

Ю. В. ЛУКИНА,
Н. А. ДМИТРИЕВА,
С. Ю. МАРЦЕВИЧ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Изучение эффективности индапамида (ИОНИК®) и эналаприла при мягкой и умеренной артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) и ее лечение по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой. Это связано с широкой распространенностью данного заболевания, а также с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что терапия одним антигипертензивным препаратом не всегда приводит к желаемому результату. Для достижения целевого уровня артериального давления (АД) в клинической практике часто требуется использование комбинации двух и более препаратов.

Комбинированная терапия позволяет не только добиться усиления антигипертензивного эффекта, но и избежать развития побочных реакций, появление которых не исключается при монотерапии средними и максимальными дозами препарата. Комбинация диуретика (Д) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ингибитора АПФ) является одной из возможных рациональных комбинаций для проведения длительной антигипертензивной терапии. В настоящее время предпочтение отдается тиазидоподобным Д, которые помимо своего натрийуретического действия обладают дополнительными положительными свойствами, такими как относительная метаболическая нейтральность, расслабление гладкомышечного слоя сосудистой стенки, улучшение функции эндотелия и т. д. Современным тиазидоподобным Д является индапамид. Оригинальный препарат индапамида – Арифон® (Les Laboratories

Servier, France) известен в России сравнительно давно и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Однако более широкое использование препарата в клинической практике сдерживает его высокая стоимость. В последнее время на российском фармацевтическом рынке появилось несколько препаратов-дженериков Арифона® (оригинального препарата индапамида производства Les Laboratories Servier, France), выпускаемых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом для большинства дженериков отсутствуют убедительные данные об их клинической эквивалентности оригинальному препарату (1, 2). В 2004 году в России был зарегистрирован отечественный дженерик Арифона® – Ионик, ФПО «Оболенское».

Поэтому целью проведенного исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности данного препарата, назначаемого как в виде монотерапии, так и в наиболее часто используемой комбинации – с ингибитором АПФ эналаприлом у больных мягкой и умеренной АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было открытым, рандомизированным с использованием моно- и комбинированной терапии. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ Росздрава. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной АГ: 140<сАД<180 мм рт. ст. и/или 90<дАД<110 мм рт. ст. (сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД). В исследование не включали больных с симптоматической гипертензией; с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, артериальной гипотонией; острым инфарктом миокарда, тяжелым поражением печени, почек, нестабильной стенокардией, с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД, выраженными нарушениями периферического кровообращения; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов, при существующей вероятности несоблюдения расписания визитов по любой причине; при высокой вероятности угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т. д.).

Всего в исследование было включено 30 больных: 9 мужчин и 21 женщина в возрасте от 37 до 81 года, средний возраст составил 60 лет. Длительность диагностированной АГ колебалась от 2 до 45 лет и составила в среднем 15,2 года.

Последовательность назначения препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Лечение каждым препаратом предшествовал контрольный период продолжительностью 10-14

дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных средств. В первые 6 недель пациент, согласно таблице рандомизации, лечился либо Иоником в дозе 2,5 мг в сутки либо Эналаприлом в дозе 10-20 мг/сут. Коррекция дозы эналаприла осуществлялась через 2 недели после начала лечения. При недостаточной эффективности препарата в течение первых двух недель лечения, дозы удваивались. Через 6 недель монотерапии все пациенты переводились на комбинированную терапию: Ионик 2,5 мг/сут. и Эналаприл 10 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД через 2 недели лечения комбинацией исследуемых препаратов доза Эналаприла увеличивалась до 20 мг/сут. В дальнейшем комбинированная терапия продолжалась еще в течение 4-х недель.

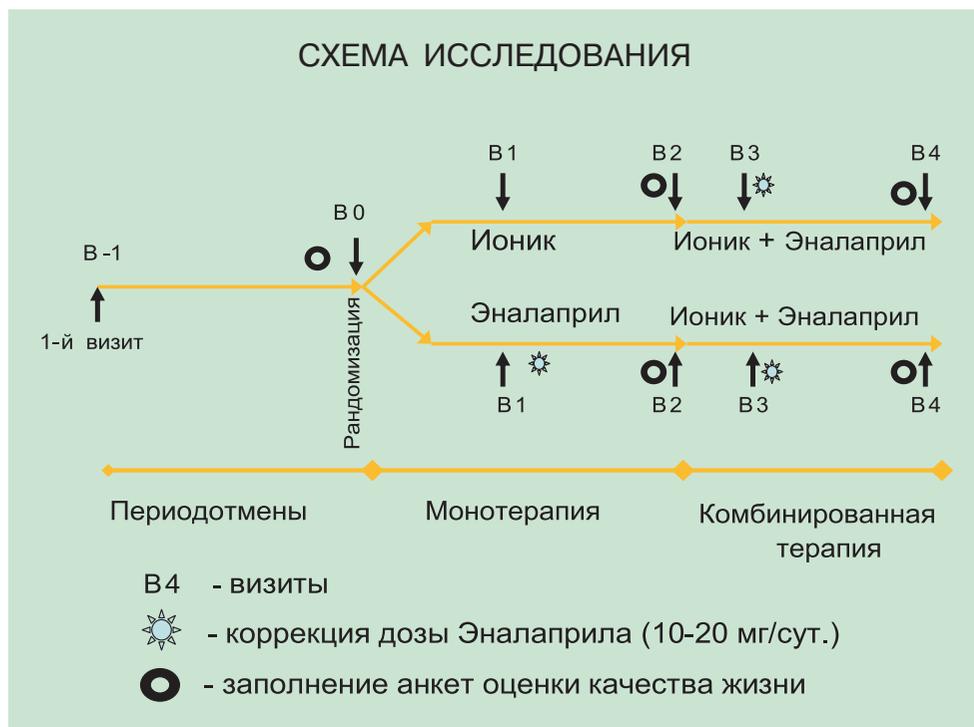
Пациента, соответствующего критериям отбора, перед включением в программу знакомили с целью исследования, получали в письменной форме его информированное согласие на участие в исследовании. На 10-14 дней пациенту отменялась вся антигипертензивная терапия («период отмывания»).

Исследование состояло из следующих периодов (см. схему исследования):

- 10-14 дней вводного периода (отмена антигипертензивной терапии) (V₋₁-V₀);
- Шести недель монотерапии либо индапамидом либо эналаприлом (V₀-V₂);
- Шести недель комбинированной терапии индапамидом и эналаприлом (V₂-V₄).

В соответствии со схемой исследования больным проводились следующие процедуры: полное физикальное обследование; измерение веса и роста; измерение АД (с точностью до 2 мм рт. ст.) в положении сидя после 5 минут отдыха. Измерение АД проводилось трехкратно с интервалом в 2 минуты; измерение ЧСС; регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях на визите отбора.

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ STATISTICA 6,0. Оценка результатов



исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений, таблицы частот), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Кендалла и др.).

Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение). Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 6-недельной терапии монотерапии и через 6 недель комбинированного лечения). Лечение считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 30 человек, включенных в исследование, 29 пациентов полностью завершили терапию. Этап исследования с использованием монотерапии в течение 6 недель завершили все включенные в программу больные. Одна пациентка

выбыла из исследования на этапе комбинированного лечения (за одну неделю до окончания последнего периода исследования) вследствие побочного действия эналаприла в дозе 10 мг/сут.

Наличие у пациентов, принимавших участие в исследовании, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений отражено в таблице 1.

В результате рандомизации было сформировано две группы пациентов, в одной из которых первым получаемым препаратом на этапе монотерапии был Ионик, а в другой – Эналаприл. Статистически значимых отличий по возрастному критерию, антропометрическим

Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов (n=30)

Факторы риска	Да	Нет	Неизвестно
Возраст	15	15	0
Наследственность	18	11	1
Гиперлипидемия	7	14	9
Курение	4	26	0
Ожирение	14	16	0
Малоподвижный образ жизни	23	7	0
Социально-экономические факторы	23	7	0
Поражение органов-мишеней	13	12	5
Сахарный диабет	1	29	0

**Таблица 2. Сравнительная характеристика больных (до лечения).
Результаты рандомизации (M±σ)**

	Ионик	Эналаприл	p
Возраст, лет	58,4 ± 11,1	61,2 ± 8,3	0,24
Длительность АГ, лет	14,9 ± 10,1	14,9 ± 11,3	0,69
сАД, мм рт. ст.	148,2 ± 6,9	150,5 ± 9,5	0,26
дАД, мм рт. ст.	95,1 ± 6,3	97,2 ± 3,8	0,06
ЧСС, уд. в мин.	68,8 ± 8,5	70,4 ± 8,9	0,94
ИМТ, кг/м ²	29,8 ± 4,0	28,6 ± 4,5	0,68
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,06	0,86 ± 0,07	0,19

Условные обозначения: АГ – артериальная гипертензия, сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер; * – p < 0,05, M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение

битора АПФ отмечалось еще более выраженное, статистически значимое по сравнению с монотерапией снижение показателей сАД через 2 и 6 недель лечения и дАД через 2 недели терапии (см. рисунок 3).

Уже через 6 недель монотерапии отмечалось значительное повышение качества жизни, которое определялось пациентом самостоятельно по 100-балльной шкале. После окончания комбинированной терапии отмечалось дополнительное повышение среднего балла по шкале оценки качества жизни (см. рисунок 4). На обоих этапах различие между оценкой качества жизни в начале и на фоне терапии было высоко статистически значимым – p < 0,00001.

По данным индивидуального анализа Ионик в дозе 2,5 мг/сут. позволил достичь целевого уровня АД у 9 пациентов. Эналаприл в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 6 пациентов, еще у 3 удалось достичь АД < 140/90 мм рт. ст. при применении эналаприла 20 мг/сут. Таким образом, монотерапия Иоником 2,5 мг/сут. или Эналаприлом 10-20 мг/сут. позволили достичь целевых цифр АД у 9 пациентов (60%) в группах рандомизации по 15 человек.

Комбинированная терапия обоими исследуемыми препаратами была эффективна у 19 из 30 пациентов через 2 недели лечения. Удвоение дозы эналаприла до 20 мг/сут. в составе комбинации способствовало достижению целевого уровня АД еще у 4 пациентов. У 7 больных артериальной гипертензией достичь АД < 140/90 мм рт. ст. в рамках протокола исследования так и не удалось (см. рисунок 5).

Во время исследования было зарегистрировано 4 случая побочных эффектов: 2 – на фоне монотерапии Эналаприлом и 2 – на фоне комбинированного лечения.

Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в таблице 4.

Побочный эффект (слабость), возникший на фоне комбинированной терапии, был причиной выбывания одной пациентки за неделю до окончания исследования и был расценен, как побочный эффект

Таблица 3. Показатели АД и ЧСС в начале и на фоне монотерапии Иоником 2,5 мг/сут. или Эналаприлом 10-20 мг/сут., в начале и на фоне комбинированного лечения (M±σ)

	Ионик 2,5 мг/сут.		
	До лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	148,2 ± 6,9	136,2 ± 13,6**	132,8 ± 14,4***
дАД, мм рт. ст.	95,1 ± 6,3	86,6 ± 6,6***	84,2 ± 6,7****
ЧСС, уд. в мин.	68,8 ± 8,5	69,1 ± 8,5	71,6 ± 8,3
	Эналаприл 10-20 мг/сут.		
	До начала лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	150,5 ± 9,5	139,3 ± 11,8****	135,1 ± 10,9*****
дАД, мм рт. ст.	97,2 ± 3,8	86,7 ± 6,1****	83,5 ± 7,9*****
ЧСС, уд. в мин.	70,4 ± 8,9	69,7 ± 6,1	72,3 ± 6,8
	Ионик 2,5 мг/сут. + Эналаприл 10-20 мг/сут.		
	До начала лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	149,5 ± 8,3	131,5 ± 13,6*****	127,0 ± 11,8*****
дАД, мм рт. ст.	96,3 ± 5,3	82,5 ± 7,2*****	81,3 ± 6,1*****
ЧСС, уд. в мин.	69,4 ± 8,7	70,9 ± 8,3	69,6 ± 7,7

Условные обозначения:
сАД – систолическое АД,
дАД – диастолическое АД,
ЧСС – частота сердечных сокращений,
* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,0001, **** – достоверность различий между началом лечения и на фоне лечения, M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 4. Частота побочных эффектов

Побочные эффекты	Ионик	Эналаприл	Ионик + Эналаприл
Кашель	0	2	0
Судороги икроножных мышц	0	0	1
Слабость	0	0	1
Всего случаев:	0	2	2

и гемодинамическим параметрам между группами выявлено не было (таблица 2).

В таблице 3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС на фоне монотерапии каждым препаратом и при комбинированном лечении.

Оба исследуемых препарата оказывали выраженный гипотензив-

ный эффект. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень сАД и дАД выявлено не было. На рисунках 1 и 2 показано, как в среднем изменились сАД и дАД через 2 и 6 недель лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными.

При комбинированной терапии препаратами индапамида и инги-

ИОНИК® ретард

Индапамид 1,5 мг с контролируемым высвобождением



ИОНИК® ретард –

это эффективное лекарственное средство, как в монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными лекарственными препаратами. **Ионик® ретард** является препаратом выбора – он мягко и постепенно снижает артериальное давление, хорошо переносится, может применяться при различной сопутствующей патологии, безопасен и удобен в применении. Назначается 1 раз в день предпочтительнее в утренние часы вне зависимости от приема пищи.

- ✓ Обеспечивает 24-часовой контроль АД при разовом приеме, в том числе в ранние утренние часы
- ✓ Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка
- ✓ Не влияет на липидный и углеводный обмен, может применяться при сахарном диабете.
- ✓ Прекрасно сочетается с гипотензивными препаратами других фармакологических групп (АСЕ – ингибиторы, антагонисты ионов кальция, β -адреноблокаторы).

 **ОБОЛЕНСКОЕ®**

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»:
105058 Москва, Ул. Ибрагимова, 31/50, офис 600.
Тел. (495) 797 57 81 www.obolensk.ru

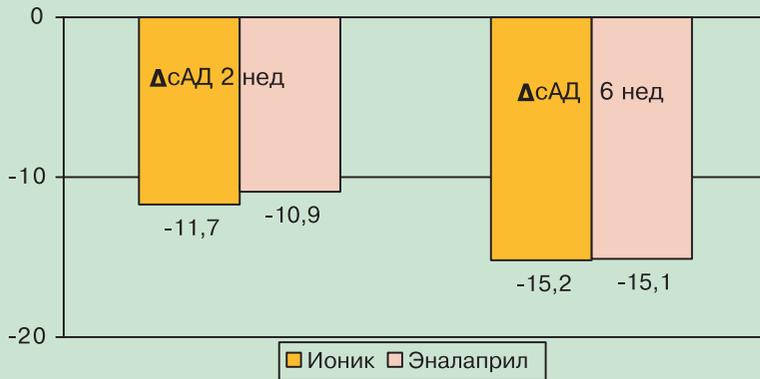


Рисунок 1. Изменение показателей сАД на фоне терапии (ΔсАД)

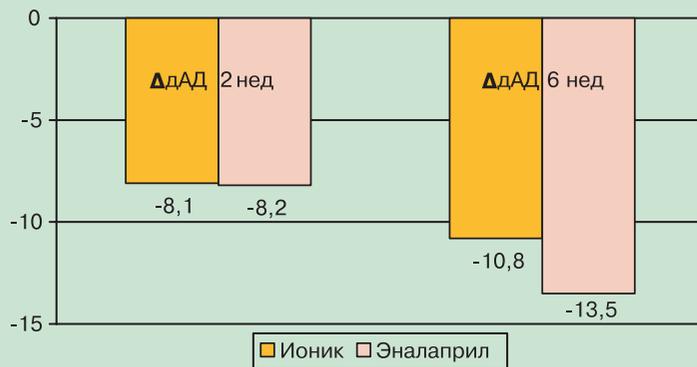


Рисунок 2. Изменение показателей дАД на фоне терапии (ΔдАД)

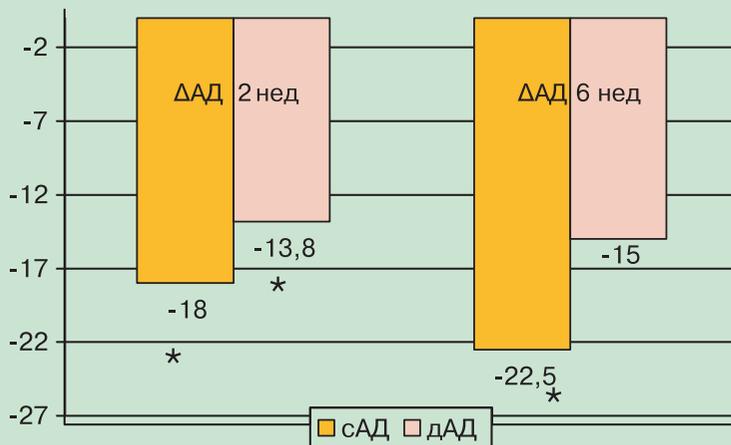


Рисунок 3.

эналаприла 10 мг/сут., так как на этапе монотерапии проводилось лечение Иоником и подобной реакции не наблюдалось. Судороги

икроножных мышц, зарегистрированные у одной пациентки, вероятней всего, являются побочным эффектом Ионика.

Все побочные эффекты не носили серьезного характера, не требовали назначения сопутствующей терапии или изменения доз препаратов.

Основной целью лечения пациентов, страдающих АГ, является снижение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (3, 4). Результаты ряда крупных многоцентровых исследований (НОТ, ALLHAT, UKPDS), подтверждают, что риск фатальных осложнений АГ значительно снижается при достижении так называемого целевого уровня АД: ниже 140/90 мм рт. ст. (у пациентов с заболеваниями почек или сахарным диабетом – ниже 130/80 мм рт. ст.). Кроме того, проведенные исследования показали, что для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев требуется применение 2-х и более антигипертензивных препаратов, т. е. комбинированная терапия. Результаты этих исследований послужили основанием для внесения в современные международные и отечественные рекомендации положения об оправданности назначения комбинации антигипертензивных препаратов уже на первом этапе лечения АГ (3, 4). В эффективных комбинациях используют препараты различных классов для получения дополняющего друг друга эффекта путем сочетания препаратов с различными механизмами действия и с одновременным сведением до минимума побочных эффектов препаратов за счет уменьшения дозы каждого в применяемой комбинации (5, 6).

Одной из наиболее часто применяемых комбинаций гипотензивных препаратов является сочетание ингибитора АПФ и диуретика (5). Хорошая переносимость и высокая безопасность таких комбинированных препаратов с пролонгированием гипотензивного эффекта используемых средств позволили рекомендовать прием фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика Американской ассоциацией FDA (Food and Drug Administration), Европейским обществом по гипертонии в качестве начальной

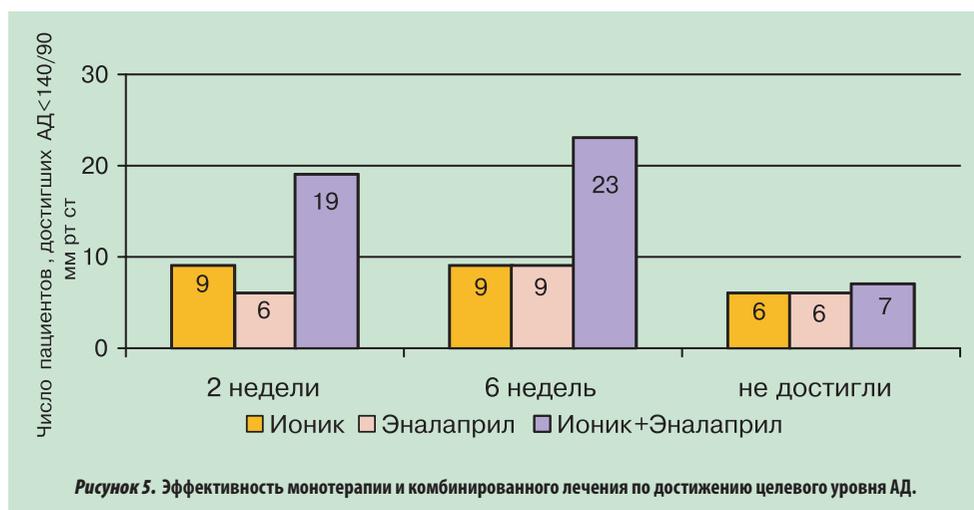
терапии больных неосложненной артериальной гипертензией (3, 7).

Однако исследования, на результатах которых базируются современные клинические рекомендации, проводятся с использованием оригинальных препаратов. Большим же преимуществом дженерических препаратов по сравнению с оригинальными является меньшая стоимость и, соответственно, большая доступность для пациентов. Ограниченные, но грамотно спланированные клинические исследования дженерических препаратов, помогают оценить эффективность и безопасность новых лекарственных средств (1).

Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями и правилами GCP: применение рандомизации, четкие критерии включения в исследование и исключения, отсутствие достоверных отличий по основным показателям между группами рандомизации, что позволяет доверять полученным данным в оценке эффективности и безопасности нового дженерического препарата индапамида – Ионика.

В представленном исследовании новый препарат индапамида – Ионик оказался эффективным и достаточно безопасным гипотензивным средством. При монотерапии препарат позволил достичь целевого уровня АД у 60% пациентов с мягкой и умеренной АГ, включенных в исследование. Удобство приема – 1 раз в день – и хорошая эффективность Ионика в течение всего исследования обеспечивали высокую приверженность к лечению пациентов, страдающих АГ.

Комбинация «Ионик+Эналаприл» оказалась существенно эф-



фективной монотерапии каждым из препаратов ($p < 0,05$) и позволила достичь целевого уровня АД у 77% больных АГ без снижения показателей безопасности антигипертензивной терапии. Это подтверждает оптимальность комбинированного использования препаратов группы нетиазидных диуретиков – индапамида и ингибиторов АПФ – эналаприла малеа-

та, а также целесообразность применения такой комбинированной терапии у больных мягкой и умеренной АГ.

Кроме того, постоянная, эффективная и удобная в приеме антигипертензивная терапия значительно улучшает качество жизни пациентов, что также является одной из важных задач при лечении больных АГ.

Список литературы:

- Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; № 1: 13-18.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Челяби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Кардиология. 2005; № 6: 27-30.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertension 2003, 21, 1011.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (секция артериальной гипертонии ВНОК). Москва, 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
- Messerli FH Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP, 2003, pp.62
- Townsend R., Holland O. Improved hypertension management and control. Arch Intern Med 1990, 150:6 1175-83
- 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. Arch Intern Med, 1997, 157, 2413