

**ИНДАП<sup>®</sup>**



**СБОРНИК СТАТЕЙ**

Москва 2007

# Содержание

## **Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью**

Булкина О.С., Добровольский А.Б., Бритарева В.В., Карпов Ю.А.  
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
Всероссийского кардиологического  
научно-производственного комплекса, г. Москва ..... 5

## **Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления**

Куимов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т., Ким Ю.О.,  
Новикова О.Н., Бреславец М.И.  
Новосибирский медицинский институт,  
25 МСЧ, г. Новосибирск..... 16

## **Лечение больных хронической сердечной недостаточностью с синдромом артериальной гипертензии индапамидом в капсулированной форме и эналаприлом**

Куимов А.Д., Ложкина Н.Г., Казина Н.П.  
Новосибирский медицинский институт,  
1 МКБ, г. Новосибирск..... 23

## **Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста**

Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И., Ужегов К.С.,  
Куликова Н.В., Хромова Л.И.  
Госпиталь для ветеранов войн № 2, г. Москва..... 31

**Клиническая эффективность индапа  
у пациентов с гипертонической болезнью**

Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спиропулос Н.А.  
Кафедра госпитальной терапии Кубанской государственной  
медицинской академии, Краснодарский городской центр  
скорой медицинской помощи, 2. Краснодар..... 40

**Исследование биоэквивалентности как способ  
доказательства идентичности оригинального  
препарата и препарата-дженерика**

С.Ю. Марцевич, Я.В. Суханов, В.Г. Белолипецкая, Н.П. Кутишенко  
Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины  
Минздравсоцразвития России, Москва..... 48

**Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных  
с артериальной гипертензией**

Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В.,  
Шмат З.А., Крячкова Т.В.  
Алтайский государственный медицинский университет,  
Краевой госпиталь ветеранов войн, г. Барнаул.....54

**Изучение эффективности и переносимости препарата  
Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон  
ретард у больных мягкой и умеренной артериальной  
гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии,  
так и в комбинации с ингибиторами АПФ.  
Многоцентровое, открытое, рандомизированное  
перекрестное исследование**

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В.  
ГНИЦ ПМ Росздрава, отдел профилактической фармакологии;  
ГНИЦ ПМ Росздрава, лаборатория биостатистики;  
Ярославская государственная медицинская академия

Клиническое испытание проведено на базе двух крупных медицинских учреждений: ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва) и Ярославской государственной медицинской академии (г. Ярославль).  
Отчет о клиническом исследовании утвержден директором ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава Огановым Р.Г. 11.11. 2005.....60

**Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом**

М.Е. Стаценко, Т.Г. Щербакова, А.О. Осипова  
Волгоградский государственный медицинский университет, МУЗ ГКБ №3, г. Волгоград.....71

**Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть**

В.В. Якусевич  
Ярославская государственная медицинская академия.....82

# Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью\*

*Булкина О.С., Добровольский А.Б.,*

*Бритарева В.В., Карпов Ю.А.*

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова*

*Всероссийского кардиологического научно-*

*производственного комплекса, г. Москва*

В лечении артериальной гипертонии важную роль играют диуретики, приводящие при длительном применении к снижению числа основных сердечно-сосудистых осложнений заболевания и увеличивающие продолжительность жизни больного [1, 2]. Однако развитие неблагоприятных метаболических и электролитных нарушений может ограничивать использование диуретиков тиазидовой группы [3–5]. Индапамид – индолиновое производное хлорсульфонамида – привлекает к себе внимание в качестве антигипертензивного средства с особыми свойствами: минимальным диуретическим эффектом и прямым вазодилатирующим действием. В основе последнего лежит угнетение тока кальция в гладкомышечные клетки стенки сосудов, синтез вазодилатирующего простагландина – простаглицина, ингибирование тромбоксана  $A_2$  – простагландина с вазоконстрикторными свойствами [6, 7]. Подобные характеристики механизма действия индапамида обеспечивают благоприятный гемодинамический и метаболический профили: постепенно нарастающий гипотензивный эффект, длительность действия более 24 часов, низкая частота побочных явлений.

Проведенные клинические исследования показали дополнительные свойства индапамида, весьма важные при лечении ар-

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 1. 1999 г.

териальной гипертонии: уменьшение массы гипертрофированного миокарда левого желудочка и протеинурии, что значительно расширяет возможности использования этого препарата [8–10]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния индапамида в капсулированной форме – Индапа («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика) – на уровень артериального давления (АД) на приеме у врача (офисное АД), профиль АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД), электролитный баланс и метаболический профиль у больных с гипертонической болезнью (ГБ).

## МАТЕРИАЛ

Было обследовано 19 больных с ГБ IБ-IIА стадией (мягкая артериальная гипертония по классификации ВОЗ 1996 г.), 11 мужчин и 8 женщин, в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст  $49 \pm 3,7$  года). Диагноз был верифицирован в ходе двухэтапной схемы обследования. У двоих больных была изолированная систолическая артериальная гипертония. До включения в исследование 15 больных получали гипотензивные препараты. После 2-недельного периода плацебо осуществлялось повторное клиническое обследование, включающее измерение АД на плечевых артериях, СМАД, забор венозной крови на биохимический анализ. Критерием для отбора обследованных было повышение АД, измеренного во время посещения врача после курса плацебо, до 150–190/95–105 мм рт. ст. Обследуемые с выявленными нарушениями функции почек и печени, определяемыми по повышению креатинина более 150 мкмоль/л, билирубина более 20 мкмоль/л и печеночных ферментов более чем в 2 раза в исследование не включались. Также не включались в исследование больные в течение 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда или инсульта; с аллергическими реакциями на индапамид или сульфаниламиды в анамнезе; больные, получавшие индапамид ранее, и больные с ИБС, нуждающиеся в активном лечении сосудистыми препаратами. В ка-

честве сопутствующего лечения больные получали при необходимости стугерон, ноотропил, антимикробные препараты.

В дальнейшем все больные получали индапамид в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула) 1 раз в день утром после еды. Повторные осмотры производились через 8 и 12 недель лечения. Во время посещения врача осуществлялось клиническое обследование, включающее осмотр и измерение АД через 24 часа после приема очередной дозы индапамида. Удовлетворительным считалось снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. при систолической гипертензии или диастолического АД на 10 мм рт. ст при систоло-диастолической АГ, а также все случаи снижения АД ниже 140/90 мм рт. ст. При неудовлетворительном эффекте через 8 недель лечения был добавлен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл (престариум) в дозе 4 мг в сутки. Повторные биохимические исследования и суточное мониторирование АД осуществлялись через 12 недель лечения.

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Измерение АД на руках осуществлялось по методу Н.С. Короткова сфигмоманометром трехкратно с интервалом 2 мин на обеих плечевых артериях в положении сидя, затем однократно после 2 мин положения стоя.

СМАД осуществлялось до начала и в конце 3 месяцев лечения на приборе Spacelabs Medical (США) 90207 с интервалом 15 мин днем (с 6 до 22 ч) и 30 мин ночью (с 22 до 6 ч). Были проанализированы следующие показатели: а) среднее систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) в дневное и ночное время; б) индекс нагрузки давлением (ИНД) – определяется процентом времени, в течение которого величины АД превышают критический уровень АД; в) степень ночного снижения АД – определяется по формуле  $(\text{АД дневное} - \text{АД ночное}) / \text{АД дневное} \times 100\%$ ; г) вариабельность АД – рассчитывается как среднеквадратичное отклонение от средних величин в течение

соответствующего периода времени. За норму мы принимали АД ниже 140/90 мм рт. ст. в дневные часы и ниже 120/80 мм рт. ст. в ночные часы; степень ночного снижения АД – 10–20%; вариабельность – для систолического АД 15 мм рт. ст. днем и ночью, для диастолического АД 14 и 12 мм рт. ст. днем и ночью соответственно [11]. Период мониторингования был разделен для обработки на период бодрствования (дневной период) и сна (ночной период).

Биохимические исследования содержания калия, натрия, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина в плазме натощак выполнялось фотометрическим методом на анализаторе FP-900 фирмы LabSystems (Финляндия).

Обработка данных производилась с помощью пакета статистических программ GPIS Вилконсона-Манна-Уитни для малой выборки ( $nP$  20) с использованием критерия достоверности  $U$  (Уитни).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из 19 отобранных в исследование больных повторное обследование было проведено 15 больным. Четверо больных не пришли на повторное обследование в связи с отъездом из Москвы (исследование проводилось частично в весенне-летний период). Эти пациенты в телефонном разговоре отметили эффект лечения, но вынуждены были уехать из Москвы раньше определенного в исследовании срока. У одной больной через 4 недели после начала лечения появились признаки ИБС (впервые возникшая стенокардия), что потребовало назначения антиангинальной терапии. Из 15 у двоих больных было недостаточное снижение АД, измеренного во время посещения врача через 8 недель лечения. Им был добавлен периндоприл в дозе 4 мг в сутки.

*Переносимость препарата.* Все больные хорошо переносили лечение. Побочные явления не отмечались.

*Влияние на артериальное давление.* Индапамид с высокой степенью достоверности снижал САД, измеренное во время посещения врача, через 2 месяца лечения в среднем на 22 мм рт. ст., через 3 месяца лечения – в среднем на 28,8 мм рт. ст.; ДАД снижалось через 2 месяца в среднем на 13,1 мм рт. ст., через 3 месяца – в среднем на 13,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным (табл. 1). По данным СМАД через 3 месяца лечения индапамидом было получено достоверное снижение среднего САД (дневного – на 17 мм рт. ст., ночного – на 15 мм рт. ст.) и среднего ДАД (дневного – на 10 мм рт. ст., ночного – на 8 мм рт. ст.). Индекс нагрузки САД и ДАД достоверно снизился: в среднем на 39 и 27% соответственно днем и на 48 и 27% соответственно ночью (табл. 1). Степень ночного снижения АД существенно не изменилась.

**Таблица 1. Динамика артериального давления на фоне лечения индапамидом**

| Артериальное давление                                   | До лечения   | После лечения (через 2 /через 3 месяца) |
|---|--------------|---|
| АД систолическое (САД), мм рт. ст.                      | 160,7 ± 4,32 | 138,5 ± 3,02***/<br>131,9 ± 3,42**      |
| АД диастолическое (ДАД), мм рт. ст.                     | 96,5 ± 2,05  | 83,4 ± 2,3***/<br>82,7 ± 1,4**          |
| АД днем систолическое <sup>monitor</sup> , мм рт. ст.   | 145,0 ± 3,08 | 128,5 ± 2,83***                         |
| АД днем диастолическое <sup>monitor</sup> , мм рт. ст.  | 88,9 ± 2,07  | 78,6 ± 1,27**                           |
| АД ночью систолическое <sup>monitor</sup> , мм рт. ст.  | 131,8 ± 3,34 | 116,8 ± 2,68**                          |
| АД ночью диастолическое <sup>monitor</sup> , мм рт. ст. | 76,3 ± 1,48  | 68,75 ± 7,5**                           |
| Индекс нагрузки САД днем, %                             | 55,7 ± 7,83  | 15 0 ± 5,69**                           |
| Индекс нагрузки ДАД днем, %                             | 36,8 ± 7,02  | 9,76 ± 1,93*                            |
| Индекс нагрузки САД ночью, %                            | 76,2 ± 7,3   | 28,1 ± 9,03**                           |
| Индекс нагрузки ДАД ночью, %                            | 31,5 ± 7,78  | 5,16 ± 2,63**                           |
| Вариабельность САД днем, мм рт. ст.                     | 14,1 ± 1,33  | 10,2 ± 0,58*                            |

\* – p < 0,05; \*\* – p < 0,001; \*\*\* – p < 0,000 1

monitor – поданным суточного мониторирования АД

Исходно вариабельность САД днем была повышена у половины больных. Кроме того, у некоторых больных была повышена вариабельность артериального давления в ночные часы. После лечения индапамидом у всех больных вариабельность АД, как систолического, так и диастолического, была нормальной. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась и составила в среднем  $68,4 \pm 9,02$  в 1 мин до лечения и  $65 \pm 8,02$  в 1 мин после 3 месяцев лечения.

*Влияние на биохимические показатели.* После 3-месячного курса индапамида мы не наблюдали изменений в содержании глюкозы, креатинина, общего холестерина и его фракций: холестерина липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности (табл. 2), достоверного изменения уровня калия плазмы отмечено не было. Только у одной больной после лечения было умеренное снижение уровня калия до пограничных значений ( $3,8$  ммоль/л). Отмечалось достоверное повышение мочевой кислоты – от  $259,8 \pm 18,51$  до  $314,5 \pm 20,68$  мкмоль/л (табл. 2), но только в одном случае ее уровень превысил норму.

**Таблица 2. Динамика биохимических показателей на фоне лечения индапамидом**

| Биохимические показатели                            | До лечения        | После 3 месяцев лечения |
|---|-------------------|-------------------------|
| Калий плазмы, ммоль/л                               | $4,7 \pm 0,15$    | $4,5 \pm 0,12$          |
| Натрий плазмы, ммоль/л                              | $148,8 \pm 1,2$   | $145,1 \pm 1,37$        |
| Креатинин плазмы, мкмоль/л                          | $87,6 \pm 3,39$   | $91,8 \pm 4,71$         |
| Общий холестерин, ммоль/л                           | $5,4 \pm 0,38$    | $5,64 \pm 0,3$          |
| Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л  | $3,4 \pm 0,34$    | $3,6 \pm 0,26$          |
| Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л | $1,4 \pm 0,12$    | $1,34 \pm 0,1$          |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                           | $259,8 \pm 18,51$ | $314,5 \pm 20,68^{**}$  |
| Глюкоза, ммоль/л                                    | $4,6 \pm 0,21$    | $4,5 \pm 0,13$          |
| Триглицериды, ммоль/л                               | $1,4 \pm 0,1$     | $1,78 \pm 0,3$          |

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данного исследования индапамид был применен у больных с ГБ IB-IIA (мягкая артериальная гипертония по классификации ВОЗ 1996 г.). Эти пациенты подвержены осложнениям, так же как и остальные больные артериальной гипертонией [12]. Такие больные нуждаются в эффективном средстве, позволяющем контролировать АД в течение суток при приеме лекарственного препарата внутрь 1 раз в день [13].

Как следует из полученных данных, Индап – индапамид в капсулированной форме – достоверно снижал как систолическое, так и диастолическое АД через 2 месяца лечения. Этот эффект сохранялся и через 3 месяца терапии. Наиболее существенные изменения уровня АД отмечались через 2 месяца лечения и сохранялись на 3-м месяце лечения. Ни у одного больного не отмечалось развития рефрактерности к препарату. Эти данные соответствуют данным многоцентровых исследований по индапамиду [8, 14–16].

СМАД выявило достоверное снижение среднего САД и среднего ДАД как в ночные, так и в дневные часы (см. табл. 1). При анализе данных СМАД особое внимание уделяется расчетным показателям: ИНД и вариабельности АД. Именно эти показатели в настоящее время ассоциируются с изменением органов-мишеней [11, 17]. До лечения у большинства больных ИНД превышал нормальные значения. После лечения индапамидом ИНД для САД и ДАД днем и ночью снизился, а в дневные часы нормализовался (см. табл. 1). Вариабельность САД в дневное время достоверно снизилась и практически нормализовалась. Для оценки суточного ритма АД мы определяли степень ночного снижения АД. По нашим данным, этот показатель существенно не менялся. Возможно, это связано с тем, что данный показатель очень чувствителен к качеству сна, степени активности больного, и для адекватной его оценки рекомендовано проводить контрольные повторные мониторирования АД [11]. В пользу сохранения эффективности

индапамида в ночные часы свидетельствует достоверное снижение таких показателей, как снижение среднего АД ночью и изменение ИНД в ночные часы по сравнению с исходными данными. Таким образом, в группе обследованных больных индапамид при одноразовом приеме внутрь эффективно снижал АД как в дневные, так и в ночные часы и улучшал показатели колебаний АД в течение суток.

Крайне важным аспектом действия препарата являются его метаболические эффекты. Именно неблагоприятное снижение у части больных уровня калия плазмы, повышение холестерина и глюкозы ограничивают применение гидрохлортиазида. Анализ полученных данных показал, что через 3 месяца лечения индапамидом содержание в плазме глюкозы, калия, холестерина и его фракций значимо не изменялось. Такие же результаты при лечении индапамидом получены в работах Fuji S. [18], Weidmann P. [19]. В многоцентровом исследовании Passeron J. [14] уровень калия плазмы достоверно снижался, но оставался в пределах нормы. В исследовании Curry C.L. [8] уровень калия плазмы снижался, а глюкозы и холестерина возрастал. Имеются единичные описания значительного снижения уровня калия и натрия крови при лечении индапамидом [20]. В нашем исследовании только у одной больной появилась тенденция к снижению калия. Анализ наших данных и данных литературы позволяет утверждать, что в большинстве случаев индапамид оказывает минимальное влияние на липидный обмен, обмен глюкозы и уровень калия плазмы, т.е. является препаратом с минимальными метаболическими эффектами и может быть рекомендован к применению у больных с гипертонической болезнью с нарушением углеводного и липидного обменов.

В нашем исследовании через 3 месяца лечения индапамидом имело место достоверное повышение мочевой кислоты. Повышение мочевой кислоты при назначении индапамида отмечали также Curry C.L. [8], Elliott W.J. [21]. В других исследованиях [22, 23] уровень мочевой кислоты плазмы не менялся. Клиническое значение повышения мочевой кислоты в этой ситуации до сих

пор остается не ясным. Тем не менее представляется целесообразным контролировать ее уровень у больных на фоне лечения индапамидом. Также нецелесообразно назначать индапамид больным с гиперурикемией.

## **ВЫВОДЫ**

1. Индапамид в капсулированной форме – Индап («ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.», Чешская Республика) – в группе больных гипертонической болезнью IB-IIA стадии (мягкая артериальная гипертония по классификации ВОЗ 1996 г.) при приеме 2,5 мг (1 капсула) в сутки вызывал значительное снижение систолического и диастолического АД через 2 и 3 месяца лечения, достоверно уменьшал индекс нагрузки давлением и нормализовал вариабельность АД в течение суток.

2. На фоне лечения индапамидом возможно повышение мочевой кислоты, в связи с чем перед началом терапии целесообразно проконтролировать ее уровень в крови. Больным с гиперурикемией препарат назначать нецелесообразно. Значимых колебаний уровня калия, глюкозы, общего холестерина и холестерина низкой плотности не отмечено.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Научный симпозиум «Современные взгляды на гипертоническую болезнь» //Кардиология. 1997. № 4. С. 92-112.
2. Pasty B.M. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents//JAMA. 1997. V. 277:P. 739-45.
3. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial//Am J Cardiol. 1987. V. 60. P. 548-54.
4. Hollfield JW Thiazide treatment of hypertension. Effects of thiazide diuretics on serum potassium, magnesium and ventricular ectopy//Am.J.Med. 1986. N 80 (Suppl. 4A):P. 8-12.

5. H.Knauf. The Role of Low-Dose Diuretics in Essential Hypertension//J.Cardiovascular Pharmacology. 1993. V. 22 (S. 6). S1-S7.
6. Campbell DB and Moore R. The pharmacology and clinical pharmacology of indapamide//Postgrad.Med.J.1981. V. 57. P. 7-17.
7. Campbell DB, Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide//J Clin Pharmacol. 1991 Aug. V. 31(8). P. 751-7.
8. C.L.Curry, H. Robinson, R. Brown. Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Essential Hypertension Results of 6 Month Treatment with Indapamide//Am. J. Hyp. 1996. V. 9. N 8. P. 828-832.
9. R.Senior, J.-L.Imbs, M.Bory. Indapamide Reduces Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy: An International Multicenter Study//J.Card.Pharm. 1993. 22. S. 6106-110.
10. J.R. Flack, L.Molyneaux, K.Willey et al. Regression of Microalbuminuria: Results of a Controlled Study, Indapamide Versus Captopril//J.Card.Pharm. 1993. 22. S. 75-77.
11. Погоза А.Н., соавт. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). М., 1996.
12. 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum From a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting//Hypertension. 1993. V. 22. N 3. P. 392-402.
13. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI)//Arch Intern Med. 1997. V. 157. P. 2413-2446.
14. Passeron J, Pauly N, Desprat J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension// Postgrad Med J. 1981. V. 57. Suppl 2. P. 57-59.
15. Thomas JR. A review of 10 years of experience with indapamide as an antihypertensive agent //Hypertension 1985 Nov-Dec;7(6 Pt 2): IIP. 152-6.
16. Vukovich RA, Zisblatt M, Caruso F, Losi M, Barton J, Schotz WE, Webb E, Eff J, Bronstein R, Neiss. Multi-centre clinical investigation of indapamide in the United States: a review// Curr Med Res Opin. 1983. 8 Suppl 3. P. 109-22.

17. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assesment of the dayly blood pressure in hypertension// American Heart Jurnal. 1989. V. 118. P. 782-795.

18. S. Fujii, K.Kaku, S.Andou, M.D., H. Nakayama, M.D., et... Glucose and lipid Metabolism During Long-Term Antihypertensive Treatment with Indapamide in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients//Clinical Therapeutics. 1993. V. 15. N 6.

19. P. Weidmann, M. de Courten, P. Ferrari, Lorenz Bohlen. Serum Lipoproteins During Treatment with Antihypertensive Drugs//J.Card. Pharm. 22 (S. 6). S. 98-S105.

20. Chan TY. Indapamide-induced severe hyponatremia and hypokalemia//Am J Cardiol. 1990 May 2. V. 65 (17):11H-27H.

21. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of the metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and indapamide//Am J Med. 1988. Jan 29; 84 (1B):P. 98-103.

22. Plante GE, Dessurault DL.Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide// Am J Med. 1988 Jan 29. 84(1B). P. 98-103.

23. Rodrigues T, Macieira L, Alfaiate A, Gouveia-Oliveira A, Matias F, Correa-Nunes A, Carrageta MO. Hypertension and well-being: a study with indapamide. [Article in Portugese]//Rev Port Cardiol. 1994 Jan. V. 13. N 1. P. 21-8.

# Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления\*

*Куимов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т., Ким Ю.О.,  
Новикова О.Н., Бреславец М.И.*

*Новосибирский медицинский институт, 25 МСЧ, г. Новосибирск*

По последним рекомендациям Объединенного национально-го комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению артериальной гипертензии (6-й доклад, 1997) диуретики являются средствами выбора в лечении неосложненной артериальной гипертензии [1]. Индапамид (ИП) относится к диуретикам нетиазидовой группы с мягким диуретическим действием и прямым действием на гладкомышечную стенку артериолдилатирующего характера [2]. Он оказывает антигипертензивный эффект в дозах, меньших, чем необходимо для диуретического эффекта, благодаря способности тормозить вход ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

Гипотензивный эффект ИП (Индап, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика) был отчетливо подтвержден в клинических исследованиях у больных с мягкой и умеренной гипертензией [3, 4]. Следующим этапом исследования и целью настоящей работы явилось определение клинических, гемодинамических и метаболических эффектов Индапа у больных с артериальной гипертензией (АГ) с помощью суточного мониторирования (СМ) артериального давления (АД), исследования биохимических показателей крови до и после терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных (14 мужчин и 16

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 4. 1998 г.

женщин) в возрасте от 26 до 66 лет с клинически верифицированным диагнозом АГ I и II стадий по классификации АГ (6-й доклад, 1997). В исследование не включались больные, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, больные с нестабильной или высоких классов (выше 2-го) стабильной стенокардией, почечной или печеночной недостаточностью, онкопатологией в течение последних 5 лет и повышенной чувствительностью к индапамидам, а также принимавшие ранее ИП.

Всем включенным в исследование больным в течение 2 недель не назначалось никакой медикаментозной терапии, после чего проводилось суточное мониторирование АД. После этого назначался Индап в дозе 2,5 мг в сутки в течение 8 недель (с 3-й по 10-ю неделю). После проведения повторного СМ АД, в зависимости от эффективности проводимой антигипертензивной монотерапии ИП, решался вопрос о добавлении ингибитора АПФ. При недостаточном эффекте ИП (снижении ДАД менее чем на 10 мм рт. ст.) или его отсутствии с 11-й по 14-ю неделю (4 недели) добавляли ингибитор АПФ и продолжали сочетанную терапию. После 14-й недели проводили третье СМ АД для подведения итогов исследования. СМ проводили с помощью портативного аппарата Meditech АВRМ-02 (Россия – Венгрия, Будапешт) по общепринятой методике СМ АД [5–7].

Анализировались следующие показатели: средние, максимальные, минимальные значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) в ночное и дневное время – САДн и ДАДн, САДд и ДАДд с соответствующими показателями ЧСС; вариабельность САД и ДАД, индекс времени гипертензии (ИВГ) САД и ДАД – процент измерений, превышающих 140 и 90 мм рт. ст. в период бодрствования и 120 и 80 мм рт. ст. в период сна. Суточный индекс (СИ), характеризующий перепад «день – ночь» для САД и ДАД, рассчитывали по формулам:

$$\text{СИ САД} = \frac{(\text{САДд} - \text{САДн}) \times 100\%}{\text{САДд}} \quad \text{и} \quad \text{СИ ДАД} = \frac{(\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) \times 100\%}{\text{ДАДд}} .$$

Вариабельность (В) АД – стандартное отклонение средней величины АД. Границами нормы считали: В САД < 15,2 мм рт. ст., В ДАД < 12,3 мм рт. ст. [5]. Величину утреннего подъема САД и ДАД определяли по разнице между максимальными и минимальными значениями САД и ДАД в период с 4 до 10 часов. (Норма для САД – < 56 мм рт. ст., для ДАД – < 36 мм рт. ст.) До и после курса терапии Индапом в крови определяли биохимические показатели: холестерин, липопротеиды, триглицериды, креатинин, мочевую кислоту, мочевины, электролиты, глюкозу.

## **РЕЗУЛЬТАТ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 30 больных, начавших прием Индапа, четыре пациента прекратили прием препарата досрочно – до 2-го СМ из-за нормализации АД и хорошего самочувствия (что, по их мнению, делало прием лекарства нецелесообразным). Одна больная прекратила прием ИП через 2 месяца из-за появления дискомфорта в эпигастрии. Шести больным приема только ИП оказалось недостаточно для улучшения субъективного состояния и стабилизации АД – им добавили в схему лечения ингибиторы АПФ. Таким образом, через 3 месяца, к 3-му СМ, пациентов, принимавших монотерапию ИП, осталось 19 человек. Результаты СМ АД у больных в трех исследованиях приведены в табл. 1.

Из таблицы видно, что почти все гемодинамические показатели больных АГ имеют тенденцию к снижению в процессе терапии ИП, но не достигают статистически достоверных величин. Вероятно, отчасти это объясняется малым числом наблюдений, а также тем, что средние величины САД и ДАД при 1-м СМ не очень высокие. Этот факт находится в соответствии с литературными данными и методическими рекомендациями [8], где подчеркивается феномен «гипертонии на белый халат», то есть более выраженного повышения АД при визите к врачу, связанного с тревожной реакцией, нежели при суточном мониторинговании. В этой ситуации, в соответствии с методическими рекомендациями,

**Таблица 1. Показатели СМ АД у больных АГ в течение 3-месячного лечения Индапом (M ± m)**

| Показатель              | Исследование 1 | Исследование 2 | Исследование 3 |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| САД макс., мм рт. ст.   | 164,7 ± 5,22   | 161,7 ± 4,49   | 154,5 ± 4,15   |
| САД мин., мм рт. ст.    | 114,4 ± 3,52   | 113,9 ± 2,83   | 112,4 ± 3,85   |
| САД средн., мм рт. ст.  | 130,1 ± 3,0    | 126,8 ± 2,92   | 120,3 ± 5,68   |
| ДАД макс., мм рт. ст.   | 101,1 ± 2,68   | 96,0 ± 3,67    | 88,4 ± 9,12    |
| ДАД мин., мм рт. ст.    | 76,1 ± 2,37    | 75,3 ± 2,66    | 73,2 ± 3,88    |
| ДАД средн., мм рт. ст.  | 86,3 ± 2,07    | 83,6 ± 2,67    | 84,3 ± 3,39    |
| Вариаб. САД, мм рт. ст. | 17,7 ± 1,91    | 15,5 ± 1,06    | 12,8 ± 0,73    |
| Вариаб. ДАД, мм рт. ст. | 12,8 ± 1,21    | 12,3 ± 0,6     | 10,8 ± 0,66    |
| ЧСС, мин                | 70,2 ± 2,57    | 77,6 ± 2,75    | 74,3 ± 3,51    |
| Вариаб. ЧСС             | 9,51 ± 0,84    | 9,41 ± 0,66    | 9,62 ± 1,3     |
| ИВГ САД, %              | 48,6 ± 5,31    | 36,8 ± 9,87    | 32,4 ± 8,66    |
| ИВГ ДАД, %              | 33,3 ± 6,27    | 31,3 ± 6,95    | 24,9 ± 6,7     |
| СИ САД, %               | 0,98 (2%)      | 0,94 (6%)      | 0,95 (5%)      |
| СИ ДАД, %               | 0,90 (10%)     | 0,86 (11%)     | 0,91 (9%)      |

снижение ДАД даже на 2–5 мм рт. ст. может указывать на достоверный антигипертензивный эффект.

Следует отметить другой важный показатель – вариабельность САД и ДАД, который не только снизился, но и нормализовался в процессе лечения при 3-м СМ АД. Этот факт представляется очень важным, так как вариабельность АД, то есть резкие перепады давления в течение суток, рассматривается как независимый фактор риска поражения органов-мишеней при АГ [9].

Необходимо отметить также снижение ИВГ САД с 48,6% в 1-м исследовании до 32,4% через 3 месяца лечения и нормализацию (менее 25%) ИВГ ДАД у больных при 3-м суточном мониторинговании АД. ИВГ отражает «нагрузку давлением» в течение суток, и длительность подобной нагрузки является серьезным

фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, тесно коррелируя с индексом массы миокарда левого желудочка. В нашем исследовании ИВГ ДАД через 3 месяца терапии ИП снизился почти в 1,5 раза: с 33,3% в 1-м СМ до 24,9% в 3-м СМ.

Обращает внимание тенденция к нормализации суточного индекса, особенно СИ САД, к 3-му исследованию СМ: с 2% в 1-м СМ до 5% в 3-м СМ, то есть увеличение колебаний САД «день – ночь» более чем в 2 раза (очевидно, в первую очередь за счет снижения САД ночью). Улучшение этого показателя ассоциируется со снижением вероятности ишемических осложнений внутренних органов и ЦНС, связанных с артериальной гипертензией в ночное время. Величины утреннего подъема САД и ДАД не вышли за пределы нормальных ни в одном из исследований СМ АД.

В табл. 2 представлены биохимические показатели крови, отражающие липидный, углеводный обмены и водно-электролитный баланс организма – основные метаболические «мишени» у больных АГ.

**Таблица 2. Биохимические показатели крови в процессе 3-месячного лечения Индапом**

| Показатель      | Норма          | До лечения   | После лечения |
|-----------------|----------------|--------------|---------------|
| Креатинин крови | 80–130 мМ/л    | 87,1 ± 3,95  | 82,1 ± 2,6    |
| Мочевина        | 2,5–8,3 мМ/л   | 6,1 ± 0,24   | 4,9 ± 0,69*   |
| Мочевая кислота | 0,24–0,5 мМ/л  | 0,27 ± 0,01  | 0,26 ± 0,02   |
| Холестерин      | 3,8–6,2 мМ/л   | 6,26 ± 0,47  | 6,10 ± 0,51   |
| Калий           | 3,8–5,3 мМ/л   | 4,07 ± 0,3   | 4,18 ± 0,13   |
| Натрий          | 135–152 мМ/л   | 148,5 ± 2,27 | 149,5 ± 0,53  |
| Триглицериды    | 0,46–1,86 мМ/л | 2,39 ± 0,35  | 2,38 ± 0,8    |
| β-липопротеиды  | 0,1–0,46 мМ/л  | 0,38 ± 0,05  | 0,35 ± 0,05   |
| Глюкоза         | 3,3–6,2 мМ/л   | 5,15 ± 0,16  | 5,45 ± 0,05   |

\* –  $p < 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, только показатели мочевины выявили достоверное снижение в процессе лечения Индапом. Остальные показатели либо не изменялись, либо обнаруживали тенденцию к снижению (холестерин и креатинин крови). В целом можно сделать вывод, что Индап не влияет отрицательно на основные метаболические показатели у больных АГ в течение 3-месячного цикла монотерапии.

Таким образом, исследование и анализ основных показателей гемодинамики при трехкратном суточном монитореинровании АД и клиническом наблюдении показали хорошую эффективность монотерапии Индапом у больных артериальной гипертензией I – II стадии. Динамика основных показателей АД (среднесуточные цифры, вариабельность САД и ДАД, ИВГ САД и ДАД, СИ САД и ДАД, утренний подъем АД) позволяет говорить о мягком, физиологичном действии Индапа на системную гемодинамику, об отсутствии серьезных побочных эффектов и постепенном «накоплении» действия препарата к концу 3-го месяца лечения. Последнее свойство Индапа, видимо, связано с его липофильностью и постепенным накоплением препарата в мембранах гладкомышечных клеток.

## **ВЫВОДЫ**

1. Индап обладает стабильным антигипертензивным эффектом, постепенно нарастающим к концу 3-го месяца лечения, у больных артериальной гипертензией I–II стадии (у 76% больных эффективен при монотерапии).

2. Улучшает показатели суточного профиля АД (вариабельность, индекс времени гипертензии, суточный индекс).

3. Не влияет на водно-электролитный баланс, не увеличивает риск возникновения гипокалиемии при длительном применении.

4. Не влияет на углеводный и липидный обмены, а также на уровень мочевой кислоты в крови.

5. Хорошо переносится больными, практически не вызывая побочных эффектов.

6. При недостаточной антигипертензивной активности Индап следует комбинировать с ингибиторами АПФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 6 Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI)//Arch. Intern. Med. 1997; 157:2413-2446.

2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 1996. 778 с.

3. Куимов А.Д., Липатникова Л.В. и др. Применение индапамида в лечении артериальной гипертензии. 5-й нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998. С. 112.

4. Куимов А.Д., Липатникова Л.В. и др. Лечение индапамидом больных артериальной гипертензией. Актуальные вопросы современной медицины. Новосибирск, 1998. С. 282-283.

5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией//Кардиология. 1997. № 9. С. 98-104.

6. Staessen J. et al. Participants in the 4 international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. Hypertension, 1995; 26: 912-918.

7. White W.B. et al. National Standard for Measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. Hypertension, 1993; 21:504-509.

8. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей)//Кардиология. 1997. № 6. С. 96-104.

9. Fratolla A. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J. Hypertension. 1993; 11: 1133-1137.

# Лечение больных хронической сердечной недостаточностью с синдромом артериальной гипертензии индапамидом в капсулированной форме и эналаприлом\*

*Куимов А.Д., Ложкина Н.Г., Казина Н.П.*

*Новосибирский медицинский институт, 1 МКБ, г. Новосибирск*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается наиболее частой причиной инвалидизации и смерти сердечно-сосудистых больных [1]. По данным Фрамингемского исследования, ХСН в течение 6 лет приводит к летальному исходу 80% мужчин и 65% женщин [8]. Одним из наиболее частых синдромов, вызывающих ХСН и влияющих на ее прогноз, является синдром артериальной гипертензии (АГ) различного генеза. У 30% больных с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка в течение последующих 5 лет развились тяжелые сердечно-сосудистые осложнения.

В последние годы произошло зарождение реальных основ доказательной медицины, которые были получены из рандомизированных контролируемых исследований сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что лечение должно быть эффективным не только в устранении симптомов ХСН, оно также должно снижать смертность больных. В контролируемых исследованиях продемонстрировано, что не только ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), но и  $\beta$ -адреноблокаторы, и диуретик спиронолактон снижают смертность пациентов с ХСН [15]. В настоящее время средством выбора в лечении ХСН любой формы и стадии являются ингибиторы АПФ при наличии систолической дисфункции левого желудочка, а в случае диастолической дисфункции предпочтение отдается диуретикам [12].

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 4. 1999 г.

Поскольку у большинства пациентов с ХСН имеется сочетание систолической и диастолической дисфункций левого желудочка, то наиболее перспективным является комбинированное лечение больных ингибиторами АПФ и диуретиками [5].

У больных ХСН с сопутствующей АГ предпочтение может отдаваться антигипертензивным препаратам с диуретическими свойствами, таким как тиазидоподобный диуретик индапамид с умеренным по силе и длительным по продолжительности действием. Индапамид снижает уровень внутриклеточного кальция и фосфатов, сохраняет содержание магния и, таким образом, может уменьшать ригидность сосудистой стенки. При этом увеличивается синтез простаглицлинов, уменьшается агрегация тромбоцитов и синтез тромбосана  $A_2$ , что ведет к вазодилатации [13]. Показано, что индапамид [10], как и ингибиторы АПФ [7, 11, 14], снижает микроальбуминурию, являющуюся маркером генерализованного поражения сосудистого русла и предиктором сердечно-сосудистых и почечных осложнений [3, 9]. Антигипертензивная эффективность индапамида была представлена в предыдущих работах с использованием суточного мониторирования [2, 4].

Целью настоящего исследования явилась оценка сочетанной терапии индапамидом и ингибитором АПФ эналаприлом больных ХСН с синдромом АГ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 37 больных (10 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 46 до 70 лет (средний возраст – 66 лет), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии 1-й Муниципальной клинической больницы по поводу ХСН различного генеза. Критериями отбора явились: 1) наличие ХСН I–III классов по классификации NYHA; 2) отсутствие острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, инсульта (более 6 месяцев) и подагры в анамнезе.

Обследуемые были разделены на две группы. Первая группа (22 человека: 16 женщин и 6 мужчин), условно названная группой

активного вмешательства, получала индапамид в капсулированной форме (Индап, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») и эналаприл (Ренитек, MSD). В нее вошли 14 больных с ХСН I–II ФК и 8 больных – III ФК. Вторая группа (15 человек: 11 женщин и 4 мужчин), условно названная группой сравнения, получала эналаприл. В нее вошли 9 больных с ХСН I–II ФК и 6 больных – III ФК. При необходимости к терапии подключались гидрохлортиазид, фуросемид, нитраты, препараты калия. В обе группы включались больные с наличием на момент поступления синдрома АГ (АД = 160/90 мм рт. ст. и выше).

Доза индапамида в капсулированной форме – 2,5 мг – была стандартной для всех участников исследования, так как попытки увеличить дозу до 5 мг (2 капсулы в сутки) вызывали, как правило, гипотензию без выраженного увеличения диуреза. Подбор дозы эналаприла в обеих группах проводился по стандартной методике. Поддерживающая доза препарата составляла 5, 10 или 15 мг в зависимости от реакции АД пациентов; при этом средняя доза эналаприла в первой группе была 14,5 мг, а во второй – 10 мг. Исследование, как правило, начиналось в стационаре, завершаясь в домашних условиях. Продолжительность контролируемой терапии составляла 30 дней. Эффективность терапии оценивалась по уменьшению клинических проявлений ХСН, улучшению качества жизни, а также по данным гемодинамики, ЭКГ, ЭхоКГ, основным биохимическим показателям крови и микроальбуминурии, определяемой экспресс-методом URS-1P (Teco diagnostics, USA).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Известно, что больным ХСН целесообразно назначать диуретические средства начиная с малых дозировок (например, гидрохлортиазид 25 мг, индапамид 2,5 мг или эквивалентные дозы других препаратов), во избежание неоправданно больших и быстрых потерь воды и электролитов, что лежит в основе большинства побочных явлений, вызываемых диуретиками (электролитные расстройства, гиповолемия, дегидратация, ги-

потония). Кроме того, водно-электролитные расстройства обуславливают быстрое возникновение толерантности к мочегонным средствам, а неадекватная диуретическая терапия может вызывать дальнейшую активацию нейрогуморальных систем, которые играют ведущую роль в поддержании нарушений центральной и периферической гемодинамики у больных ХСН. Часто в клинической практике используют комбинирование двух или трех диуретиков с разным механизмом действия и с различными точками его приложения на протяжении почечных канальцев, тем самым добиваясь увеличения суммарного диуретического эффекта и корригируя неблагоприятные электролитные и метаболические сдвиги [6].

В нашем исследовании в первой группе эффект от проводимой терапии наступал через 2–3 дня лечения, достигая максимума на 8–10-й день, после чего оставался стабильным до конца курса лечения. Наблюдались следующие клинические эффекты: положительный диурез, уменьшение отеков и одышки, снижение массы тела на 1–3 кг, нормализация АД и ЧСС, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение психологического статуса, сна и аппетита (табл. 1). По ЭКГ: уменьшение и нормали-

**Таблица 1. Динамика показателей у больных хронической сердечной недостаточностью с артериальной гипертензией на фоне терапии**

| Гр. | День | АД <sub>сист</sub> , мм рт. ст. | АД <sub>диаст</sub> , мм рт. ст. | ЧСС, мин <sup>-1</sup> | Диурез, мл | Вес, кг | Одышка | Отеки | Утомляемость, наруш. сна |
|-----|------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|------------|---------|--------|-------|--------------------------|
| I   | 1    | 179,1 ± 4,2                     | 102,2 ± 2,6                      | 79,2 ± 3,9             | 1200       | 78      | +++    | +     | ++                       |
|     | 3    | 154,4 ± 3,9                     | 96,3 ± 3,1                       | 76,8 ± 4,1             | 900        | 76      | +      | –     | +                        |
|     | 30   | 139,4 ± 4,1                     | 88,9 ± 3,4                       | 72,7 ± 3,0             | 800        | 75,5    | –      | –     | –                        |
| II  | 1    | 169,2 ± 3,9                     | 98,6 ± 3,2                       | 87,8 ± 3,2             | 1500       | 76      | +++    | +     | ++                       |
|     | 3    | 157,5 ± 2,9                     | 96,2 ± 2,6                       | 84,3 ± 2,9             | 1000       | 74,5    | +      | –     | +                        |
|     | 30   | 148,7 ± 5,6                     | 94,6 ± 3,3                       | 74,6 ± 3,2             | 800        | 73      | –      | –     | –                        |

зация частоты сердечных сокращений, уменьшение нагрузки на левые отделы сердца. При этом у 7 пациентов быстрый регресс симптомов ХСН I–II ФК наступил на фоне лечения только индапамидом и эналаприлом. В других случаях – 7 больных с ХСН I-II ФК и 8 больных с ХСН III ФК – требовалась дополнительная терапия фуросемидом (40 мг/сут) и нитратами в первую неделю лечения. Начиная со второй недели лечения все больные получали только индапамид в капсулированной форме и эналаприл.

Во второй группе эффект от проводимой терапии наступал уже с 1–2-го дня лечения, достигая максимума к концу первой недели, после чего также оставался стабильным. По сравнению с первой группой был более выражен диуретический эффект в начале терапии (см. табл. 1). Во всех случаях в течение всего периода наблюдения возникала необходимость дополнительной терапии гидрохлортиазидом (25 мг/сут) у больных с ХСН I–II ФК, а при ХСН III ФК (6 больных) обязательно включали фуросемид (40 мг/сут), нитраты и в 2 случаях  $\beta$ -адреноблокатор атенолол (12,5–25 мг/сут).

В обеих группах ни у кого из пациентов за время лечения не отмечалось достоверных изменений показателей электролитного баланса, липидного и углеводного обменов; практически не менялся уровень мочевой кислоты. Концентрации креатинина и мочевины несколько снизились в обеих группах, что, вероятно, можно объяснить улучшением кровоснабжения почек и их выделительной функции.

Несколько лет назад было показано, что антигипертензивная терапия должна обладать органопротективными свойствами, поскольку прогноз у больных артериальной гипертензией в первую очередь определяется поражением органов-мишеней и выраженностью нарушения их функции. Особый интерес, на наш взгляд, представляют данные по исследованию микроальбуминурии, которая, по современным представлениям, является маркером генерализованного поражения сосудистого русла [9]. Увеличение потери альбумина с мочой следует рассматривать как признак общего повышения проницаемости сосудов, который может способствовать интенсивному проникновению частиц

атерогенных липопротеидов в стенку артерий. По данным исследования MONICA (MONItoring of CArdiovascular events), наличие микроальбуминурии повышает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность.

В нашей работе до начала лечения больных ХСН с АГ микроальбуминурия определялась у 14 пациентов (7 – из первой группы, 7 – из группы сравнения). У 12 больных она составляла 100 мг/дл (7 – из первой группы, 5 – из группы сравнения). У 2 больных второй группы микроальбуминурия составляла 30 мг/дл. К концу месяца терапии у пациентов первой группы микроальбуминурия не определялась экспресс-методом, у больных второй группы (3 человека) снизилась со 100 до 30 мг/дл, а у оставшихся не определялась. Также микроальбуминурия не определялась у 2 больных, имевших уровень альбумина в моче 30 мг/дл (табл. 2).

**Таблица 2. Динамика микроальбуминурии (мг/дл) на фоне терапии**

| Группа | Пациенты | До лечения | Через 30 дней |
|--------|----------|------------|---------------|
| I      | 7        | 100        | –             |
| II     | 3        | 100        | 30            |
|        | 2        | 100        | –             |
|        | 2        | 30         | –             |

Видимо, выявление микроальбуминурии имеет значение не только для оценки поражения органов-мишеней и прогноза, но и для выбора метода лечения, так как комбинированная терапия должна не только эффективно снижать внутриклубочковое давление, но и, возможно, стабилизировать почечный фильтр, оказывать влияние на синтез факторов интерстициального асептического воспаления, замедлять развитие нефросклероза.

Таким образом, можно говорить об эффективности комбинации индапамида в капсулированной форме и эналаприла при лечении больных ХСН с АГ, альтернативной другим сочетаниям ингибиторов АПФ с диуретиками (гидрохлортиазид, фуросемид

и т.д.) без их побочных эффектов при длительной терапии.

Кроме того, индапамид в капсулированной форме применяется в меньших дозировках (например, по сравнению с гипотиазидом, в 10 раз меньше), что позволяет получать максимальный эффект при минимальной терапевтической дозе препарата. При такой комбинации (индапамид и эналаприл) имеет место выраженный положительный эффект на микроальбуминурию и отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмены, а также на уровень калия плазмы. Это позволяет рекомендовать индапамид в капсулированной форме для длительной амбулаторной терапии в сочетании с эналаприлом у больных ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М., 1997.

2. Булкина О.С. и др. Влияние индапамида на суточный профиль АД и лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью//Рос. кардиол. журн. 1999. № 1. С. 39-42.

3. Дедов И., Шестакова М. Диабетическая нефропатия. // Врач. 1996. № 5. С. 16-18.

4. Куимов А.Д. и др. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления//Рос. кардиол. журн., 1998. № 4. С. 24-27.

5. Международное руководство по сердечной недостаточности//Под ред. С. Болла. М., 1995.

6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. М., 1997. С. 80-81.

7. Bianchi S. et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension//Am. J. Hypertens., 1994, 7, 23-29.

8. Cannel W. Epidemiological aspects of heart failure//Cardiol. Clin. 1989; 7: 1-9.

9. Damsgaard E. et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people//Br. Med. J. 1990; 300:290-300.
10. Donnelly R. et al// Am. J. Cardiol. 1996; 77:268-308.
11. Eriey C. et al. Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs// Hypertension, 1993, 21, 810-815.
12. Guidelines for the evaluation and management of heart failure//Circulation. 1995;92:2764-2784.
13. Marenich A., Lipatnikova L., Grekova J., Kim U., Novikova O., Breslavets M., Kuimov A. Indapamiidi efektiivsus arteriaalse hipertensiooni ravis monitooringu andmetel. // Abstracts of Congress on Internal Medicine. Tallinn, Estonia, 1999, p. 28.
14. Marre M. et al. Microalbuminuria in uncomplicated hypertension and its reduction by antihypertensive treatment//Diab. Metabol., 1988, 14, 232-234.
15. Pitt B on behalf of the RALES Study. Spironolactone reduces heart failure//American Heart Association 71<sup>st</sup> Scientific Session. November 8-11. 1998, Dallas (Texas). Circulation. 1998; 98.

# Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста\*

*Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И., Ужегов К.С.,  
Куликова Н.В., Хромова Л.И.*

*Госпиталь для ветеранов войн № 2, г. Москва*

Диуретики – идеальные препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого возраста. Они достаточно эффективно снижают артериальное давление (АД), удобны в применении, дешевы и хорошо комбинируются с другими антигипертензивными препаратами.

К сожалению, класс диуретиков, относящихся к антигипертензивным средствам, в основном представлен производными гидрохлортиазида (так называемыми тиазидами), которые в ряде случаев могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Сегодня основные надежды возлагаются на другую группу препаратов – бензамидные диуретики. Они в целом лучше переносятся и обладают более высокой антигипертензивной активностью. Наиболее распространенным и клинически апробированным бензамидным диуретиком можно считать индапамид – препарат со сложным механизмом действия. Помимо диуретического (натрийуретического) эффекта, индапамид снижает концентрацию катионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9, 11], улучшает функциональное состояние эндотелия и тромбоцитов [2], а также значительно уменьшает протеинурию у больных АГ [4]. Высокая клиническая эффективность индапамида неоднократно продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях [1, 3, 6, 7, 10]. Однако отдельные аспекты антигипертензивного действия препарата изучены недостаточно.

Целью проведенного исследования явилось прицельное изу-

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 5. 1999 г.

чение отдельных клинико-фармакодинамических эффектов индапамида у больных артериальной гипертензией, касающихся суточного профиля АД и величины суточной протеинурии.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 30 больных артериальной гипертензией (АГ) в возрасте старше 65 лет. Диагноз был поставлен на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, включавшего регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сердца, рутинные анализы крови и мочи, а также анализ мочи на суточную протеинурию. Суточную протеинурию определяли фотоэлектроколориметрическим методом с использованием 3% раствора салициловой кислоты.

Основными критериями включения в исследование являлись наличие у больного 5-летней продолжительности анамнеза АГ и уровень АД на момент поступления в стационар выше 160/95 мм рт. ст. Всеми доступными клинико-лабораторными и инструментальными методами симптоматическая артериальная гипертензия исключалась.

Больные, включенные в исследование, были объединены в две группы (по 15 человек каждая). Распределение больных по группам осуществлялось методом двойной слепой рандомизации с использованием закрытых конвертов. В исследование не включались больные, принимающие ингибиторы АПФ и антагонисты  $Ca^{++}$ .

В течение первых двух суток от момента госпитализации больные не получали никаких антигипертензивных препаратов. На третьи сутки всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД и оценивалась величина суточной протеинурии. На протяжении последующих 3 недель проводилась медикаментозная терапия: в основной группе – атенолол (Атенолол, «НОРТОН», Великобритания) (100 мг в сутки) + индапамид (Индап, «ПРО. МЕД. ЦС ПРАГА а.о.», Чешская Республика) (2,5 мг в сутки); в кон-

трольной группе – атенолол (100 мг в сутки) + плацебо. В обеих группах при наличии показаний больные получали антиангинальную терапию пролонгированными нитратами и аспирином. После чего повторно оценивалась величина протеинурии и проводилось суточное мониторирование АД.

Суточное мониторирование артериального давления осуществлялось при помощи портативных мониторов-регистраторов и компьютерного диагностического комплекса «ИКАР» («Медиком», Россия). Регистрация сигнала осуществлялась в цифровом виде, дискретным методом, на твердый носитель информации в циклическом режиме с интервалом 30 мин. Полученные записи конвертировались в аналоговую форму и математически анализировались на персональном компьютере (P-133, RAM-16 МВ, HDD-1GB) при помощи специального программного обеспечения («Медиком», Россия).

При анализе результатов суточного мониторирования АД определяли следующие параметры: средние величины систолического и диастолического АД (САД ср. и ДАД ср.); продолжительность повреждающего действия повышенного АД – время, в течение которого АД превышало безопасный уровень – 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью («† повреждения» – в % от 24 часов мониторирования); показатели суточной вариабельности САД и ДАД – рассчитываются как среднеквадратичное отклонение от средних величин в течение соответствующих периодов времени [5, 8]. Статистическая обработка полученных данных включала корреляционный анализ и сравнение средних величин по методу Student с использованием критерия «†».

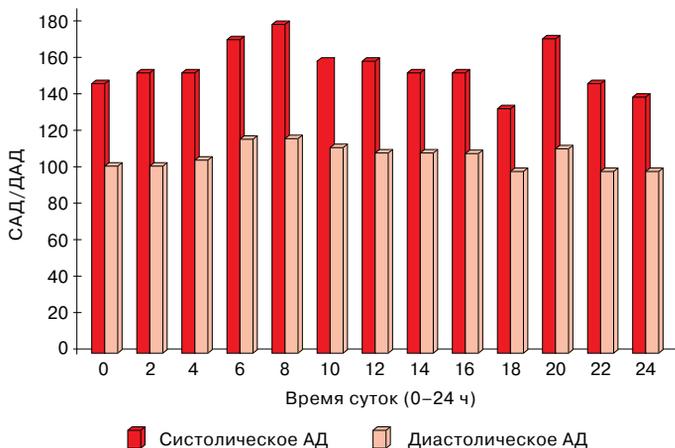
## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая плохой переносимости применяемых препаратов.

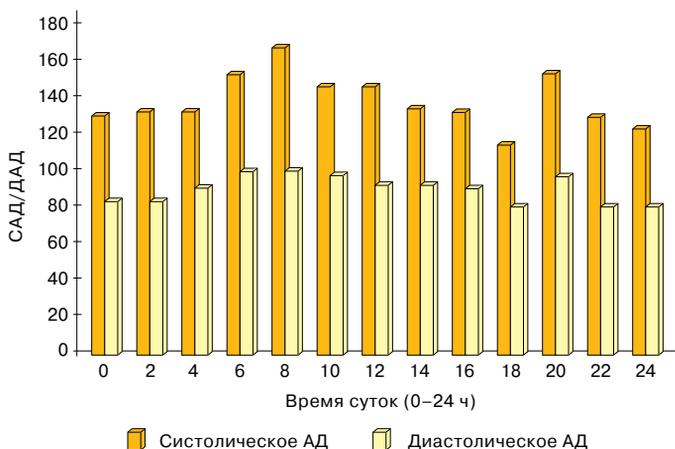
Назначение больным после рандомизации атенолола и индапамида (основная группа) или атенолола и плацебо (контрольная группа) приводило к достоверному снижению АД (рис. 1, 2). Сред-

ний суточный уровень АД на момент рандомизации и на 21-й день лечения составил по группам соответственно: основная группа –  $169 \pm 9,3/102 \pm 4,1$  и  $127 \pm 7,3/92,1 \pm 3,8$  мм рт. ст; контрольная

**Перед началом приема ателолола + плацебо**



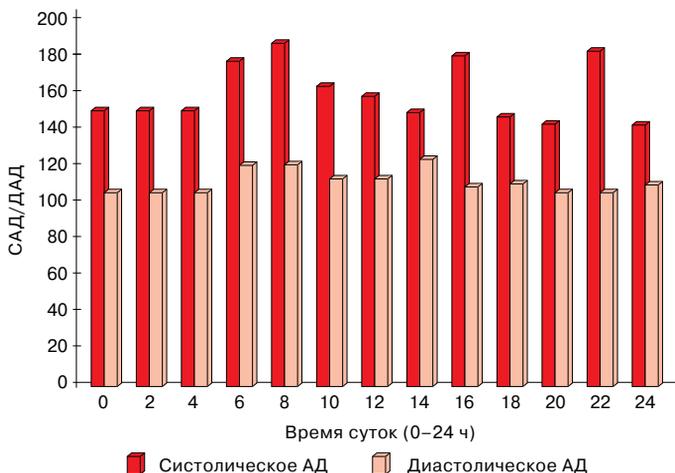
**21-й день приема ателолола + плацебо**



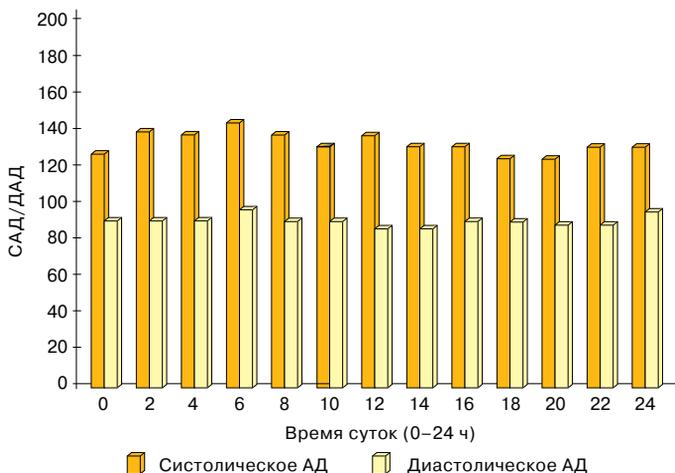
**Рис. 1. Суточный профиль АД у больных контрольной группы на фоне приема ателолола + плацебо**

группа –  $172 \pm 10,0/104 \pm 4,7$  и  $129 \pm 7,1/89,1 \pm 4,1$  мм рт. ст. Различия между группами по средней суточной величине АД на момент рандомизации не достоверны ( $p > 0,05$ ). При этом в обеих группах

**Перед началом приема атенолола и индапа**



**21-й день приема атенолола и индапа**



**Рис. 2. Суточный профиль АД у больных основной группы на фоне приема атенолола и индапа**

выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение величины показателей среднего суточного АД к 21-му дню лечения. Дополнительно по группам была проанализирована индивидуальная степень снижения САД и ДАД (ДСАД и ДДАД), которая в среднем составила  $22,7 \pm 3,8$  и  $9,1 \pm 1,5$  мм рт. ст. (для основной группы);  $23,8 \pm 4,1$  и  $10,3 \pm 4,5$  мм рт. ст. (для контрольной группы). Различия между группами по ДСАД и ДДАД недостоверны ( $p > 0,05$ ). Таким образом, атенолол и сочетание атенолола с индапамидом оказывали на больных, включенных в исследование, примерно равное по интенсивности антигипертензивное действие, которое проявлялось достоверным снижением среднего суточного САД и ДАД к 21-му дню лечения.

С целью окончательной сравнительной оценки антигипертензивной активности препаратов мы проанализировали суточный профиль АД у больных основной и контрольной групп на 21-й день лечения. Этот углубленный анализ позволил выявить существенные различия между атенололом и сочетанием атенолола с индапамидом в отношении влияний на циркадные и спорадические колебания АД на протяжении суток мониторингования. Антигипертензивный эффект атенолола в целом можно охарактеризовать как параллельное смещение кривой суточного профиля АД в сторону снижения без каких-либо значимых изменений характе-

**Таблица 1. Динамика показателей СМАД у больных основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )**

| Основн. группа | До лечения     |                         |                         | После лечения    |                         |                         |
|----------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
|                | t повр., %     | Вариаб. САД, мм рт. ст. | Вариаб. ДАД, мм рт. ст. | t повр., %       | Вариаб. САД, мм рт. ст. | Вариаб. ДАД, мм рт. ст. |
|                | $81,0 \pm 8,5$ | $12,3 \pm 3,0$          | $8,3 \pm 1,7$           | $50,2 \pm 8,4^*$ | $6,1 \pm 1,3$           | $3,8 \pm 1,7^*$         |
| Контр. группа  | t повр., %     | Вариаб. САД, мм рт. ст. | Вариаб. ДАД, мм рт. ст. | t повр., %       | Вариаб. САД, мм рт. ст. | Вариаб. ДАД, мм рт. ст. |
|                | $83,3 \pm 7,1$ | $10,8 \pm 2,2$          | $9,9 \pm 1,8$           | $47,1 \pm 7,8^*$ | $9,9 \pm 3,7$           | $8,3 \pm 2,7$           |

\* –  $p < 0,05$ .

ра кривой (см. рис.1). Комбинация атенолола с индапамидом не только снижала АД на протяжении всех суток, но и нивелировала («выпрямляла») кривую суточного профиля АД, ограничивая амплитуду его колебаний между экстремальными значениями (см. рис. 2). Это нашло отражение в динамике расчетных показателей «t повреждения», «вариабельность САД» и «вариабельность ДАД». Исходные значения этих параметров (при первом суточном мониторинговании АД на момент рандомизации) в основной и контрольной группах достоверно не различались:  $81,0 \pm 8,5\%$  и  $83,3 \pm 7,1\%$ ;  $12,3 \pm 3,0\%$  и  $10,8 \pm 2,2\%$ ;  $8,3 \pm 1,7\%$  и  $9,9 \pm 1,8\%$  соответственно (при всех межгрупповых сопоставлениях  $p > 0,05$ ).

Таким образом, на фоне сочетанного применения атенолола с индапамидом наступала стабилизация как САД, так и ДАД. При этом достоверно уменьшались колебания этих показателей на протяжении суток мониторингования. В этом отношении комбинированное применение препаратов (атенолол + индапамид) бесспорно превосходило монотерапию атенололом. Индапамид не просто способствовал снижению среднего суточного уровня АД, но и «гасил» высокоамплитудные его колебания, губительно сказывающиеся на функциональном состоянии органов-мишеней, в частности почек. Устранение эпизодов значительного повышения АД (даже кратковременных), безусловно, должно улучшать и стабилизировать гемодинамические условия функционирования почек. Для того чтобы доказать это, мы проанализировали влияние индапамида, добавляемого к монотерапии атенололом, на величину суточной протеинурии. При этом содержание белка в моче использовалось в качестве интегрального показателя фун-

**Таблица 2. Динамика суточной протеинурии (граммы) у больных основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )**

|                    | Момент рандомизации | 21-й день лечения |
|--------------------|---------------------|-------------------|
| Основная группа    | $0,58 \pm 0,05$     | $0,37 \pm 0,02^*$ |
| Контрольная группа | $0,51 \pm 0,07$     | $0,49 \pm 0,05$   |

\* –  $p < 0,05$ .

кционального состояния почек. Проведенный анализ показал, что на фоне приема индапамида величина суточной протеинурии достоверно уменьшалась (табл. 2), что служит доказательством существования нефропротективного эффекта индапамида.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Индапамид (Индап) в суточной дозе 2,5 мг, назначаемый в сочетании с ателололом (100 мг в сутки), хорошо переносится при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста и оказывает специфическое влияние на целый ряд клинико-лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и почек. Препарат не усиливает суммарное антигипертензивное действие ателолола (по данным анализа средних суточных показателей АД). При этом индапамид в значительной мере влияет на суточный профиль АД, устраняя высокоамплитудные его колебания. Возможно, этим объясняется достоверное уменьшение суточной протеинурии на фоне приема препарата.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Куимов А.Д. и др. Лечение индапамидом больных артериальной гипертензией. Актуальные вопросы современной медицины. Новосибирск, 1998. С. 282-283.
2. Campbell D. and Moore R. The pharmacology and clinical pharmacology of indapamide//Postgrad. Med. J. 1981. v. 57. p. 7-17.
3. Fiddes R., Blumenthal J., Dawson J. et al. Evaluation of indapamide 1.25 mg once daily in elderly patients with mild to moderate hypertension// J. Hum. Hypertens. 1997. v. 11. p. 239-244.
4. Flack J., Molyneaux L., Willey K. et al. Regression of Microalbuminuria: Results of a Controlled Study. Indapamide Versus Captopril// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993. v. 22 (Suppl. 6). p. S75-S77.
5. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J. Hypertens. 1993. v. 11. p. 1133-1137.

6. Guez D., Mallion J., Degaute J. et al. Treatment of hypertension with indapamide 1,5 mg sustained-release form: synthesis of results // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1996. v. 89. p. 17-25.

7. Mallion J., Asmar R., Ambrosioni E. et al. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1,5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring//Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1996. v. 89. p. 27-38.

8. Mancia G., Gamba P., Ombroni S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring. J. Hypertens. 1996. v.14 (Suppl. 2). p. S61-S68.

9. Martins M., Meyers A., Whalley N. et al. Indapamide (Natrilix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria//Br. J. Urol. 1996. v. 78. p. 176-180.

10. Passeron J., Pauly N. and Desprat J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension// Postgrad. Med. J. 1981. v. 57. p. 57-59.

11. Zempel G., Ditlevsen J., Hoch M. et al. Effects of indapamide on  $\text{Ca}^{2+}$  entry into vascular smooth muscle cells//Nephron. 1997. v. 76. p. 460-465.

# Клиническая эффективность индапа у пациентов с гипертонической болезнью\*

*Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спирулулос Н.А.*

*Кафедра госпитальной терапии Кубанской государственной медицинской академии, Краснодарский городской центр скорой медицинской помощи, г. Краснодар*

## РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить антигипертензивный, нефропротективный, метаболический эффекты Индапа, а также влияние терапии на ремоделирование миокарда. Для этого использовались методики СМАД, ЭхоКГ, исследование биохимических показателей и уровня микроальбуминурии. Обследовано 32 пациента с гипертонической болезнью II стадии. Больные получали Индап в суточной дозе 2,5 мг в течение 6 месяцев. При необходимости Индап комбинировали с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 10 мг в сутки. Через 6 месяцев лечения отмечалось достижение целевого уровня АД при использовании монотерапии Индапом у 68,8% пациентов, при комбинации Индапа с эналаприлом — у 100% пациентов, выявлено положительное влияние терапии на профиль СМАД. Терапия Индапом сопровождалась регрессом ремоделирования миокарда ЛЖ, уменьшением количества пациентов с микроальбуминурией. Терапия не оказывала негативного влияния на уровни холестерина, глюкозы и калия сыворотки крови.

Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали тесную взаимосвязь между артериальной гипертензией и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основной причиной смерти населения России и большинства развитых стран [1, 2]. Это диктует необходимость

---

\* Статья опубликована в Южно-Российском медицинском журнале №4. 2003.

длительной рациональной антигипертензивной терапии, направленной не только на снижение АД, но и на предотвращение или обратное развитие структурно-функциональных изменений в органах-мишенях, повышение качества жизни пациентов, а также улучшение отдаленного прогноза.

При выборе антигипертензивного препарата предпочтение отдается лекарственным средствам длительного действия, которые обеспечивают надежный контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме, более выраженный органопротективный эффект и позволяют повысить приверженность пациентов к лечению [4].

Этим требованиям в значительной мере отвечает индапамид – тиазидоподобный диуретик второго поколения с мягким диуретическим эффектом и прямым вазодилатирующим действием на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [11]. В отличие от тиазидных диуретиков, Индапамид лишен таких негативных эффектов, как влияние на уровни глюкозы и липидов крови. Кроме того, имеются данные о благоприятном действии индапамида на функциональное состояние органов-мишеней (сердце, почки) [6, 12].

На рынке фармацевтических препаратов хорошо зарекомендовал себя препарат Индап производства PROMED.CS Praha a.s.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность Индапа, его нефропротективный эффект и влияние на процессы ремоделирования миокарда, метаболический профиль у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование были включены 32 пациента с ГБ II стадии, в том числе 28 (87,5%) женщин и 4 (12,5%) мужчин. Средний возраст обследованных составил  $55,6 \pm 8,4$  года. У 6 (18,8%) пациентов верифицирована артериальная гипертензия 1-й степени, у 18 (56,3%) – 2-й степени, у 8 (24,9%) – 3-й степени. В исследование не включались больные, перенесшие инсульт или инфаркт ми-

окарда в течение последних 6 месяцев, пациенты с нестабильной стенокардией, почечной и печеночной недостаточностью, а также с индивидуальной непереносимостью индапамида. Всем пациентам до начала терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) аппаратом «Кардиотехника-4000» (Россия), включавшее исследование средних, максимальных и минимальных значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД), суточного индекса (СИ) для САД и ДАД, индекса времени гипертензии (ИВГ) САД и ДАД, вариабельности (В) САД, ДАД в дневные и ночные часы, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС). Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось с помощью аппарата Combison 420 (США). Оценивались толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ более  $110 \text{ г/м}^2$  у женщин, более  $134 \text{ г/м}^2$  – у мужчин [5]. О регрессе гипертрофии ЛЖ под влиянием терапии судили на основании уменьшения ИММЛЖ не менее чем на  $10 \text{ г/м}^2$  [7]. Проявлением нефропротективного эффекта Индапа считали исчезновение микроальбуминурии (МАУ), для определения которой использовались тест-таблетки Micro-Bumintest фирмы Bayer. Оценка метаболических эффектов Индапа проводилась по результатам определения уровней глюкозы, общего холестерина и калия сыворотки крови. После первичного обследования всем больным назначался Индап в суточной дозе 2,5 мг в течение 6 месяцев. При недостаточной эффективности монотерапии, то есть при отсутствии достижения целевого АД в течение первых 10 недель лечения, Индап сочетали с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 10 мг в сутки. Через 6 месяцев проводилось повторное обследование пациентов.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

По данным СМАД, среднесуточное САД у больных до начала терапии составило  $184,25 \pm 2,6$  мм рт. ст., ДАД –  $96,25 \pm 3,7$  мм рт. ст.

Через 6 месяцев лечения средние уровни САД и ДАД достоверно снизились. На фоне приема Индапа наблюдалось снижение ИВГ – для САД и ДАД на 48,6 и 32,2% соответственно, а также уменьшение вариабельности САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время (табл. 1).

**Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне терапии Индапом**

| Показатель             | До лечения   | Через 6 месяцев | Δ%    |
|------------------------|--------------|-----------------|-------|
| САД ср., мм рт. ст.    | 184,25 ± 2,6 | 134,75 ± 1,8*   | -26,8 |
| САД макс., мм рт. ст.  | 216,4 ± 3,2  | 148,56 ± 2,1*   | -31,3 |
| САД мин., мм рт. ст.   | 125,74 ± 2,4 | 115,3 ± 2,2     | -8,5  |
| ДАД ср., мм рт. ст.    | 96,25 ± 3,7  | 75,75 ± 2,1*    | -21,3 |
| ДАД макс., мм рт. ст.  | 135,82 ± 1,8 | 98,52 ± 1,7*    | -27,5 |
| ДАД мин., мм рт. ст.   | 96,2 ± 3,1   | 60,64 ± 2,9*    | -36,9 |
| ЧСС, мин               | 75,6 ± 2,3   | 70,78 ± 2,1     | -6,4  |
| ИВГ САД, %             | 56,6 ± 2,1   | 29,1 ± 2,1*     | -48,6 |
| ИВГ ДАД, %             | 48,2 ± 1,6   | 32,7 ± 1,8*     | -32,2 |
| СИ САД, %              | 8,7 ± 1,8    | 11,4 ± 1,6*     | +31   |
| СИ ДАД, %              | 10,8 ± 1,2   | 10,6 ± 1,2      | -1,9  |
| В САД д.в., мм рт. ст. | 17,5 ± 2,6   | 15,9 ± 2,1*     | -9,1  |
| В САД н.в., мм рт. ст. | 15,1 ± 1,9   | 14,9 ± 1,2      | -1,3  |
| В ДАД д.в., мм рт. ст. | 14,3 ± 1,6   | 13,6 ± 1,2*     | -4,9  |
| В ДАД н.в., мм рт. ст. | 12,7 ± 1,2   | 12,0 ± 1,2      | -5,5  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения; Δ% – разница показателей в % через 6 месяцев лечения.

На фоне приема Индапа в дозе 2,5 мг в сутки уровень АД снизился до целевых цифр у 22 (68,8%) пациентов. Вместе с тем у 10 (31,2%) больных на 10-й неделе лечения возникла необходимость в комбинированной терапии. Данная группа пациентов отличалась более высоким исходным уровнем САД (> 180 мм рт. ст.). Допол-

нительное назначение эналаприла в суточной дозе 10 мг привело к достижению целевого уровня АД у всех пациентов.

Многочисленными исследованиями доказано наличие тесной корреляционной связи между среднесуточными показателями АД, вариабельностью АД и прогрессированием поражения органов-мишеней, риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 10, 13]. Лечение Индапом сопровождалось положительной динамикой суточного профиля АД: снизился ИВГ для САД и ДАД, уменьшилась вариабельность САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы. Это, в свою очередь, может способствовать обратному развитию гипертрофии и ремоделирования ЛЖ.

В пользу этого свидетельствуют данные эхокардиографического исследования. Так, терапия Индапом сопровождалась достоверным уменьшением ММЛЖ с  $193,26 \pm 9,1$  г до  $173,76 \pm 8,5$  г и ИММЛЖ с  $125,8 \pm 6,6$  г/м<sup>2</sup> до  $109,9 \pm 4,1$  г/м<sup>2</sup>, ТЗС ЛЖ – на 16,1%, ТМЖП – на 10,4%, что свидетельствует о регрессе гипертрофии миокарда ЛЖ (табл. 2).

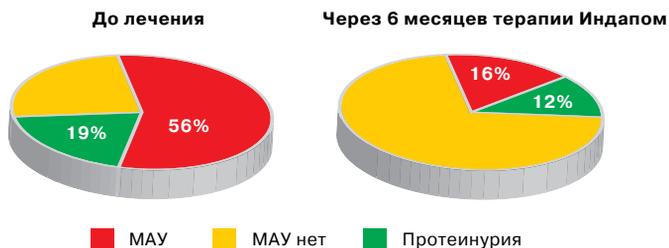
**Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ у больных ГБ**

| Показатель              | До лечения       | Через 6 месяцев        | Δ%    |
|-------------------------|------------------|------------------------|-------|
| ФВ, %                   | $60,95 \pm 1,1$  | $62,64 \pm 0,5$        | +2,8  |
| ТЗС ЛЖ, мм              | $11,48 \pm 0,32$ | $9,63 \pm 0,2^{**}$    | -16,1 |
| ТМЖП, мм                | $11,14 \pm 0,34$ | $9,98 \pm 0,2^*$       | -10,4 |
| ММЛЖ, г                 | $193,26 \pm 9,1$ | $173,76 \pm 8,5^{***}$ | -10,1 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | $125,8 \pm 6,6$  | $109,9 \pm 4,1^{***}$  | -12,6 |

Примечание: \* –  $p < 0,005$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения; Δ% – разница показателей в % через 6 месяцев лечения.

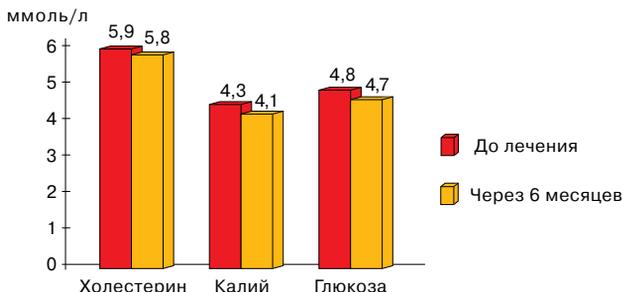
Известно, что выявление МАУ у больных артериальной гипертонией свидетельствует о генерализованном повреждении клубочкового аппарата [8] и является ранним показателем поражения почек. В связи с этим своевременная диагностика МАУ позволяет начать органопротективную терапию еще до наступления тяжелых органических изменений в почках и предотвратить

нефросклероз и развитие хронической почечной недостаточности. Применение Индапа способствует замедлению и, возможно, предупреждению появления этих осложнений. Это, по-видимому, обусловлено не только стойким антигипертензивным эффектом препарата, но и прямым воздействием на процессы клубочковой фильтрации [9]. В пользу нефропротективного действия Индапа свидетельствует тот факт, что терапия сопровождалась уменьшением количества пациентов с МАУ в 3,5 раза (с 18 до 5 человек) (рис. 1). Важным было и уменьшение числа больных с исходной протеинурией на 7%.



**Рис. 1. Количество больных с МАУ и протеинурией**

Индап не влиял на уровни глюкозы и общего холестерина сыворотки крови пациентов, что свидетельствует о метаболической нейтральности препарата и возможности его применения у больных сахарным диабетом, ожирением, ИБС. Несмотря на слабый диуретический эффект, Индап в дозе 2,5 мг в сутки не вызывал значимого снижения уровня калия в крови (рис. 2).



**Рис. 2. Изменение уровней общего холестерина, глюкозы и калия в крови на фоне лечения Индапом**

## ВЫВОДЫ

1. Монотерапия Индапом в дозе 2,5 мг в сутки обеспечивает антигипертензивный эффект у 69% пациентов с гипертонической болезнью II стадии. При недостаточной эффективности монотерапии комбинация Индапа с ингибитором АПФ позволяет достичь целевого уровня АД у всех пациентов.

2. Лечение Индапом сопровождается регрессом ремоделирования миокарда ЛЖ и проявляется уменьшением толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ.

3. У 40% больных на фоне лечения Индапом наблюдалось исчезновение МАУ.

Индап не оказывает негативного влияния на углеводный, липидный и электролитный обмены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д. Изменение подходов к клинической оценке систолического артериального давления. Возможность коррекции с помощью блокаторов ангиотензина II. Рус. мед. журн. 2000; 1: 39-43.

2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология. 2000; 6: 4-9.

3. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. и соавт. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер. архив. 1994; 8: 70-73.

4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Рус. мед. журн. 2000; 8: 318-346.

5. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 489-503.

6. Curry C., Robinson H., Brown R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Results of 6 month treatment with indapamide. *Amer. J. Hypertens.* 1996; 9: 828-832.

7. Devereux R.B. Do antihypertensive drugs differ in ability to regress left ventricular hypertrophy? *Circulation.* 1997; 95: 1983-1985.

8. Dumsgaard et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality. *Br. Med. J.* 1990; 300: 290-300.

9. Flack J., Molyneaux L., Willey K. et al. Regression of microalbuminuria: results of a controlled study, indapamide versus captopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: 75-77.

10. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1133-1137.

11. Ogilvie R.I. Diuretic treatment in essential hypertension. *Current Medical Research and Opinion N8 (Suppl. 3).*-1983; 94-104.

12. Passerson J., Pauly N., Desprat J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension. *Postgrad. Med. J.* 1981; 57: 57-59.

13. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assessment of daily pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to moderate hypertension. *Am. Heart. J.* 1989; 113-782.

# Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика\*

*Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П.  
Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины  
Минздравсоцразвития России, г. Москва*

Назначая медикаментозное лечение, практический врач проходит несколько этапов: он должен выбрать группу препаратов, которая оптимальна для данного больного, внутри группы выбрать конкретный препарат, наконец, выбрать лекарственную форму этого препарата. На заключительном этапе этого процесса врач должен остановиться на лекарстве с конкретным названием, при этом нередко ему приходится делать выбор между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком.

Как известно, под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, прошедшее все фазы клинических испытаний и, как правило, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, и эти копии называются дженериками.

В идеале под дженериком понимают препарат с доказанной *терапевтической* взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [1], однако терапевтические свойства дженериков в мире изучаются редко, поскольку существующие правила их регистрации не предусматривают обязательного проведения клинических испытаний. Соответствие дженерика оригинальному препарату доказывают в первую очередь на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности, или биоэквивалентности.

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 2. 2005 г.

Биоэквивалентность изучают, проводя сравнительные испытания фармакокинетики разовых доз оригинального препарата и дженерика на здоровых добровольцах. Обязательно использование рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата ( $C_{\max}$ ) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация – время», так называемую AUC (area under curve).

Можно дискутировать о том, насколько биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) гарантирует эквивалентность терапевтическую. Существует ряд конкретных причин, вследствие которых могут наблюдаться определенные различия в клинической эффективности оригинального препарата и препарата-дженерика, даже если они признаны биоэквивалентными [2]. Здесь, однако, необходимо сказать о другом: в том случае, когда препараты признаны биоэквивалентными, они на самом деле не обязательно абсолютно идентичны и с точки зрения фармакокинетики. Обусловлено это в первую очередь тем, что критерии биоэквивалентности весьма условны, они предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных показателей (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», максимальная концентрация, скорость всасывания), в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата.

Критерии биоэквивалентности, принятые в России, представлены в табл. 1. Считается, что 90% значений  $C_{\max}$  и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80–125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата.

В некоторых, в том числе европейских, странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал 70–143%. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому

значению, то потери в содержании препарата в крови больных (а соответственно и в эффективности!) могут составлять около 20–30%. Допустим теперь, что в стране, проводящей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат (ситуация не слишком частая, но и не исключительная). Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного дженерика, который, в свою очередь, на максимально возможную величину может отличаться от оригинального препарата. Простой математический расчет приводит в таком случае к удручающему результату: потери в уровне препарата в организме пациента и, естественно, в эффективности могут составить около 50%! Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого супергенерика) также может быть связано с серьезными проблемами, в первую очередь с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Все сказанное свидетельствует о том, что знакомство с результатами исследований по биоэквивалентности является обязательным для клиницистов (конечно, при условии их осведомленности в отношении хотя бы базовых параметров фармакокинетики). Тем не менее, несмотря на то что данные биоэквивалентности существуют практически для любого препарата-дженерика, они недоступны практическим врачам. Существующие справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности конкретных дженериков, ни по их фармацевтическим свойствам. Интересно, однако, что в этих справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях, противопоказаниях. Источники этих различий нам не известны, однако важно, что они создают абсолютно ложное впечатление о том, что каждый из этих дженериков проходил клинические испытания.

Приведем конкретный пример исследования биоэквивалентности одного из дженериков индапамида. Последний явля-

ется хорошо изученным, весьма эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, поэтому заслуженно пользуется большой популярностью среди врачей. Наличие многочисленных дженериков создает достаточно острую конкуренцию между ними, причем для доказательства того, какой из этих дженериков лучше, далеко не всегда используют методически строгие подходы [3]. Очевидно, что сравнение разных дженериков должно начинаться именно с рассмотрения данных об их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату. Однако именно этих данных мы не видим ни в одной из публикаций, сравнивающих между собой разные дженерики индапамида.

В представляемом исследовании изучались два препарата индапамида: капсулы по 2,5 мг Индап (компания PRO.MED.CS Praha a.s.) и таблетки по 2,5 мг, покрытые оболочкой, Тертенсиф. Последний (компания Servier) является оригинальным препаратом индапамида, распространяемым под таким названием в Чешской Республике, там, где проводилось это исследование. В России этот же препарат известен под названием Арифон.

Исследование продемонстрировало, что средние фармакокинетические профили обоих препаратов практически полностью совпали (это хорошо видно на приведенном рисунке). Значения фармакокинетических параметров тоже были очень близкими (табл. 2). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дженерик индапамида Индап биоэквивалентен оригинальному препарату индапамида.

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, насколько необходима публикация даже благоприятных результатов. Врач, назначающий тот или иной препарат, должен знать не только сам факт, что препарат разрешен к применению и, значит, чему-то биоэквивалентен, но и каков уровень этой эквивалентности, насколько грамотно и тщательно выполнено исследование.

В заключение отметим, что в условиях существующей системы регистрации лекарственных средств публикация фирмами-производителями дженериков данных по биоэквивалентности представляется нам совершенно необходимой.

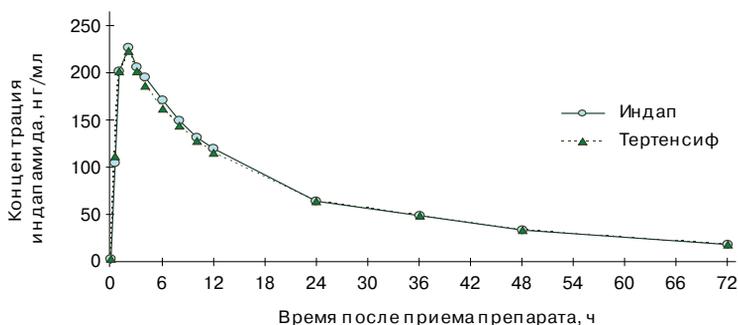
**Таблица 1. Критерии биоэквивалентности для России**

| Параметр  | Доверительный интервал, % |
|---|---------------------------|
| Площадь под фармакокинетической кривой:<br>$AUC_{\text{тест}} / AUC_{\text{референс}}$                    | 80–125                    |
| Максимальная концентрация:<br>$C_{\text{max, тест}} / C_{\text{max, референс}}$                           | 70–143                    |
| Скорость всасывания:<br>$(C_{\text{max}} / AUC)_{\text{тест}} / (C_{\text{max}} / AUC)_{\text{референс}}$ | 80–125                    |

Примечание: тест – тестируемый дженерик, референс – сравниваемый препарат (как правило, оригинальный).

**Таблица 2. Фармакокинетические параметры индапамида при приеме Индапа и Тертенсифа**

| Параметр                   | Индап (тест) | Тертенсиф (референс) | Среднее значение биодоступности | Доверительный интервал |
|----------------------------|--------------|----------------------|---------------------------------|------------------------|
| $AUC_{0-\infty}$ , нг·ч/мл | 4422 ± 1293  | 4254 ± 1068          | 102%                            | 99–108%                |
| $C_{\text{max}}$ , нг/мл   | 238 ± 48     | 218 ± 40             | 109%                            | 104–114%               |
| $t_{\text{max}}$ , ч       | 1,8 ± 0,6    | 1,7 ± 0,7            | –                               | –                      |
| $t_{1/2}$ , ч              | 19,1 ± 8,1   | 20,4 ± 11,9          | –                               | –                      |



**Концентрация индапамида в крови 24 здоровых добровольцев после однократного приема 5 мг оригинального препарата (Тертенсиф) и 5 мг дженерика (Индап)**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3:103-104.

2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 4.

3. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Южно-Российский медицинский журнал 2004; 4.

# Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных с артериальной гипертензией\*

*Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В., Шмат З.А., Крячкова Т.В.*

*Алтайский государственный медицинский университет, Краевой госпиталь ветеранов войн, г. Барнаул*

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении частоты артериальной гипертонии с возрастом [2, 3]. Актуальность артериальной гипертонии у пожилых больных определяется не только ее большей распространенностью, но и особенностью течения заболевания у пациентов старших возрастных групп, полиморбидностью и сочетанностью патологии, частыми побочными эффектами при гипотензивной терапии [1, 2, 4]. Кроме того, возрастные морфо-функциональные изменения приводят к модификации углеводного и липидного обменов.

Поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии является важной проблемой современной кардиологии [1–4]. Необходимо, чтобы у больных пожилого возраста медикаментозные препараты обладали достаточной гипотензивной активностью, но не оказывали отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены. Предыдущие исследования показали эффективность использования у больных артериальной гипертензией мочегонных препаратов, которые на сегодняшний день являются основной группой гипотензивных средств [3, 4]. Появились предположения, что тиазидоподобные диуретики, не обладающие мощным диуретическим эффектом и не усугубляющие метаболических расстройств, могут иметь преимущества перед традиционным гипотиазидом [1, 2]. В связи с этим имеется необходимость оценить эффективность этих мочегонных препаратов у пожилых больных с артериальной гипертензией.

Целью исследования было изучить влияние комбинирован-

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 5. 2005 г.

ного лечения с использованием индапамида на уровень артериального давления (АД), центральную гемодинамику и показатели клубочковой фильтрации больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование включено 70 больных пожилого возраста с артериальной гипертензией, находившихся на стационарном лечении в Алтайском краевом госпитале ветеранов войн. Средний возраст больных составил  $77,4 \pm 6,5$  года. У 70% больных – диагностировано повышение АД до II степени, у остальных – до III степени. У всех обследованных пациентов выявлена гипертрофия левого желудочка по результатам ЭхоКГ, ЭКГ и гипертоническая ангиопатия сетчатки при исследовании глазного дна. Протеинурия выявлена у 16% больных; УЗИ признаки атеросклероза аорты и брахиоцефальных сосудов определялись у 90% больных; ИБС диагностирована у 54% больных, из них 14% перенесли инфаркт миокарда, 2,8% – инсульт; у 14% пациентов зарегистрирован сахарный диабет II типа. Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечены: семейный анамнез – у 65%, повышенная масса тела – у 55%, курение – у 36%, гиперхолестеринемия – у 21% больных. Длительность заболевания артериальной гипертензией до 10 лет была у 25%, от 10 до 20 лет – у 50%, более 20 лет – у 25% больных. Течение заболевания осложнилось хронической сердечной недостаточностью (ХСН): I стадии – у 21%, ХСН II а – у 70%, ХСН II б – у 9% больных. Методом рандомизации пациенты были распределены на две группы: 1-я – 35 больных, которым в комбинированную терапию был включен индап (PRO.MED.CS Praha a.s.) по 2,5 мг 1 раз утром; 2-я – 35 больных, которым назначался гипотиазид по 25 мг утром. Эффективность рандомизации была представлена сопоставимостью групп по полу, возрасту, тяжести АД, сопутствующей патологии. Группы больных были сопоставимы также по проводимой им медикаментозной терапии (табл. 1). Побочных эффектов от приема лекарственных препаратов в обеих группах не зарегистрировано.

**Таблица 1. Медикаментозное лечение  
обследованных больных**

| Препараты                                 | Группа больных     |      |                         |      |
|---|--------------------|------|-------------------------|------|
|   | 1-я индап (n = 35) |      | 2-я гипотиазид (n = 35) |      |
|   | абс.               | %    | абс.                    | %    |
| Диуретик + ингибитор АПФ                  | 16                 | 45,7 | 15                      | 42,9 |
| Диуретик + ингибитор АПФ + антагонисты Ca | 9                  | 25,7 | 9                       | 25,7 |
| Диуретик + ингибитор АПФ + β-блокатор     | 10                 | 28,6 | 11                      | 31,4 |

Длительность лечения больных составила в среднем  $21 \pm 3$  день. Все пациенты поступали в стационар в связи с ухудшением клинического течения артериальной гипертензии; при поступлении и выписке из стационара им проводилось общеклиническое исследование, измерялось артериальное давление, регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ (на аппарате Vivid 7, GE, США), проба Реберга. Качество жизни больных оценивалось медико-социологической анкетой для больных с сердечно-сосудистой патологией (Гладков А.Г., Зайцев В.П., Шафнадиев М.Г., 1982). При исследовании центральной гемодинамики определялись: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ), толщина стенок левого желудочка, масса миокарда левого желудочка. Пробой Реберга оценивалась клубочковая фильтрация (С) и канальцевая реабсорбция (R). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы «Биостатистика».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

У пациентов обеих групп в процессе стационарного лечения уменьшились головная боль, головокружение, сердцебиение и

одышка. Влияние на гемодинамику у больных 1-й и 2-й групп выразилось в нормализации систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (табл. 2).

**Таблица 2. Гемодинамические показатели у больных АГ в процессе лечения различными мочегонными препаратами**

| Показатель      | Группа больных     |                |                         |                |
|-----------------|--------------------|----------------|-------------------------|----------------|
|                 | 1-я индап (n = 35) |                | 2-я гипотиазид (n = 35) |                |
|                 | До лечения         | После лечения  | До лечения              | После лечения  |
| САД, мм рт. ст. | 155,9 ± 2,1        | 131,6 ± 1,6*** | 160,9 ± 2,1             | 130,4 ± 1,6*** |
| ДАД, мм рт. ст. | 91,3 ± 1,5         | 80,3 ± 0,8***  | 95,8 ± 3,8              | 81,5 ± 2,2***  |
| КДР, мм         | 52,57 ± 0,5        | 50,5 ± 0,5 **  | 52,8 ± 0,9              | 52,2 ± 0,6#    |
| КСР, мм         | 38,2 ± 0,5         | 36,3 ± 0,5 **  | 37,1 ± 1,0              | 35,8 ± 1,0     |
| КДО             | 134,5 ± 1,5        | 128,7 ± 1,5*   | 135,4 ± 5,4             | 130,8 ± 5,3    |
| КСО             | 65,6 ± 3,2         | 57,4 ± 3,2*    | 65,7 ± 4,3              | 59,6 ± 4,4     |
| ФВ, %           | 54,5 ± 1,6         | 55,8 ± 0,9     | 50,8 ± 1,4              | 52,5 ± 0,8#    |

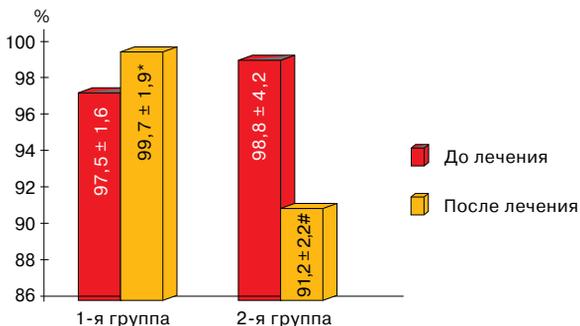
Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – различие достоверно по сравнению со значением до лечения в той же группе; # –  $p < 0,05$  – различие достоверно по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе.

При поступлении больных в стационар состояние центральной гемодинамики характеризовалось умеренным увеличением конечного диастолического (КДР) и систолического (КСР) размеров, умеренным снижением фракции выброса (ФВ) (табл. 2). У всех больных имелась умеренная гипертрофия левого желудочка.

В конце стационарного лечения у больных 1-й группы отмечалось улучшение морфо-функциональных показателей сердца в виде уменьшения КДР – на 3,9% ( $p = 0,006$ ) и КСР – на 5,0% ( $p = 0,009$ ), КДО – на 4,3% ( $p = 0,008$ ) и КСО – на 12,5% ( $p = 0,05$ ). Прослеживалась тенденция к уменьшению массы миокарда левого желудочка (на 7,8%;  $p = 0,1$ ) и увеличению фракции выброса (на 1,3%;  $p = 0,09$ ); толщина стенок левого желудочка за период стационарного лечения статистически значимо не изменилась.

У больных группы сравнения за этот период времени показатели центральной гемодинамики не изменились. В конце лечения у больных 1-й группы ФВ была достоверно больше по сравнению с таковой в группе сравнения на 3,3% ( $p = 0,01$ ) при одновременном уменьшении КДР на 3,9% ( $p = 0,03$ ).

В начале лечения скорость клубочковой фильтрации почек составила в 1-й и 2-й группах  $97,5 \pm 1,6\%$  и  $98,8 \pm 4,2\%$  соответственно, канальцевая реабсорбция –  $98,8 \pm 0,09\%$  и  $98,7 \pm 0,07\%$  соответственно. После лечения у больных 1-й группы скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 2,2% ( $p < 0,01$ ), канальцевая реабсорбция не изменилась. В группе сравнения по данным пробы Реберга отмечалась тенденция к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. В итоге показатели клубочковой фильтрации у больных, принимавших индапамид, были в конце лечения лучше по сравнению с таковыми во 2-й группе на 8,3% ( $p < 0,01$ ) (см. рисунок).



Примечание: \* –  $p < 0,01$  – различие достоверно по сравнению со значением до лечения в той же группе; # –  $p < 0,05$  – различие достоверно по сравнению с показателем после лечения в 1-й группе.

#### **Динамика клубочковой фильтрации у больных АГ в процессе лечения с применением мочегонных препаратов**

При поступлении в стационар пациенты оценили свое качество жизни ниже средних значений (средний балл – 3,5):  $5,1 \pm 0,5$  балла и  $5,3 \pm 0,4$  балла в 1-й и 2-й группе соответственно. После лечения собственная оценка состояния здоровья улучшилась у

пациентов 1-й группы на 37,3% ( $p = 0,018$ ), у пациентов 2-й группы – на 15,1% ( $p = 0,05$ ). Показатель качества жизни у больных, принимавших индап, был лучше на 1,3 балла ( $p = 0,05$ ) по сравнению с таковым во 2-й группе.

## **ВЫВОДЫ**

1. Применение индапамида (Индап) в комбинированной антигипертензивной терапии больных пожилого возраста сопровождается улучшением морфо-функциональных параметров сердца.

2. У пожилых больных с АГ применение индапамида (Индап) увеличивает клубочковую фильтрацию почек, гипотиозида – не оказывает на нее существенного влияния.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности РАциональной комбинированной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования//Сердце. 2003. т 2, № 4 (10), с. 185-189.

2. Карпов Ю.А. Фармакотерапия артериальной гипертонии: современные позиции диуретиков и  $\beta$ -блокаторов//Сердце. 2003. т 2, № 3 (9), с. 113-114.

3. Арутюнов Г.П. Лечение артериальной гипертонии на рубеже веков. Формирование новых воззрений//Сердце. 2002. т 1, № 4 (4), с.187-190.

4. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Патрушева И.Ф. Правильно ли мы подбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию?//Сердце. 2003. т 2, № 4 (10), с. 105-109.

**Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование\***

*Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В.*

*ГНИЦ ПМ Росздрава, отдел профилактической фармакологии; ГНИЦ ПМ Росздрава, лаборатория биостатистики; Ярославская государственная медицинская академия*

*Клиническое испытание проведено на базе двух крупных медицинских учреждений: ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва) и Ярославской государственной медицинской академии (г. Ярославль). Отчет о клиническом исследовании утвержден директором ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава Огановым Р.Г. 11.11. 2005.*

Диуретики наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов относятся к препаратам, которые в равной степени пригодны как для начальной, так и для поддерживающей терапии артериальной гипертонии (АГ). Кроме того, диуретики хорошо сочетаются с другими группами антигипертензивных препаратов и могут входить в состав комбинированной терапии

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 2. 2006 .

АГ, которая, по-видимому, необходима большинству больных с АГ для достижения целевого уровня артериального давления (АД). В настоящее время из класса диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов наиболее часто используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Современным тиазидоподобным диуретиком является индапамид, который довольно широко и успешно используется для лечения АГ. Считается, что помимо своего натрийуретического действия этот препарат обладает дополнительными положительными свойствами, такими как относительная метаболическая нейтральность, положительное влияние на функцию эндотелия и т.д. Оригинальный препарат индапамида – Арифон® (Les Laboratoires Servier, France) известен в России сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Кроме того, несколько лет назад появилась новая лекарственная форма индапамида – Арифон® ретард, в которой замедленное высвобождение индапамида из действующей субстанции позволяет поддерживать относительно стабильную концентрацию препарата в крови, что обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Однако широкое использование Арифона® и его ретардированной формы в нашей стране сдерживает высокая стоимость препаратов. Сейчас на российском фармацевтическом рынке появилось сразу несколько препаратов-дженериков Арифона®, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом убедительные данные о терапевтическом соответствии этих препаратов оригинальному препарату в доступной литературе отсутствуют.

Несколько лет назад в России был зарегистрирован препарат-дженерик Арифона® — Индап® (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату (2001 год). С практической точки зрения представляет интерес сравнить клинический эффект, оказываемый препаратом Индап®, с эффектом оригинального препарата Арифон®, используемого как в обычной, так и в ретардированной лекарственной форме.

*Цель исследования:* Оценить клиническую эквивалентность монотерапии препаратами Индап® (индапамид, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) в сравнении с Арифоном® и Арифоном® ретард (индапамид, Les Laboratoires Servier, France) у больных мягкой и умеренной АГ.

Оценить эффективность комбинированной терапии изучаемыми препаратами индапамида в сочетании с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) лизиноприлом (Даприл®, дистрибуция в России – PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) у больных мягкой и умеренной АГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению клинической эффективности тиазидоподобных диуретиков Индапа®, Арифона® и Арифона® ретард, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором АПФ.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Больные.** Для исследования были отобраны пациенты с 1-й или 2-й степенью АГ. В исследование не включали больных с 3-й степенью АГ (САД  $\geq$  180 мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq$  110 мм рт. ст.); вторичной АГ; недавно перенесенным инсультом; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; нарушениями ритма, требующими приема антиаритмических препаратов; известной повышенной чувствительностью к индапамиду и ингибиторам АПФ. Во время исследования прием препаратов, способных повлиять на показатели АД, был запрещен.

**Протокол исследования** (рис. 1). В течение 10–14 дней пациенту отменялась вся антигипертензивная терапия (т.н. «период отмывания»). Если пациент соответствовал всем критериям включения, а критерии исключения не регистрировались, то пациенту выдавался один из изучаемых препаратов: либо Ин-

дап®, либо Арифон®, либо Арифон® ретард (порядок назначения препаратов определялся путем рандомизации). Следующий визит проводился не ранее чем через 3 недели, при необходимости осуществлялся перевод пациента на комбинированную терапию и к лечению добавлялся ингибитор АПФ Даприл® в дозе 10 мг в сутки. Критерием для перевода на комбинированную терапию служило отсутствие снижения АД до целевого уровня. Очередной визит проводился также через 3 недели, на котором оценивалась эффективность и переносимость терапии. В дальнейшем снова выполнялся «период отмывания» продолжительностью не менее 14 дней. По завершении «периода отмывания» проводился второй аналогичный курс терапии уже с другим изучаемым препаратом индапамида, который также определялся рандомизацией. Все визиты в клинику и процедуры осуществлялись по аналогичной схеме. Рандомизация была проведена таким образом, что все включенные в исследование пациенты в обязательном порядке прошли лечение Индапом®; препаратом же сравнения у одной половины пациентов был Арифон®, а у другой – Арифон® ретард.

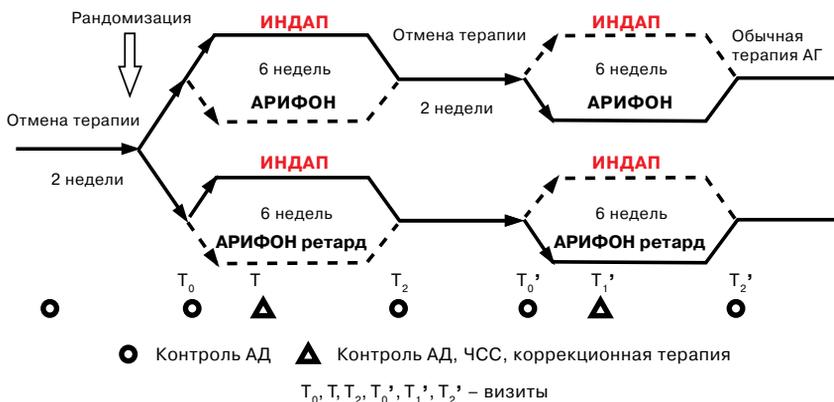
## **ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ**

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента и т.д.).

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всего в исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $57,8 \pm 9,8$  года (включались пациенты от 38 лет до 81 года).

Давность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила в среднем около  $10,0 \pm 8,5$  года. В соответствии с проведенной рандомизацией начали лечение с приема Индапа® 32 пациента, с приема Арифона® – 16 пациентов и с приема Арифона® ретард – также 16 пациентов. Полностью завершили исследование 59 человек, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы.



**Рис. 1. Схема исследования**

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1. К сожалению, у большинства пациентов никогда не проводилось определение уровня холестерина, глюкозы, фибриногена и других важных показателей, по которым у пациентов с АГ определяется риск сердечно-сосудистых осложнений. Из представленных в табл. 1 данных следует, что по наличию основных факторов риска значимых различий между группами не было.

У 11 пациентов (17,2%) среди сопутствующих заболеваний была указана ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, четверо из них эпизодически принимали короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии (в день проведения визита эти пациенты нитраты не принимали).

**Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизации**

| Фактор риска                   | Препарат           |                     |                            | p    |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|------|
|                                | Индап®<br>(n = 32) | Арифон®<br>(n = 16) | Арифон® ретард<br>(n = 16) |      |
| Возраст                        | 11                 | 4                   | 5                          | 0,80 |
| Курение                        | 5                  | 2                   | 3                          | 0,89 |
| Гиперлипидемия                 | 9                  | 7                   | 6                          | 0,72 |
| Сахарный диабет                | 1                  | 2                   | 0                          | 0,21 |
| Наследственность               | 15                 | 10                  | 12                         | 0,30 |
| Ожирение                       | 17                 | 5                   | 9                          | 0,28 |
| Малоподвижный образ жизни      | 27                 | 12                  | 10                         | 0,24 |
| Социально-экономический фактор | 26                 | 11                  | 9                          | 0,18 |

Обозначения: n – количество пациентов.

До включения в исследование практически все пациенты (за исключением троих) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии (20 пациентов), так и в виде комбинированной терапии (41 пациент); при этом только у половины пациентов (48,4%) антигипертензивная терапия проводилась регулярно. Наиболее часто назначались препараты из группы ингибиторов АПФ, их принимал 31 пациент (48,3%). Бета-блокаторы принимали 17 (26,6%) человек, диуретики – также 17 (26,6%) человек, антагонисты кальция – только 6 (9,4%) пациентов.

Представленные в табл. 2 данные показывают, что группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям, достоверных отличий между группами выявлено не было.

Несмотря на то что большинство пациентов (95,3%) на момент включения в исследование получали антигипертензивную терапию, показатели АД у них были выше целевых цифр, что сви-

детельствовало о недостаточном эффекте проводимой терапии. Перед рандомизацией (т.е. через 10–14 дней после полной отмены антигипертензивной терапии) АД у пациентов повысилось, ЧСС не изменилась, при этом статистически значимыми были отличия по показателям САД между группами пациентов, получавшими Индап® и Арифон® ретард ( $p = 0,03$ ), по остальным показателям АД и ЧСС значимых отличий не было.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ( $M \pm m$ )**

| Фактор риска           |     | Препарат           |                     |                            | p    |
|------------------------|-----|--------------------|---------------------|----------------------------|------|
|                        |     | Индап®<br>(n = 32) | Арифон®<br>(n = 16) | Арифон® ретард<br>(n = 16) |      |
| Возраст, лет           |     | 59,3 ± 1,7         | 57,2 ± 2,5          | 55,5 ± 2,4                 | н.д. |
| Рост, см               |     | 164,5 ± 1,6        | 165,2 ± 2,1         | 168 ± 2,1                  | н.д. |
| Вес, кг                |     | 78,7 ± 2,2         | 74,6 ± 3,1          | 83,1 ± 3,1                 | н.д. |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |     | 29,0 ± 0,7         | 27,4 ± 0,9          | 29,3 ± 0,9                 | н.д. |
| Исходно                | САД | 147,6 ± 1,2        | 148,6 ± 2,6         | 148,8 ± 2,3                | н.д. |
|                        | ДАД | 94,3 ± 1,1         | 93,5 ± 1,4          | 89,3 ± 2,0                 | н.д. |
|                        | ЧСС | 72,9 ± 1,5         | 69,5 ± 1,8          | 70,2 ± 2,2                 | н.д. |
| Рандомизация           | САД | 150,8 ± 1,4        | 153,4 ± 2,0         | 156,2 ± 2,0                | *    |
|                        | ДАД | 95,7 ± 1,0         | 95,1 ± 1,4          | 95,3 ± 1,4                 | н.д. |
|                        | ЧСС | 72,1 ± 1,4         | 67,6 ± 2,0          | 71,7 ± 2,0                 | н.д. |

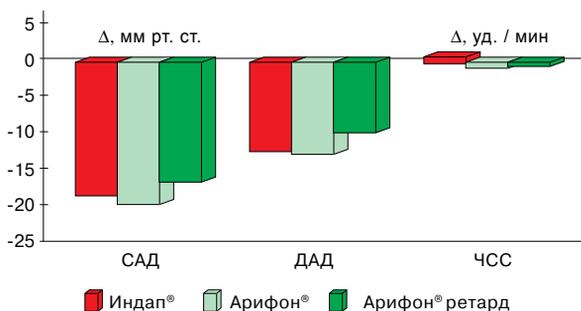
Обозначения: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД (мм рт. ст.), \* –  $p < 0,05$  (Индап® – Арифон® ретард).

Через 3 недели терапии изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как САД, так и ДАД, хотя различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг в сутки приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось на 6-й неделе исследования. В табл. 3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС как на фоне монотерапии, так и на фоне комбинированной терапии препаратами индапамида.

**Таблица 3. Показатели АД и ЧСС  
в различные периоды лечения (М ± m)**

| Препарат                      |     | 1-й этап терапии            |                               | 2-й этап терапии            |                               |
|-------------------------------|-----|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                               |     | 3-я неделя<br>(монотерапия) | 6-я неделя<br>(комб. терапия) | 3-я неделя<br>(монотерапия) | 6-я неделя<br>(комб. терапия) |
| Индап®<br>(n = 32)            | САД | 137,5 ± 2,2                 | 131,1 ± 1,7                   | 136,4 ± 3,1                 | 133,0 ± 1,6                   |
|                               | ДАД | 88,0 ± 1,1                  | 83,3 ± 1,1                    | 86,6 ± 1,7                  | 82,9 ± 1,0                    |
|                               | ЧСС | 71,6 ± 1,2                  | 70,6 ± 1,0                    | 71,8 ± 2,1                  | 70,4 ± 1,6                    |
| Арифон®<br>(n = 16)           | САД | 135,4 ± 3,4                 | 129,6 ± 2,7                   | 137,0 ± 3,9                 | 126,3 ± 3,1                   |
|                               | ДАД | 88,1 ± 2,0                  | 82,8 ± 1,6                    | 88,8 ± 1,9                  | 81,6 ± 1,4                    |
|                               | ЧСС | 67,8 ± 2,7                  | 70,0 ± 2,2                    | 71,1 ± 2,0                  | 71,4 ± 2,5                    |
| Арифон®<br>ретард<br>(n = 16) | САД | 142,8 ± 2,6                 | 136,5 ± 2,3                   | 139,7 ± 3,3                 | 127,3 ± 2,6                   |
|                               | ДАД | 88,5 ± 1,9                  | 84,1 ± 1,6                    | 87,8 ± 2,1                  | 82,5 ± 1,4                    |
|                               | ЧСС | 73,6 ± 2,3                  | 72,2 ± 1,8                    | 71,9 ± 2,0                  | 70,1 ± 1,6                    |

В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона®, однако различия между всеми препаратами были статистически незначимыми. Более наглядно полученные результаты представлены на рис. 2, где в графическом виде показаны суммарные данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: изменение показателей САД, ДАД, а также ЧСС в конце исследования по отношению к исходным дан-



**Рис. 2. Суммарные данные по влиянию препаратов индапамида на АД и ЧСС при завершении исследования**

ным. Хорошо видно, что в ходе исследования значимого влияния препаратов на ЧСС выявлено не было.

### **Клиническая эффективность (индивидуальный анализ)**

По данным индивидуального анализа также отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона® по сравнению с Арифоном® ретард и Индапом®, при этом различия между препаратами не носили статистически значимый характер. Данные об эффективности проводимой терапии (достижение целевого уровня АД) представлены в табл. 4.

**Таблица 4. Эффективность моно- и комбинированной терапии. Достижение целевого уровня АД (%)**

| Препарат                | Индап® | Арифон® | Арифон® ретард |
|-------------------------|--------|---------|----------------|
| Монотерапия             | 50,0   | 54,5    | 46,7           |
| Комбинированная терапия | 82,8   | 87,5    | 76,7           |

В данном исследовании Индап®, назначенный в виде монотерапии, принимали 30 из 60 пациентов, остальным 30 пациентам к терапии был добавлен Даприл®. Препараты Арифона® (в обычной и пролонгированной форме) были эффективны в виде монотерапии у 18 из 33 и у 14 из 30 пациентов соответственно. Пациентам, у которых целевой уровень АД не был достигнут, потребовалось дополнительное назначение ингибиторов АПФ.

На рис. 3 представлены данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: а) по их способности снижать САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст.; б) по способности снижать ДАД ниже 90 мм рт. ст.

Можно также отметить, что достоверных отличий между препаратами при соблюдении данных критериев эффективности выявлено не было.

### **Переносимость препаратов и побочные действия**

Полностью завершили исследование 59 пациентов, 5 пациентов выбыли на различных этапах исследования: двое выбыли из-за отказа участвовать в исследовании по семейным обстоя-

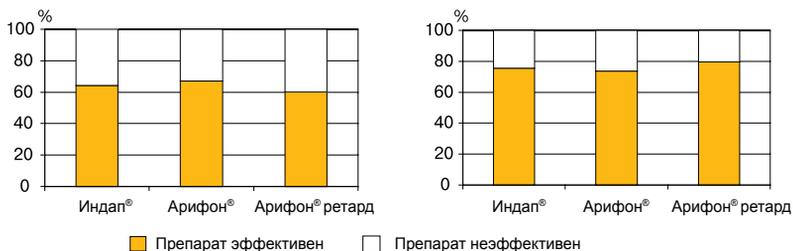
тельствам, а 3 пациента выбыли вследствие развития неблагоприятных побочных явлений (ПЯ). Два пациента выбыли во время терапии Индапом®: один — из-за появления тошноты, рвоты и головокружения, второй — из-за развития слабости и сердцебиения. Один пациент во время проведения курса терапии Арифоном® выбыл из-за развития у него диареи. По мнению врачей, проводящих исследование, все случаи побочных явлений не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Только в трех случаях потребовалось назначение сопутствующей терапии для лечения неблагоприятного побочного явления.

Все зарегистрированные во время исследования побочные явления приведены в табл. 5.

**Таблица 5. Частота побочных явлений**

| Побочный эффект | Арифон® (n = 32) | Арифон® ретард (n = 31) | Индап® (n = 62) |
|-----------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| Тошнота         |                  |                         | 1               |
| Рвота           |                  |                         | 1               |
| Головокружение  |                  |                         | 2               |
| Головная боль   | 1                |                         | 1               |
| Сердцебиение    |                  |                         | 2               |
| Слабость        |                  |                         | 1               |
| Сыпь            | 1                |                         | 1               |
| Сухость во рту  |                  | 1                       | 1               |
| Снижение АД     | 1                |                         |                 |
| Диарея          | 1                |                         |                 |
| Дизурия         |                  | 1                       |                 |
| Всего: 16       | 4 (12,5%)        | 2 (6,5%)                | 10 (16,1%)      |

Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 3. Антигипертензивная эффективность препаратов индапамида:**  
**а) снижение САД на 20 мм рт. ст. и ДАД на 10 мм рт. ст.;**  
**б) снижение ДАД ниже 90 мм рт. ст.**

Эффективность проводимой терапии, по оценке исследователей, была довольно высокой. Низкий эффект терапии был отмечен всего у 5% пациентов, принимавших Индап®, и у 3% пациентов, принимавших Арифон® ретард. Доля пациентов, которые оценили эффективность проводимой терапии как плохую, была примерно одинакова во всех группах (3–4%). Пациенты высоко оценили переносимость всех изучаемых препаратов индапамида: переносимость терапии как хорошую определили 88% пациентов, получавших Индап®, 94% – принимавших Арифон®, и 96% – принимавших Арифон® ретард.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования, в котором лечение изучаемыми препаратами продолжалось всего около 6 недель, показали, что назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданными, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид.

Однако следует помнить, что при назначении Индапа®, как и всех других антигипертензивных препаратов, необходимо контролировать появление возможных побочных явлений.

# Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом\*

*Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О.*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
МУЗ ГКБ №3, г. Волгоград*

Данные Всероссийской переписи населения 2002 года свидетельствуют об увеличении среднего возраста населения нашей страны. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем современной медицины и геронтологии. Анализ национальной репрезентативной выборки свидетельствует о том, что в России распространенность артериальной гипертензии (артериальное давление – АД > 140/90 мм рт. ст.) после 60 лет превышает 60%, а после 80 лет приближается к 80% [1].

Артериальная гипертензия занимает ведущее место среди факторов риска (ФР) развития таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. Весьма существенная роль принадлежит АГ в возникновении ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной декомпенсации, причиной которой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [2].

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором повреждения почечных структур у лиц старше 60 лет, приводящим к гломерулосклерозу и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3]. В США и странах Западной Европы артериальная гипертензия среди причин терминальной стадии ХПН занимает второе место после сахарного диабета [4].

Нефротропное действие антигипертензивных средств необходимо оценивать с учетом как прямого их воздействия на почечные структуры, так и во взаимодействии с изменением морфо-функциональных параметров сердца, суточного профиля АД, состоянием вегетативного гомеостаза [5].

---

\* Статья опубликована в Российском кардиологическом журнале № 4. 2006 г.

На сегодняшний день целью антигипертензивной терапии является не только снижение уровня артериального давления, но и коррекция функционального состояния органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг). Важной характеристикой гипотензивного препарата является отсутствие неблагоприятного воздействия на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также уровень электролитов крови, в частности калия.

Многие современные антигипертензивные средства обладают сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня АД, предупреждения преждевременной смерти и общей выживаемости больных. В этой ситуации особое значение приобретает такой интегральный критерий оценки эффективности препарата, как качество жизни (КЖ) больного [6].

**Целью** нашего исследования было оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, вегетативного статуса, функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия крови, а также когнитивно-мнестических функций и качества жизни в процессе 12-недельной монотерапии артериальной гипертензии у больных пожилого возраста индапамидом.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III–IV ФК, постоянной формой мерцательной аритмии, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, с пороками сердца, сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, ауто-

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных**

|   |                  |
|---|------------------|
| Число больных                               | 25               |
| Мужчины/женщины                             | 3/22             |
| Средний возраст, лет                        | 67,9 ± 1,1       |
| Давность АГ, лет                            | 14,8 ± 2,2       |
| Изолированная систолическая АГ              | 10 человек (40%) |
| Систо-диастолическая АГ                     | 15 человек (60%) |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/ м <sup>2</sup> | 28,47 ± 0,84     |
| ИМТ > 25 кг/ м <sup>2</sup>                 | 19 человек (76%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                 | 1 человек (4%)   |
| ОНМК в анамнезе                             | 3 человека (12%) |
| Наличие экстрасистолии                      | 7 человек (28%)  |
| Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)    | 11 человек (44%) |
| Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)   | 14 человек (56%) |

иммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида в анамнезе.

Всем больным за трое суток до исследования отменялись гипотензивные препараты (диуретики – за 7 суток); период наблюдения – через 4 и 12 недель терапии.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы Meditech (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности АД, индексы времени и индексы площади, суточный индекс (СИ), пульсовое АД, а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили по общепризнанной методике на аппарате VOLUSON 530-D

(США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка, размеры левого предсердия, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка и показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. По формуле R.V. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ).

Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга-Тареева, путем определения функционального почечного резерва (ФПР), микроальбуминурии (МАУ).

Вариабельность ритма сердца (ВРС) исследовалась при записи коротких – 5-минутных участков ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Варикард-1.0», Россия) утром в состоянии покоя и при проведении активной 5-минутной ортостатической пробы.

Уровни калия, мочевой кислоты, глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови определились в начале и в конце 12-недельного курса терапии.

Оценка качества жизни производилась при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестических функций оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического статуса – MMSE (Mini-mental scale examination) до и после проведенной терапии [7].

Все пациенты получали препарат Индап (производитель – фирма «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула), 1 раз в сутки (утром).

Результаты исследования статически обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Разница показателей между группами оценивалась при помощи  $t$ -критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При терапии индапом пациентов пожилого возраста с АГ I–II степени целевой уровень офисного АД достигнут через 4 недели у 46% больных, через 12 недель – в 86% случаев.

Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение систолического артериального давления (САД) за сутки (исходное –  $138,26 \pm 1,67$  мм рт. ст., после лечения –  $127,79 \pm 2,16$  мм рт. ст.), дневные и ночные часы, диастолического артериального давления (ДАД) в ночное время (исходное –  $68,9 \pm 1,79$  мм рт. ст., после лечения –  $63,74 \pm 1,83$  мм рт. ст.) (табл. 2). Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с повреждением органов мишеней, в связи с чем одним из требований к антигипертензивному препарату является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [1]. На фоне лечения индапом не отмечено достоверного изменения вариабельности, как САД (ВСАД), так и ДАД (ВДАД).

Зафиксировано достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» – индекса времени САД (ИВСАД) за сутки, день и ночь на 37,7, 33,9 и 45,9% соответственно; индекса времени ДАД (ИВДАД) на 52,71% и индекса площади ДАД (ИПДАД) на 49,5% в ночные часы.

При оценке суточного профиля как САД, так и ДАД выявлено заметное увеличение процента лиц с величиной суточного индекса более 10% (рисунки 1, 2). Для пациентов с АГ это является прогностически более благоприятно, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органных поражений [8].

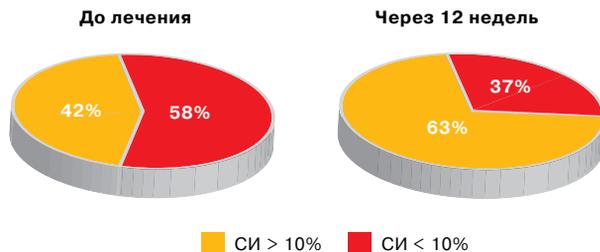
По окончании лечения наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема (СУП) ДАД ( $21,1 \pm 1,9$  исходно,  $14,7 \pm 1,8$  конечно). Скорость утреннего подъема САД уменьшилась на 11%. Зарегистрированная динамика свидетельствует об уменьшении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы на фоне терапии индапом.

После 12-недельной терапии индапом выявлена отчетливая тенденция к уменьшению полостных размеров левого желудочка (достоверная для КСР: исходно –  $34,5 \pm 0,07$  мм, в конце те-

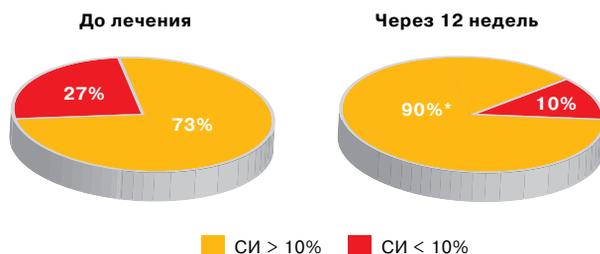
**Таблица 2. Влияние индапа на показатели СМАД у пожилых больных с АГ**

| Показатель  | Исходно        | Через 3 месяца лечения | Δ%      |
|-------------|----------------|------------------------|---------|
| САД сутки   | 138,26 ± 1,67  | 127,79 ± 2,16          | -7,58*  |
| ДАД сутки   | 76,26 ± 1,94   | 73,1 ± 1,82            | -4,21   |
| САД день    | 143,1 ± 1,45   | 133,05 ± 2,21          | -6,99*  |
| ДАД день    | 80,3 ± 2,12    | 78,11 ± 1,97           | -2,75   |
| САД ночь    | 130,63 ± 3,08  | 117,47 ± 2,69          | -10,07* |
| ДАД ночь    | 68,9 ± 1,79    | 63,74 ± 1,83           | -7,49*  |
| ВСАД сутки  | 16,47 ± 0,61   | 16,21 ± 0,94           | -1,6    |
| ВДАД сутки  | 11,63 ± 0,60   | 11,89 ± 0,73           | 2,26    |
| ИВСАД сутки | 67,11 ± 4,08   | 41,84 ± 5,2            | -37,7*  |
| ИВДАД сутки | 38,11 ± 5,86   | 24,26 ± 5,47           | -36,33  |
| ИВСАД день  | 65,21 ± 4,06   | 43,11 ± 5,45           | -33,9*  |
| ИВДАД день  | 34,47 ± 6,09   | 25,79 ± 5,99           | -25,19  |
| ИВСАД ночь  | 71,47 ± 5,54   | 38,68 ± 6,82           | -45,9*  |
| ИВДАД ночь  | 44,63 ± 7,2    | 21,11 ± 5,63           | -52,71* |
| ИПСАД сутки | 286,53 ± 29,58 | 141,79 ± 24,10         | -50,51* |
| ИПДАД сутки | 87,53 ± 18,04  | 58,47 ± 16,79          | -33,19  |
| ИПСАД день  | 272,53 ± 25,65 | 145,58 ± 25,43         | -46,58* |
| ИПДАД день  | 83,89 ± 19,94  | 57,47 ± 17,05          | -31,49  |
| ИПСАД ночь  | 328,21 ± 58,60 | 126,74 ± 35,93         | -61,39* |
| ИПДАД ночь  | 106,74 ± 18,6  | 53,90 ± 18,7           | -49,5*  |
| ЧСС сутки   | 69,84 ± 1,71   | 71,32 ± 1,63           | 2,11    |
| ПАД сутки   | 62,11 ± 2,23   | 54,89 ± 1,98           | -11,61* |
| СУП САД     | 25,4 ± 3,06    | 22,5 ± 3,04            | -11,37  |
| СУП ДАД     | 21,1 ± 1,90    | 14,7 ± 1,80            | -30,64* |

Обозначения: \* –  $p < 0,05$ ; Δ – степень изменения показателя в %.



**Рис. 1. Динамика суточного профиля САД на фоне терапии индапом**



Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения: \*  $p < 0,05$ .

**Рис. 2. Динамика суточного профиля ДАД на фоне терапии индапом**

рапии –  $32,3 \pm 0,06$  мм), достигнуто достоверное сокращение размера полости левого предсердия – с  $35,4 \pm 0,70$  мм до  $33,3 \pm 0,54$  мм. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился со  $129,75 \pm 6,6$  г/м<sup>2</sup> до  $121 \pm 4,93$  г/м<sup>2</sup>, что составило 7%. Исходно 28% больных имели нормальную геометрию левого желудочка (НГ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ) выявлялись у 24 и 43% пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) – у 5% больных. По окончании терапии индапом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло до 48%, что ассоциировалось с уменьшением процента лиц с прогностически наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ (КГ на 6%, ЭГ на 14%). В 40% случаев регрессу ГЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

На фоне терапии обнаружено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (от  $55,5 \pm 1,18\%$  до  $59 \pm 1,24\%$ ).

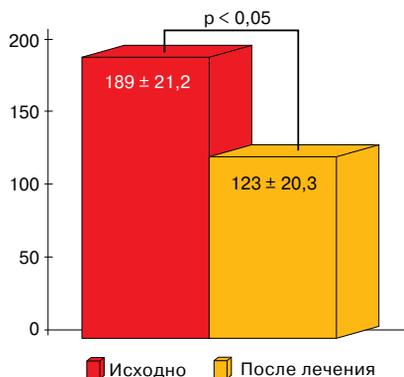
Лечение индапом приводило к улучшению диастолической функции левого желудочка (изменения недостоверны).

Достоверных изменений уровня креатинина крови и СКФ не выявлено. СКФ исходно составила  $70 \pm 5,7$ , после лечения –  $73,9 \pm 7,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). МАУ принято считать выделение с мочой 30–300 мг альбумина в сутки. Предполагается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [9].

В конце 12-недельного курса лечения зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис. 3). Встречаемость истощенного ФПР после лечения уменьшилась на 4,8%, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек, о снижении интрагломерулярной гипертензии.

При анализе показателей ВРС отмечена тенденция к уменьшению параметров, характеризующих симпатическую составляющую и повышение общей ВРС. Величина среднего квадратичного отклонения ЧСС (СКО) на фоне лечения индапом



Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения:  $p < 0,05$ .

**Рис. 3. Динамика суточной микроальбуминурии на фоне 12-недельной терапии индапом**

увеличилась с  $26,5 \pm 2,1$  до  $27,4 \pm 1,9$  мс. Обращает на себя внимание достоверное уменьшение отношения LF/HF (исходно –  $5,2 \pm 0,75$ ; после лечения –  $2,7 \pm 0,68$ ), что говорит о благоприятном влиянии индапа на вегетативный гомеостаз больных, что связывают с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [10].

Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения индапом достоверно не изменились. Наблюдалось незначительное снижение уровня калия в крови ( $4,61 \pm 0,12$  – до лечения;  $4,17 \pm 0,12$  – после лечения), однако эти изменения укладывались в рамки нормальных значений.

По результатам опросника MOS SF-36 уровень качества жизни у пациентов до лечения индапом составил  $45,9 \pm 3,0$  балла, после лечения –  $47,9 \pm 3,2$  балла. При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика по следующим шкалам: ролевого физического и эмоционального функционирования (увеличение балла оценки на 7 и 6% соответственно), общего здоровья и жизнелюбия – на 7% по каждой из них.

На фоне проведенной терапии индапом отмечался рост ряда показателей, отражающих улучшение состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее благоприятная динамика наблюдалась со стороны шкалы отсроченного воспроизведения (увеличение балла оценки на 22%). Важность этого факта определяется тем, что артериальная гипертензия у пожилых людей способствует развитию деменции, которая резко ухудшает качество жизни больных, их социальную адаптацию и существенно повышает затраты на лечение [11].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I–II степени, обладающим органопротекторными свойствами. Препарат благоприятно влияет на показатели СМАД: способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки

давлением», не увеличивает вариабельность АД, уменьшает скорость утреннего подъема САД и ДАД.

2. 3-месячная терапия индапом оказывает органопротекторное действие на морфо-функциональное состояние сердца: при лечении сокращаются полостные размеры левого желудочка и левого предсердия, уменьшается ГЛЖ, нормализуется геометрия ЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы; индап также благоприятно влияет на диастолическую функцию левого желудочка. Терапия индапом пожилых больных с АГ сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ и нормализуется внутриклубочковая гемодинамика.

3. 12-недельное лечение индапом существенно не влияет на вегетативный гомеостаз. Индап не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена. Лечение индапом ассоциируется с улучшением качества жизни и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально у больных пожилого возраста.

**Контактный адрес:** 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, завкафедрой проф. Стаценко М.Е.

**Контактный телефон:** (8442) 23-86-62, 38-53-57, 97-31-48.

E. mail: statsenko@vistcom.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертонии в старческом возрасте. *Consilium medicum* 2004; 6 (12): 888-893.

2. Вартанян Е.А., Барт Б.Я., Дергунова Е.Н., Скакова Т.И. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных артериальной гипертонией до и в процессе комбинированной антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 3 (3), ч. II: 56-58.

3. Борисов И.А. Патология почек у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. С. 41.
4. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. Русский медицинский журнал 2003; 11 (12): 699-702.
5. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 1999. С. 40.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. С. 320.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГеотарМед, 2003. С.150.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999. С. 234.
9. Stuveling E.M., Bakker S.J., Hilige H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 497-508.
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей риска развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. С. 237.
11. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. Русский медицинский журнал 2002; 10 (1(145)): 7-10.

# Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть\*

*Якусевич В.В.*

*Ярославская государственная медицинская академия*

Создание качественных лекарственных средств относится в России к числу приоритетных медицинских проблем. Отечественные разработки в области фармации при внедрении их в производство настолько отличались от экспериментальных образцов, что воспроизводство их в других странах было абсолютно невозможным. Более того, практически ни одно из отечественных лекарственных средств не проходило серьезных контролируемых испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины. Наконец, два последних десятилетия развития рыночных отношений в России ознаменовались крахом национальной фарминдустрии, которая из «созидающей» превратилась в «копирующую», ориентированную прежде всего на выпуск воспроизведенных препаратов или дженериков.

При этом количество предприятий, имеющих лицензию на производство медицинских препаратов, многократно возросло и сегодня практически не поддается учету. Так, по мнению зампреда Комитета Совета Федерации по науке, культуре, образованию, здравоохранению и экологии Б. Шпигеля их было более 600 на конец 2004 года (АИФ, 2004, № 47, с. 7-8). В других сообщениях СМИ фигурируют цифры порядка 1000 производств.

По-видимому, точного количества российских производителей не знает никто, за исключением лиц, причастных к выдаче лицензий на фармацевтическую деятельность, держа эти сведения в строгой тайне.

Сегодня рынок лекарственных средств России по количеству разрешенных к применению препаратов, безусловно, входит в когорту мировых лидеров. К сожалению, этого нельзя сказать

---

\* статья опубликована в журнале Рациональная фармакотерапия в кардиологии № 4. 2006 г..

о качестве медикаментов, используемых в отечественном здравоохранении.

Категория «качество» должна, прежде всего, отражать идентичность реального содержимого в серийно произведенном препарате заявленному составу. Последний, в свою очередь, должен соответствовать стандарту, одобренному государством.

Основные составляющие качества должны быть следующими. Это химическая чистота действующего вещества и точное соответствие его количества заявленному в конкретной лекарственной форме. Это также биологическая инертность наполнителей, идентичность даты реального производства дате, указанной на маркировке, и, наконец, строгое соблюдение условий хранения и транспортировки. Вместе с эффективностью и безопасностью лекарственного средства его качество составляет триаду, точно соблюденные параметры которой позволяют ввести некий виртуальный термин – «идеальное лекарство».

Правила производства лекарственной продукции регламентируются сводом общепринятых положений качественной производственной практики (GMP). Продукция предприятий, имеющих сертификат GMP, может служить условным эталоном качества медикаментов.

Несоответствие установленным требованиям к препарату, т.е. к его качеству, отражено в документах FDA. Приведен перечень рисков при применении лекарственных средств. Ожидаемые побочные эффекты: предотвращаемые и непредотвращаемые. Ошибки при назначении и применении. Несоответствие установленным требованиям. Неизвестные: непредвиденные побочные эффекты, неизученные механизмы действия, неизученное действие у отдельных групп населения (FDA “Managing the risks from medical product use” с изменениями).

Другой документ – «Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям» (EMA) – выделяет 4 класса таких несоответствий, по которым конкретный препарат должен быть исключен из арсенала лекарств, разрешенных к применению (см. таблицу)

## Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям (ЕМЕА с изменениями)

| Класс риска | Описание   |
|-------------|--|
| 1           | Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести серьезный риск жизни или вызвать состояния, угрожающие жизни пациента   |
| 2           | Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся к классу 1                       |
| 3           | Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести значительный вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся к классу 1 или 2 |
| 4           | Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, однако изъятие было предписано                  |

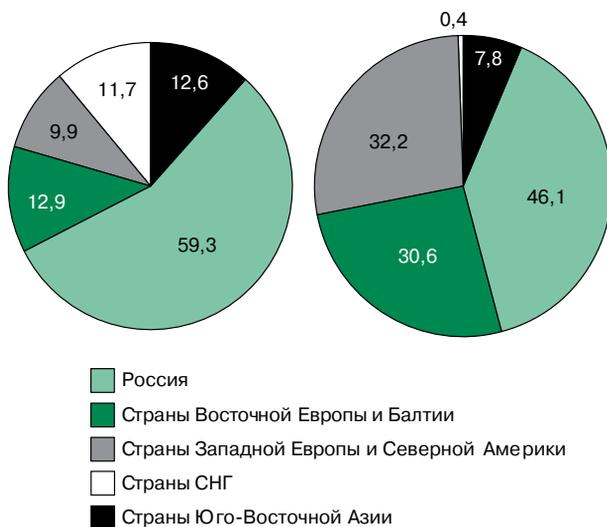
По данным ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» главной причиной изъятия лекарств из обращения в России за период с 1999 по 2002 год служил 3-й класс их несоответствия, т.е. изъятые препараты хотя и не угрожали непосредственно жизни и здоровью пациента, однако могли ухудшить результаты лечения, замедлить выздоровление (рис. 1). Частая встречаемость этого несоответствия может дезориентировать как врачей, так и больных и вызвать дискредитацию конкретных лекарственных средств. Еще больше впечатляют данные того же ФГУ по изъятию лекарственных средств, несоответствие которых обозначено классами рисков 1, 2, т.е. реальной угрозой здоровью и даже жизни пациентов. Большая часть этих препаратов производится в России (рис. 2).

Трудно не провести параллель между этими цифрами и бурным ростом отечественных фирм–производителей медпрепаратов.

Более подробно указанные вопросы освещены на сайте Росздравнадзора ([www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)), на котором представлена оперативная информация об изъятых из обращения



**Рис. 1. Характеристика лекарственных средств, изъятых из обращения за период 1999–2002 гг. (по классам несоответствий)**



**Рис. 2. Распределение несоответствий лекарственных средств по стране происхождения (классы 1 и 2)**

лекарствах. При этом причиной изъятия практически всегда является качество медикаментов.

В целом российский фармацевтический рынок сегодня представлен тремя видами лекарственных средств.

Это инновационные (оригинальные) препараты, доля которых составляет около 20%; отечественные и зарубежные воспроизведенные лекарства (дженерики) – 75–80% и, что прискорбно, фальсификаты, доля которых присутствует в каждой из обозначенных групп.

Фальсификаты – категория особая. Количество их не поддается учету, и каких-либо официальных сведений о них в специальной литературе не публикуется. В интервью средствам массовой информации ведущими учеными и администраторами российского здравоохранения уровень «лекарственных подделок» обозначается в пределах 6–10% от общего количества продаваемых в стране лекарств.

Так, в ноябре 2005 года на страницах «Комсомольской правды» руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Р.У. Хабриев пишет, что количество поддельных лекарств в России составляет 6% (КП, 03.11.2005). Самыми «подделываемыми» лекарствами, по его мнению, являются антибиотики (бисептол, левомицетин, клафоран, цефазолин), спазмалгетики – но-шпа и омез, почему-то отнесенный автором (или редакцией?) к сердечно-сосудистым средствам. В том же интервью содержится информация о том, что в развитых странах (по данным ВОЗ) фальсифицированные лекарства составляют до 10%, а в бедных – 25% и более. Можно было бы преисполниться гордостью за свою страну, на рынке которой количество фальшивок наименьшее, если бы не апрельское 2002 года заседание Комитета экспертов ВОЗ, на котором представители России и Китая давали объяснение по поводу избытка поддельных лекарств в своих странах. Более того, в средствах массовой информации появилось сообщение о строительстве в Свердловской области предприятия по уничтожению изъятой контрафактной фармацевтической продукции. Наконец, в течение последнего года тема «лекарственных подделок» регулярно возникала в расследованиях тележурналистов НТВ и сопровождалась более чем убедительным видеорядом отечественной индустрии фальсификации.

Следует констатировать, что объективную картину, отражающую оборот фальсификатов в России, сегодня оценить невозможно как в силу объективных причин (слабость контролирующих структур, несовершенство лабораторной службы, часто упрощенные правила регистрации лекарственных средств, повсеместное неисполнение законов, регламентирующих оборот медикаментов, и пр.), так и причин субъективных, которые ответственные лица предпочитают не обсуждать.

Видимо, «лекарственные подделки» изжить окончательно и бесповоротно не удастся никогда, однако несколько громких судебных процессов, широко освещенных СМИ, безусловно, могли бы приостановить нарастание их производства. Тем не менее, несмотря на сообщения о фактах грубого нарушения в сфере производства медикаментов известными российскими производителями, о мерах, к ним принятых, широкому кругу врачей и провизоров ничего не известно.

И хотя Научный центр экспертизы средств медицинского применения, имеющий в своем составе пять институтов по основным направлениям, прилагает усилия для контроля качества соответствующей продукции, сколь-либо значимого успеха в деле борьбы с фальсификатами не наблюдается.

В еще большей степени проблема качества связана с высоким удельным весом воспроизведенных лекарств на рынке России. Более 3000 отечественных и зарубежных компаний регистрируют сотни и тысячи этих препаратов ежегодно. С одной стороны, такая экспансия дженериков имеет безусловные положительные стороны. Это снижение затрат на лечение, повышение доступности современных лекарственных средств для малообеспеченных категорий населения, сдерживание роста цен на оригинальные препараты. С другой стороны, количество копий одного оригинала в России превосходит все мыслимые пределы, достигая десятков (эналаприл, амлодипин, симвастатин) и даже сотен (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) препаратов различных производителей. При этом практические врачи не могут получить достаточно

полную информацию о вновь появляющихся и широко рекламируемых дженериках.

Не случайно в стране родился афоризм столь же шуточный, сколь и печальный: «Обычно выписываю тот препарат, который обозначен на авторучке, которой выписываю». Увы, в этом есть доля истины. Маркетинговый штурм, своеобразная битва за практического врача достигли апогея, нося зачастую откровенно некорректный характер. Медицинские журналы заполнены сообщениями о небывалом клиническом успехе дженериковых препаратов, эффективность и безопасность которых едва ли не превосходит таковую для препаратов инновационных. Уместно привести цитату из книги «Основы доказательной медицины» Т. Гринхальх (М., 2004, с. 53): «Многих студентов удивляет, что примерно 99% научных публикаций годятся не для использования в практической медицине, а для мусорной корзины».

Мнения по поводу использования воспроизведенных лекарств достигают некоей полярности, сформулированной проф. С.Ю. Марцевичем. Сторонники дженериков полагают, что «... если эти препараты зарегистрированы, то они всегда терапевтически эквивалентны оригинальному препарату». Это мнение всячески распространяется теми, кто причастен к выпуску и регистрации дженериков. В противовес им представители компаний, выпускающих оригинальные препараты, декларируют точку зрения прямо противоположную: «Дженерики всегда хуже оригинальных препаратов: они менее эффективны и чаще дают побочные эффекты». В противостоянии этих позиций ключевым является вопрос: о каком, собственно, дженерике идет речь? Если это препарат, произведенный в соответствии с правилами GMP, имеющий подтвержденную фармацевтическую, фармакокинетическую и, что самое важное, терапевтическую эквивалентность, то его появление в арсенале практикующего врача можно только приветствовать. Косвенным доказательством качества воспроизведенного лекарственного средства может также служить регистрация его в странах ЕЭС и/или в США.

К сожалению, чаще приходится иметь дело с препаратами производителей малоизвестных, не имеющих устойчивой репутации на российском рынке. Их появлению во многом способствуют правила регистрации лекарственных средств в России. Например, при оценке фармацевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату сопоставляются количественное и качественное их соответствие, тождественность физико-химических свойств и лекарственной формы, но не требуются сведения о качестве наполнителя, содержании токсических примесей и продуктов деградации. При этом допускается 5%-е отклонение в содержании действующего вещества между сравниваемыми препаратами.

Еще более лояльно подтверждение биоэквивалентности вновь регистрируемых дженериков. Расхождение по основным клиническим параметрам может достигать 20–25% в обе стороны и при этом препарат признается эквивалентным. Нетрудно подсчитать, что при замене одного препарата-дженерика на другой в процессе лечения врач (и пациент) рискуют столкнуться с 40%-м отклонением таких важных характеристик, как скорость нарастания и уровень концентрации лекарства в плазме, его распределения, времени его выведения из организма и пр.

Одновременно не требуется предоставления данных о фармакокинетических параметрах в разных возрастных группах при длительном применении препарата и, парадокс, о выявленных нежелательных лекарственных явлениях. В качестве примера можно привести данные ГНИЦ профилактической медицины по оценке биоэквивалентности двух амлодипинов-дженериков. При сравнении оригинального препарата Норваск («Пфайзер», США) и препарата Кардилопин («Эгис», Венгрия) у добровольцев совпадение фармакокинетических показателей сочеталось с одинаковой частотой побочных эффектов. В то же время отечественный препарат Омелар-кардио (ЗАО «Оболенское»), демонстрируя совпадение основных фармакокинетических показателей, отличался от оригинала практически удвоением числа нежелательных лекарственных реакций (11 случаев против 6). Тем не менее оба препарата заре-

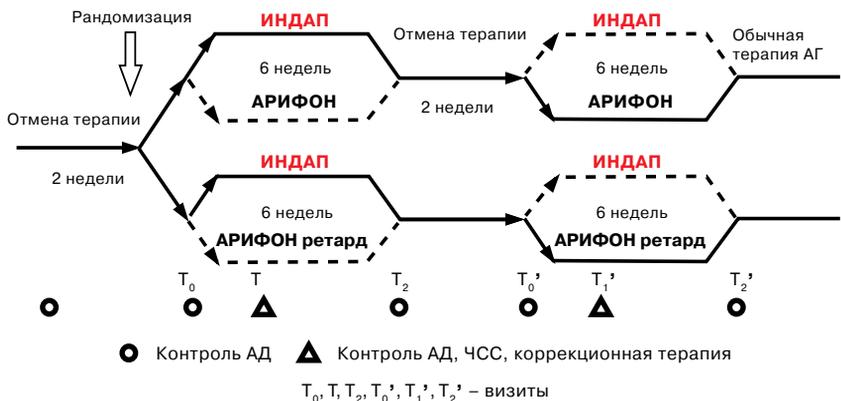
гистрированы в России. Вызывает ряд вопросов та скорость, с которой проводятся исследования биоэквивалентности дженериков в России. В стране имеется 10 лабораторий, сертифицированных на проведение таких исследований (Белоусов Ю.Б., 2005). При этом количество регистрируемых препаратов в год исчисляется сотнями.

Наибольшее сожаление вызывает отсутствие в обязательном перечне требований для регистрации дженериков доказательств их взаимозаменяемости с оригинальным лекарственным средством, т.е. критерия, ради которого, собственно, и создаются дженерики. Фактически признание фармакокинетического тождества двух препаратов а priori подразумевает их фармакодинамическую эквивалентность.

С этим трудно согласиться. Воздействие препарата на организм не может определяться исключительно скоростью и объемом его всасывания, временем достижения максимальной концентрации, распределением, метаболизмом и другими фармакокинетическими параметрами. Автор берет на себя смелость утверждать, что возможно подобрать два препарата из принципиально разных фармакологических групп, кинетические параметры которых будут абсолютно идентичны. Однако никто не станет на этом основании доказывать их терапевтическую взаимозаменяемость.

На наш взгляд, предпочтение должно отдаваться тем воспроизведенным препаратам, которые доказали свою состоятельность в сравнительных с оригиналом исследованиях эффективности и безопасности. К сожалению, такие исследования в России немногочисленны, часто не рандомизированы, в них отсутствует стандарт отклонений в терапевтическом воздействии.

Обращает внимание, что к таким исследованиям чаще прибегают компании, уверенные в качестве своей продукции и представляющие все регистрационные данные о своих препаратах в открытой печати. В этом случае маркетинговая информация подкрепляется серьезной доказательной базой и не может вызывать



**Рис. 3. Схема сравнительного исследования препаратов Индап, Арифон и Арифон ретард**

возражений против использования конкретного лекарственного средства. Естественно, никто не призывает к полномасштабному многоцентровому исследованию эффективности и безопасности дженериков с фиксацией жестких конечных точек. Это невозможно в первую очередь по экономическим причинам. Речь идет о хорошо спланированных недлительных сравнительных испытаниях в параллельных группах с обязательной рандомизацией и в идеале с «перекрестом» в середине исследования. Совпадение (или несовпадение) мягких конечных точек (ЧСС, АД, уровня диуреза, лабораторных показателей частоты и выраженности побочных эффектов и др.) в этом случае позволяет достаточно объективно судить о целесообразности включения дженерика в арсенал врача. Только в этом случае будет работать пресловутый показатель «стоимость – эффективность». Часто он имеет только одну достоверную составляющую – ценовую; о качестве же препарата объективной информации либо не имеется, либо она подменяется некорректно выполненными «отчетами об использовании». Увлечение ценовой доступностью – характерная черта отечественного фармацевтического рынка. Уже не удивляют цены на достаточно современные препараты, сопоставимые с ценами на проезд в общественном транспорте. Рекорд личных

наблюдений автора поставил Эналаприл производства компании «Росмедпрепараты», упаковка которого (20 табл. × 10 мг) в декабре 2005 года стоила в Ярославле 3 руб. 98 коп. с учетом НДС. Данных о какой бы то ни было эквивалентности этого лекарства ренитеку нам обнаружить не удалось.

Следует отметить, что важность сравнительных клинических исследований дженериков сегодня признается многими отечественными учеными. Не случайно с каждым годом объем этих исследований неуклонно растет. В качестве примеров последнего года можно привести сравнительное перекрестное исследование эффективности и безопасности Кардилопина («Эгис», Венгрия) и Норваска («Пфайзер», США), в котором продемонстрирована практически одинаковая антигипертензивная активность этих препаратов при идентичном уровне нежелательных лекарственных реакций. Из большого количества зарегистрированных в России индапамидов только один подтвердил свою состоятельность в сравнительном исследовании с оригиналом. Проведенное в Москве и Ярославле перекрестное исследование позволило сравнить Индап («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) с оригинальными препаратами Арифон и Арифон ретард («Сервье», Франция). Дизайн исследования (рис. 3) предполагал поочередное сравнение дженерика с каждым из оригинальных препаратов. В качестве конечных точек фиксировались АД, ЧСС, частота и выраженность побочных эффектов. Результаты исследования позволили сделать вывод, что препарат Индап обладает сходным терапевтическим эффектом (без достоверных различий) с оригинальными лекарственными средствами при одинаковом профиле безопасности.

Таким образом, поток лекарств, захлестнувший российский фармацевтический рынок, предполагает грамотный и взвешенный выбор препарата в каждой конкретной клинической ситуации. Отправными точками такого выбора должны быть следующие:

1. Сведения о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности воспроизведенного препарата, опубликованные в печати, с указанием степени отклонения от оригинального

лекарственного средства. Эти данные должны также вноситься в аннотацию на препарат и справочную литературу.

2. Указание на соответствие (или несоответствие) производства препарата положениям GMP.

3. Доказательства терапевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату, полученные путем корректных сравнительных исследований.

4. Опыт использования препарата в России, данные широко-масштабных проектов с годовым и более длительным наблюдением пациентов.

Важно подчеркнуть, что лекарственный препарат не имеет национальной принадлежности и может производиться в любой стране при соблюдении всех указанных условий. В этом случае не потребуются административная защита отечественного рынка, поскольку качественные препараты автоматически начнут вытеснять лекарства с недоказанной эффективностью и безопасностью, а показатель «стоимость – эффективность» станет по-настоящему объективным.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Марцевич С.Ю. и соавт. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Рос. кардиолог. журн. 2004; 4: 53-57.

2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Рос. кардиолог. журн. 2006; 2: 73-77.





Подписано в печать 09.07.2007.

Формат 142 × 203 мм. 96 с.

Тираж 15 000 экз.

Москва, «Рекламно-издательская группа МегаПро», 2007.