

# Роль диуретиков в лечении АГ

Т.В. Павлова

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, которое является фактором риска развития атеросклероза, хронической ишемической болезни сердца и мозга, а также ее обострений – инфарктов миокарда и ишемических инсультов, зачастую приводящих к инвалидизации и летальному исходу. Современное лечение АГ является важной стратегической задачей, главная долгосрочная цель которой – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Согласно современным рекомендациям, для медикаментозной терапии АГ можно использовать все классы антигипертензивных препаратов (диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и некоторые другие), которые не отличаются существенно по гипотензивной активности, однако в силу различного механизма действия имеют некоторые приоритеты при использовании у определенных групп больных. Важным фактором в выборе антигипертензивного препарата также является степень доказанности его эффективности в плане снижения риска осложнений АГ по данным многоцентровых клинических исследований.

## Тиазидные диуретики

Диуретики – не только самый длительно использующийся класс гипотензивных препаратов, но и один из наиболее востребованных и изученных классов. Возможность лечения отеков привлекала внимание врачей с древних времен. Интенсивные поиски веществ, обладающих мочегонным эффектом, велись на протяжении всей истории медицины, однако они были малоуспешными. К началу XX в. в арсенале врачей присутствовали только очень слабые средства – каломель (HgCl), предложенный еще Парацельсом (1493-1541), морской лук и кофеин-подобные препараты. Первые высокоэффективные диуретики были открыты случайно в 1919-1920 гг. – оказалось, что ртутные соединения, использующиеся для лечения сифилиса (меркузал), обладают также выраженным диуретическим эффектом. Однако наряду с высокой мочегонной активностью они характеризовались и значительной токсичностью. В настоящее время соединения ртути в клинической кардиологии не ис-

пользуются, но их изучение сыграло важную роль в развитии современных представлений о почечных и внепочечных механизмах действия диуретиков. Благодаря этим данным, начиная с 1940-х годов были созданы несколько групп мочегонных препаратов, различающихся по механизмам действия: ингибиторы карбоангидразы, осмотические, тиазидные и петлевые диуретики. В настоящее время все они очень широко применяются в клинике внутренних болезней для лечения отечного синдрома и увеличения диуреза (хроническая сердечная недостаточность – СН, нефротический синдром, асцит, некоторые виды шока, отравления, глаукома). Использование и изучение диуретиков в течение многих лет позволило выделить среди них препараты, применение которых у больных АГ считается наиболее целесообразным, и в настоящее время с целью длительного контроля артериального давления (АД) используются две группы мочегонных – тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Тиазидные диуретики (хлортиазид, гипотиазид, хлорталидон) были открыты в 1956-1958 гг. Это событие вошло в историю как одно из ключевых открытий XX в. в области кардиологии. Механизм их действия преимущественно заключается в блокаде реабсорбции хлорида натрия клетками дистального извитого канальца, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, падению сердечного выброса и, следовательно, снижению уровня АД. Этот механизм снижения АД работает в первые 1-1,5 мес. лечения (быстрый механизм). Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) в этот период не изменяется или даже несколько увеличивается. В дальнейшем запускается отсроченный гипотензивный механизм за счет снижения ОПСС. Это происходит вследствие уменьшения концентрации натрия и кальция внутри клеток гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к дилатации последней. При длительной терапии снижение сосудистого тонуса обусловлено регрессом гипертрофии мышечного слоя артерий.

Большое влияние на отношение к лекарственной терапии АГ оказало крупнейшее исследование ALLHAT (2002 г.), в котором участвовало более 42 тыс. пациентов с АГ в сочетании с одним или несколькими факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Часть больных имела СД и другие метаболические нарушения. Целью исследования было сравнение влияния тиазидного диуретика хлорталидона

(12,5-25 мг/сут) и других антигипертензивных препаратов (доксазозин 2-8 мг, амлодипин 2,5-10 мг, лизиноприл 10-40 мг) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. На фоне использования хлорталидона отмечалось преимущественное снижение риска инсульта и СН, тогда как по частоте фатального и нефатального инфаркта миокарда эффективности диуретика и ИАПФ были сопоставимы. Согласно полученным результатам был сделан вывод, что тиазидные диуретики превосходят другие гипотензивные средства в отношении предупреждения развития одной или более форм сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того – это наименее дорогостоящие средства, что делает их максимально доступными для пациентов.

## Данные метаанализа

Крупный метаанализ, проведенный В. Psaty и соавт. (2003 г.), изучал в сравнительном аспекте эффективность шести различных антигипертензивных классов, использовавшихся в качестве препаратов первой линии лечения АГ. Результаты исследования показали, что уровень снижения АД был практически одинаковым на фоне использования всех классов гипотензивных средств. При этом тиазидные диуретики как средства 1-й линии не уступали другим классам лекарственных препаратов ни по одному из учитывавшихся исходов, а по ряду исходов (частота развития застойной СН, инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений) имели преимущества. Таким образом, длительная терапия тиазидными диуретиками снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и сопутствующими нарушениями.

Однако тиазидные диуретики имеют ряд негативных влияний на углеводный, липидный и пуриновый виды обмена. Наибольшее клиническое значение имеет их диабетогенный эффект вследствие потери внутриклеточного и внеклеточного калия  $\beta$ -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, что приводит к нарушению секреции инсулина и гипергликемии. Выраженность и гипотензивного эффекта, и негативного влияния на метаболизм зависит от дозы диуретика. Так, согласно данным исследования MRFIT, применение гипотиазида в дозе 50 мг/сут в течение 6 лет привело к развитию сахарного диабета (СД) типа 2 у 1 % пациентов, тогда как доза 25 мг/сут, использовавшаяся в исследованиях SHEP и TOMHS, не увеличивала риск развития СД. Необходимо помнить, что тиазидные диуретики являются самыми сильными калийвыводящими мочегонными, а метаболические нарушения, возникающие на фоне их приема, зачастую приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что снижает выраженность гипотензивного эффекта тиазидов и даже может привести к его полному исчезновению. Дисметаболические нарушения способствуют возникновению и учащению эпизодов желудочковых нарушений ритма, фор-

мированию инсулинорезистентности, ускорению процессов атерогенеза. Считается, что малое влияние диуретиков на риск возникновения ишемической болезни сердца связано с нежелательными метаболическими нарушениями, возникающими на фоне их длительного приема.

Именно поэтому при использовании тиазидных диуретиков в реальной клинической практике необходимо помнить, что их целесообразно назначать в низких дозах (12,5-25 мг/сут). Такой режим приема обеспечивает хорошую переносимость, которая практически не отличается от переносимости других классов препаратов. Ограничение потребления соли значительно увеличивает антигипертензивную эффективность диуретиков и снижает риск развития гипокалиемии. Комбинация диуретиков с ИАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, ( $\beta$ -адреноблокаторами увеличивает гипотензивную эффективность лечения, при этом риск возникновения гипокалиемии значительно уменьшается, и в настоящее время мочегонные препараты являются наиболее часто используемым компонентом комбинированной терапии АГ.

## Индапамид: результаты исследований

Тиазидоподобный диуретик индапамид был синтезирован в 1970-е годы и по химической структуре схож с тиазидами, однако существенно отличается от них по свойствам. Этот препарат гораздо меньше влияет на реабсорбцию хлорида натрия и, соответственно, обладает минимальным калийвыводящим эффектом. Его выраженное гипотензивное действие связано, в первую очередь, с влиянием на тонус сосудов: доказано, что индапамид оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет блокады кальциевых каналов и активации калиевых каналов, а также стимуляции синтеза простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  – мощных естественных физиологических вазодилаторов. Индапамид не оказывает негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый виды обмена, значительно реже вызывает снижение уровня калия. Благодаря оптимальному сочетанию эффективности гипотензивного действия и метаболической безопасности, доказанному в большом количестве клинических исследований, индапамид в настоящее время широко применяется как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими классами гипотензивных препаратов.

В одном из первых исследований с использованием индапамида, проведенном J. Flack и соавт. (1993 г.), было определено более выраженное снижение микроальбуминурии на фоне терапии индапамидом (2,5 мг/сут) в сравнении с каптоприлом (37,5 мг/сут) при одинаковом гипотензивном эффекте. Исследование PATS (1998 г.), включавшее 5665 больных с перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, показало, что в группе пациентов, принимавших индапамид, часто-

та повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29 % ниже в сравнении с группой плацебо.

S. Tan и соавт. (1996 г.) установили кардиопротективные свойства индапамида – через 6 мес. от начала его применения был отмечен регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в сравнении с терапией клонидином, при этом выраженность гипотензивного эффекта в группах также была сопоставима. Международное многоцентровое рандомизированное исследование LIVE (2000 г.) также убедительно доказало возможность уменьшения ГЛЖ при использовании индапамида. Его целью было сравнение способности индапамида (1,5 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут) снижать индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у 577 больных АГ и ГЛЖ, подтвержденной эхокардиографией, которые в течение 52 нед. получали один из изучаемых препаратов. По результатам исследования снижение уровня АД было практически одинаковым в сравниваемых группах, но в группе пациентов, принимавших индапамид, отмечалось достоверное уменьшение ГЛЖ. При этом оказалось, что эналаприл способствовал уменьшению толщины только задней стенки ЛЖ, в то время как индапамид уменьшал внутренний диаметр ЛЖ, а также толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки. Такое влияние индапамида на морфологию ЛЖ определяет его высокую эффективность вне зависимости от геометрического типа ГЛЖ (концентрическая или эксцентрическая). Данные экспериментальных исследований показали, что этот эффект индапамида обусловлен регрессом гипертрофии кардиомиоцитов и уменьшением отложения белков внеклеточного матрикса на фоне его применения.

В ходе крупного исследования PROGRESS (2006 г.) изучалось влияние гипотензивной терапии на частоту развития ишемического инсульта у 6105 пациентов, перенесших в течение предшествующих 5 лет мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. В качестве основного препарата был выбран периндоприл (4 мг/сут), для достижения целевого АД при необходимости к нему добавляли индапамид (2,5 мг/сут). Средняя продолжительность исследования составила 4,2 года. Достоверное снижение вероятности развития повторного инсульта на 43 % было получено только в группе пациентов, принимавших в комбинации с периндоприлом индапамид, в то время как в группе монотерапии периндоприлом достоверного снижения риска инсульта не отмечалось. Этот факт дал основание утверждать, что именно индапамид, а не периндоприл, оказал столь существенное влияние на снижение риска инсульта.

В многоцентровом исследовании HYVET (2008 г.) изучались преимущества и риски гипотензивной терапии у лиц в возрасте старше 80 лет. В качестве первичной конечной точки рассматривались все случаи инсульта, в качестве вторичной конечной точки – общая смертность, смертность от инсульта, сердечно-

сосудистая смертность и СН. В группе активного лечения пациенты получали пролонгированную форму индапамида, сравнение проводилось с группой плацебо. Через 2,1 года наблюдения было установлено, что в группе индапамида относительный риск развития фатальных и нефатальных случаев церебрального инсульта составил 39 %, общей смертности – 21 %, всех случаев СН – 64 %, всех сердечно-сосудистых событий – 34 %.

В исследование ADVANCE (2007 г.) было включено 11 140 пациентов с СД типа 2 в возрасте старше 55 лет и еще одним фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение комбинации периндоприла (2 или 4 мг/сут) и индапамида (0,625 или 1,25 мг) на протяжении 4,5 лет не только позволило достичь целевых значений АД, но и привело к снижению относительного риска развития сердечно-сосудистой смертности на 18 %. При этом было подтверждено кардио- и нефропротективное действие, а также метаболическая нейтральность данного режима терапии.

Таким образом, на основании большого числа клинических исследований установлено, что длительная терапия индапамидом снижает риск развития сердечно-сосудистых событий как в общей группе пациентов с АГ, так и в отдельных группах больных. Анализ и обобщение результатов клинических исследований с использованием принципов доказательной медицины позволяет разобраться в огромном количестве информации о различных антигипертензивных средствах, установить показания и противопоказания к их использованию. Эффективность отдельных классов препаратов может быть большей в некоторых специфических группах больных, что подразумевает существование ситуаций, когда предпочтительно использование какого-либо определенного лекарственного средства. Основываясь на этих данных, создаются клинические рекомендации, международные и национальные руководства по лечению АГ, которые помогают врачам принимать правильные клинические решения.

Согласно современным рекомендациям, назначение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков имеет четко очерченную область предпочтений, что обусловлено их разной эффективностью у разных категорий пациентов. Назначение диуретиков с целью долгосрочного лечения АГ в качестве препаратов 1-й линии оправдано у пациентов с АГ I-II стадии при изолированной АГ, у пожилых, у больных с дисфункцией ЛЖ, а также у большинства пациентов, которым для достижения целевых значений АД требуется комбинированная терапия. Тем не менее, учитывая выраженный гипотензивный эффект и лучший профиль безопасности индапамида в сравнении с тиазидами, в перечисленных клинических ситуациях целесообразно использовать именно этот диуретик. Все перечисленные исследования были выполнены с оригинальным индапамидом (Арифон®, Арифон® ретард).

## Генерики индапамида

В отличие от оригинального генерик – препарат, содержащий такое же действующее вещество, что и оригинальный, но отличающийся от него по технологии производства, составу наполнителей, содержанию примесей и т. д. Существует мнение, что тщательный контроль за производством препарата и доказательства его биоэквивалентности оригинальному препарату в значительной степени обеспечивают идентичность терапевтических свойств. Однако данные биоэквивалентности существуют не для всех генериков, а если они и существуют, то не всегда являются доступными. Кроме того, понятие биоэквивалентности – достаточно условное, ее критерии нередко меняются, и в настоящее время они отличаются в разных странах. Вследствие названных выше причин можно утверждать, что далеко не все присутствующие на рынке генерики обладают терапевтической эквивалентностью с оригинальными препаратами.

При этом понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества генерических препаратов. Формальные требования для производства как генериков, так и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – GMP (Good Manufacture Practice). Наличие у производителя сертификата GMP, который регулярно подтверждается в ходе полномасштабной проверки производства, позволяет с большой долей уверенности говорить о качественной лекарственной продукции предприятия. Только такие препараты признаются в большинстве развитых стран. К сожалению, подавляющее большинство отечественных производителей лекарственных средств такого сертификата не имеют. В нашей стране отсутствует справочная литература, из которой практикующий врач мог бы получить достоверные сведения о наличии GMP-сертификата у конкретного препарата и конкретного производителя.

Для того чтобы с практических позиций оценить качество генерика, каждый практический врач при выборе лекарственного препарата должен обращать внимание на следующие аспекты:

- производится ли препарат в соответствии со стандартом GMP;
- насколько широко он зарегистрирован в странах Запада (в первую очередь в США и Евросоюзе);
- представила ли компания-производитель данные его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату с указанием количественных отклонений от основных параметров.

При этом безусловным приоритетом должны пользоваться препараты, с которыми проведены ограниченные, но грамотно спланированные клини-

ческие испытания. Примерный протокол такого испытания представлен на рис. 1.

Ситуацию с генериками индапамида, сложившуюся на отечественном рынке, следует считать неблагоприятной – появление все новых и новых генериков создает для практического врача огромные сложности при выборе препарата с конкретным названием. При этом подавляющее большинство этих лекарственных средств не соответствует перечисленным критериям качественного генерического препарата.

В настоящий момент на российском рынке существует только один генерический индапамид, соответствующий всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам, – Индап® (производитель – PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Этот лекарственный препарат производится на территории Евросоюза на современном производстве, сертифицированном в соответствии со стандартами GMP и Международной организации по стандартизации – ISO (International Organization for Standardization); зарегистрирован в 20 странах, в том числе в 6 странах Евросоюза; имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности обеим формам оригинального препарата; имеет большую доказательную базу. Длительность его применения в России составляет уже более 15 лет.

Терапевтическая эквивалентность генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон®) и ретардной формами (Арифон® ретард) оригинального препарата была доказана еще в 2005 году в многоцентровом российском исследовании (С.Ю. Марцевич и соавт.),

Рис. 1. Дизайн клинического исследования.

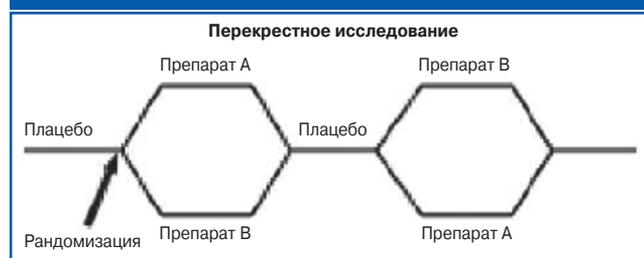
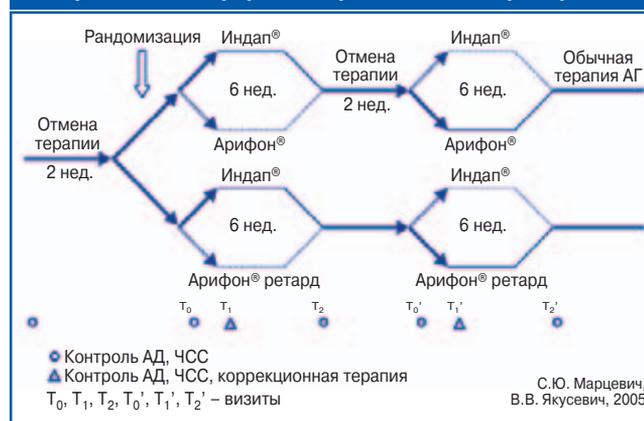


Рис. 2. Дизайн исследования по изучению терапевтической эквивалентности генерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной лекарственными формами оригинального препарата.



С.Ю. Марцевич,  
В.В. Якусевич, 2005

проведенном в соответствии с дизайном, рекомендованным Российским кардиологическим обществом для проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и генерика (рис. 2). На фоне монотерапии Индапом, Арифоном и Арифоном ретард целевые уровни АД были достигнуты у 50,0; 54,5 и 46,7% пациентов соответственно, при этом комбинированная терапия (с добавлением лизиноприла в дозе 10 мг) способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8; 87,5 и 76,7% соответственно. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было. По результатам исследования было сделано заключение, 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 оправданным, если врач выбирает для лечения артериальной гипертензии индапамид».

М.Е. Стаценко и соавт. (2009 г.) изучали эффективность и безопасность длительной терапии Индапом у 40 больных АГ пожилого и старческого возраста. 70% пациентов получали монотерапию Индапом в суточной дозе 2,5 мг, 30% находились на комбинированной терапии (Индап® + лизиноприл). Период наблюдения составил 12 мес. Стойкая нормализация целевых значений АД была достигнута у 100% пациентов, получавших Индап®. При этом отмечено снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Негативного влияния на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов и уровень калия сыворотки крови на фоне длительной терапии Индапом не отмечено. Через 12 мес. терапии Индапом были получены убедительные доказательства органопротективного действия данного препарата – нормализация упругоэластических свойств магистральных сосудов, достоверное снижение массы миокарда ЛЖ, улучшение функционального состояния почек, а также повышение качества жизни больных АГ пожилого и старческого возраста.

### Программа ПЕРСПЕКТИВА

В настоящее время в Российской Федерации под эгидой Национального общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» проходит круп-

номасштабная научно-исследовательская образовательная оздоровительная программа **ПЕРСПЕКТИВА** (Профилактика сЕРдечно-Сосудистого риска у Пациентов с ишемичесКОЙ болезнью сердца, аТеросклерозом и гИперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеВАемости и смертности в Российской Федерации), промежуточные результаты которой уже были опубликованы в ноябре 2012 г. Тем не менее хотелось бы подчеркнуть, что одним из направлений данной программы является ориентация врачей на использование в лечении сердечно-сосудистых заболеваний качественных генериков, имеющих необходимую доказательную базу.

В части программы ПЕРСПЕКТИВА, посвященной проблеме АГ, в качестве базового препарата используется генерический индапамид – Индап® (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). На настоящий момент программа ПЕРСПЕКТИВА охватывает все регионы России и включает 2079 пациентов. Промежуточные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения качественного генерического препарата индапамида – Индап® – как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Так, в группе монотерапии целевой уровень АД был достигнут у 67,6% пациентов, в группе комбинированного лечения – у 87,1% пациентов.

Важным аспектом лечения является его стоимость. Согласно данным фармакоэкономического анализа, проведенного Н.П. Кутишенко и соавт. (2011 г.), средняя стоимость лечения с использованием Индапа составляет около 3 рублей в сутки (что в 3 раза дешевле, чем терапия оригинальным препаратом), что, следовательно, доступно большинству пациентов России. Цена препарата, безусловно, должна учитываться при выборе лекарственного средства, но она не может доминировать над его эффективностью, переносимостью и безопасностью. Однако Индап® обладает не только привлекательной ценой, но и полным объемом информации, свидетельствующей о его высокой эффективности и безопасности, а также данными о его фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом.

Таким образом, учитывая высокую антигипертензивную эффективность, метаболическую нейтральность, выраженные органопротективные свойства и широкую доказательную базу, генерический препарат индапамида – Индап® – следует считать препаратом выбора в лечении пациентов с АГ как в качестве монотерапии, так и в составе различных комбинаций с другими гипотензивными лекарственными средствами.

В РОССИИ БОЛЕЕ  
**15**  
ЛЕТ

# ИНДАП®

индапамид, капс. 2,5 мг

## ПОБЕДИТЕЛЬ ВО ВСЕХ НОМИНАЦИЯХ

- эффективность
- безопасность
- качество
- цена



### ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Производится в соответствии с европейскими стандартами качества GMP и ISO
- Имеет подтверждения био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату
- Обладает обширной доказательной базой
- Доступен по цене
- [Подробная информация о препарате Индап® на сайте www.indap.info](http://www.indap.info)



**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Представительство ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. в России: 115088, г. Москва, ул. Угрешская д. 2, стр.99.  
Тел./факс: (495) 665-61-03, promedcs@promedcs.ru

П № 014238/01 от 18.08.2008  
RU-IND-1569

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ