системи, шкіри та підшкірної тканини, порушення водно-електролітного балансу. Фармакологічні властивості: Індапамід діє як на нирки (мігнуче реабсорбцію натрію в кортикальному сегменті нирки), так і на нирку судини (знижує потік іонів кальцію в стіну судин, стимулює синтез простагландину PGE2 та простагландину PGE2, забезпечуючи стіну васодилатацию). Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з порушенням еластичності артерій, зменшенням резистентності артерій та загального периферичного опору судин. Дія триває 24 години при нерегулярному діуретичному ефекті. Фармакокінетика: Активна речовина – індапамід 1,5 мг – знаходиться в таблетці пролонгированої дії, яка створена на основі гідрофільної матрикси. Розподілений індапамід в системі матрикси забезпечує рівномірне вивільнення індапаміду з таблетки. Індапамід, що вивільнюється з таблетки, швидко та повністю всмоктується в травному тракті.

Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Арифон® ретард (Регістраційне посвідчення № UA/1001/01/01 від 24.03.2009)



Представництво «Ле Лабораторур Сервіє» 01054, Київ, вул. Воробейська, 24.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
Ріст МОЗ України № UA/1001/01/01 від 24.03.2009
Додаткову інформацію можна отримати на сайті www.servier.ua

1 таблетка в сутки