

Оценка эффективности оригинального препарата индапамида ретард у больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета

Л.А. Тюкалова, Н.П. Гарганеева, М.А. Лукьянова, Ю.А. Рахматулина

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Томск, Россия

Тюкалова Л.И. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ; Гарганеева Н.П. — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ; Лукьянова М.А. — очный аспирант кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ; Рахматулина Ю.А. — заочный аспирант кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Московский тракт, д. 2, Томск, Россия, 634050. Тел.: 8 (3822) 56-04-31. E-mail: marialukjanova@yandex.ru (Лукьянова Мария Александровна).

Резюме

Цель исследования — оценка эффективности оригинального препарата индапамида ретард у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета тип 2. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов (средний возраст — $55 \pm 4,0$ года) с гипертонической болезнью (ГБ) на фоне сахарного диабета тип 2 с недостаточным контролем уровня артериального давления (АД), получающих любой из генериков индапамида. У всех пациентов была произведена замена генерика индапамида на оригинальный препарат Арифон ретард (фармацевтическая компания «Сервье», Франция). Исследование проводилось в течение трех месяцев. Оценивалась динамика снижения уровня АД, достижение целевых уровней АД, динамика суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Пациенты заполняли опросник оценки качества жизни MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey). **Результаты.** Отмечено значимое снижение уровня АД. У 98 % пациентов через три месяца приема оригинального индапамида ретард наблюдалось снижение как систолического (САД) более чем на 20 мм рт. ст., так и диастолического артериального давления (ДАД) — более чем на 10 мм рт. ст. Ответ на лечение был достигнут у 98 % больных. Антигипертензивная терапия по критерию достижения целевого уровня АД (130/80 мм рт. ст.) к концу третьего месяца составила 80 %. Отмечено снижение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности незначительно увеличивался. Была выявлена положительная динамика показателей психического и физического компонентов здоровья по данным опросника качества жизни MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey). **Выводы.** Оригинальный препарат индапамида ретард имеет хорошие перспективы для более широкого применения в первую очередь у больных с недостаточно контролируемой артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе на фоне сахарного диабета.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, индапамид ретард, артериальное давление, гипергликемия.

The effectiveness of the original form of Indapamide Retard in hypertensive patients with diabetes mellitus

L.I. Tyukalova, N.P. Garganeyeva, M.A. Lukyanova, Yu.A. Rakhmatullina
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Siberian State Medical University, 2 Moskovskiy way, Tomsk, Russia, 634050. Phone: 8 (3822) 56-04-31. E-mail: marialukjanova@yandex.ru (Maria A. Lukianova, MD, Postgraduate Student at Siberian State Medical University).

Abstract

Objective. To assess the effectiveness original Indapamide (Arifon Retard, Servier, France) in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. **Design and methods.** 30 hypertensive subjects (mean age — $55 \pm 4,0$ years) with type 2 diabetes mellitus and uncontrolled hypertension, who took any of generic forms of Indapamide. Generic forms were substituted by original drug in all subjects (Arifon Retard). The follow-up lasted for 3 months. We assessed blood pressure changes, achievement of target blood pressure level, the changes of blood pressure according to 24-hour blood pressure monitoring. All subjects also filled in the questionnaires on life quality MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey). **Results.** The mean decrease of blood pressure was 29/15 mm Hg. 80 % patients achieved target blood pressure levels. The therapy with original form of Indapamide was safe. We observed the decrease of plasma glucose level, of serum levels of total cholesterol, triglycerides, and low density lipoproteins, while there was a slight increase of the level of high density lipoproteins. According to the survey, the quality of life (MOS SF-36) the indicators of physical and mental health considerably increased. **Results.** Original Indapamide shows benefits in controlling blood pressure in high risk subjects, in particular, in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: arterial hypertension. Type 2 diabetes mellitus. Indapamide, blood pressure, hyperglycemia.

Статья поступила в редакцию: 24.01.12. и принята к печати: 20.03.12.

Введение

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний, возникновение которого сопряжено со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ранней инвалидизации и смертности населения. **В России по данным эпидемиологических исследований АГ встречается у 39 % мужчин и у 40 % женщин. Примерно 42 млн человек имеют повышенное артериальное давление (АД) [1].** Фактором риска развития таких осложнений АГ, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, является сахарный диабет тип 2. Тактика ведения больного с сахарным диабетом тип 2 и АГ имеет ряд особенностей. Во-первых, при впервые выявленной АГ у больного с сахарным диабетом, независимо от степени повышения АД, немедленно начинается лечение антигипертензивными препаратами, наряду с осуществлением всего комплекса немедикаментозных мероприятий. Это связано с тем, что при наличии сахарного диабета больной АГ сразу стратифицируется в группу высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с высоким и очень высоким риском развития осложнений в соответствии с национальными клиническими рекомендациями ВНОК (2010) лекарственная антигипертензивная терапия для снижения АД назначается незамедлительно [2]. Во-вторых, при определении целевого уровня снижения АД при лечении АГ у пациента с сахарным диабетом следует ориентироваться на достижение оптимального

или нормального АД — ниже 130/85 мм рт. ст. В тех случаях, когда появляются первые признаки нарушения функционального состояния почек, или на стадии хронической почечной недостаточности, АД необходимо поддерживать на еще более низком уровне — 125/75 мм рт. ст. [3]. При этом чем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больного АГ (принадлежность к группе высокого и очень высокого риска), тем настойчивее следует стремиться к достижению целевого уровня АД, поскольку лишь при контроле АД можно достичь максимальной выгоды от лечения этой группы больных [4].

Индапамид (Арифон ретард, «Сервье», Франция) является более эффективным препаратом по сравнению с другими диуретиками и, что самое существенное, более безопасным по целому ряду аспектов. Помимо выраженного кардио- и нефропротекторного действия, индапамид в полной мере обладает таким ценным свойством, как метаболическая нейтральность. Это значит, что препарат не влияет на углеводный, липидный и пуриновый виды обмена. Таким образом, уровень глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в крови больного остается нормальным даже при продолжительном применении [5, 6].

При этом на сегодняшний день в России очень высок процент использования генерических препаратов, которые далеко не всегда отвечают требованиям терапевтической эквивалентности, и многие больные получают именно эти лекарственные препараты [3]. До сих пор не было данных по сравнительной эффективности оригинального препарата

индапамида (Арифона ретард) и его генериков у большого числа пациентов с АГ, что и определило **цель нашего исследования.**

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов (средний возраст — 55 ± 4 года) с гипертонической болезнью (ГБ) с недостаточным контролем уровня АД, получающих любой из генериков индапамида в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения. У всех пациентов была произведена замена генерика индапамида на оригинальный препарат Арифон ретард («Сервье», Франция). Диагноз эссенциальной ГБ верифицировался в соответствии с классификацией и критериями стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (Национальные клинические рекомендации ВНОК, 2010) [2, 7]. Большинство пациентов имели вторую степень повышения АД на фоне сахарного диабета тип 2 легкой или средней степени тяжести в стадии компенсации. У 40 % пациентов диагностирована ИБС. Пациенты получали терапию, включающую бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, статины, нитраты, гипогликемические препараты.

Критериями исключения были: наличие симптоматической АГ, нестабильной стенокардии или стабильной стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК), сахарного диабета тип 1 или декомпенсированного сахарного диабета тип 2, а также наличие любых тяжелых заболеваний с развитием печеночно-почечной недостаточности.

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с использованием опросника «Medical Outcomes Study-Short Form» (MOS) SF-36, разработанного Бостонским институтом здоровья. Опросник включает шкалы, отражающие различные аспекты КЖ, и два объединенных показателя — «Физический компонент здоровья» и «Психологический компонент здоровья». Изучение КЖ проводилось исходно и в динамике через 3 месяца на фоне комплексной терапии.

В ходе исследования мы оценивали динамику снижения уровня АД, достижение целевых уровней АД, динамику показателей суточного мониторирования АД (СМАД), ряда биохимических показателей крови, показателей качества жизни больных.

После исходного обследования пациентам производилась замена генерического препарата индапамида на оригинальный в дозе 1,5 мг (1 таблетка) утром. Остальная базисная терапия оставалась прежней.

В соответствии с протоколом продолжительность исследования составила 3 месяца. За это

время было запланировано 4 визита к врачу. Первый визит включения с заменой генерика на оригинальный препарат индапамида. Во время первого визита пациенту проводилось измерение офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), выполняли общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, включавшие клинический и биохимический анализы, общий анализ мочи (ОАМ), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ). Проводилась фармакоэкономическая оценка терапии. Пациенты заполняли опросник оценки качества жизни MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey). Второй визит согласно протоколу был запланирован через один месяц терапии, третий — через два месяца с оценкой уровня АД, ЧСС, нежелательных явлений терапии. Заключительный визит проводился через три месяца, во время которого были повторно выполнены все указанные исследования.

Регистрация нежелательных явлений. В ходе исследования во время каждого визита пациента врач регистрировал все нежелательные явления, отслеживая их разрешение или стабилизацию состояния. В качестве нежелательных явлений рассматривались любые неблагоприятные симптомы (включая отклонение в значении лабораторных параметров), жалобы или заболевания, время возникновения которых не исключало причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата независимо от наличия или отсутствия такой связи.

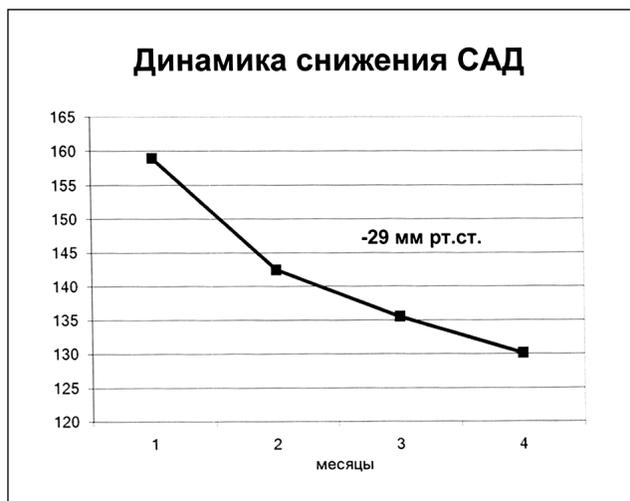
Критериями эффективности терапии являлись: положительная динамика систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД); сроки и уровень достижение целевых уровней АД (130/80 мм рт. ст.); число больных, у которых удалось добиться целевого САД < 130 мм рт. ст.; число больных, у которых удалось добиться целевого ДАД < 80 мм рт. ст. Проводилась оценка качества лечения и оценка качества жизни пациентов.

Исходный уровень АД до начала лечения оригинальным препаратом индапамида у больных составил: САД — $160 \pm 5,0$ мм рт. ст., ДАД — $95 \pm 5,0$ мм рт. ст. По данным самоконтроля через неделю после замены генерика на оригинальный препарат индапамида САД заметно снижалось. Еще через три месяца у 98 % пациентов наблюдалось снижение как САД более чем на 20 мм рт. ст., так и ДАД более чем на 10 мм рт. ст. (рис. 1, 2). Ответ на лечение был достигнут у 98 % больных.

Антигипертензивная терапия по критерию достижения целевого уровня АД (130/80 мм рт. ст.) к концу третьего месяца составила 80 % (рис. 3).

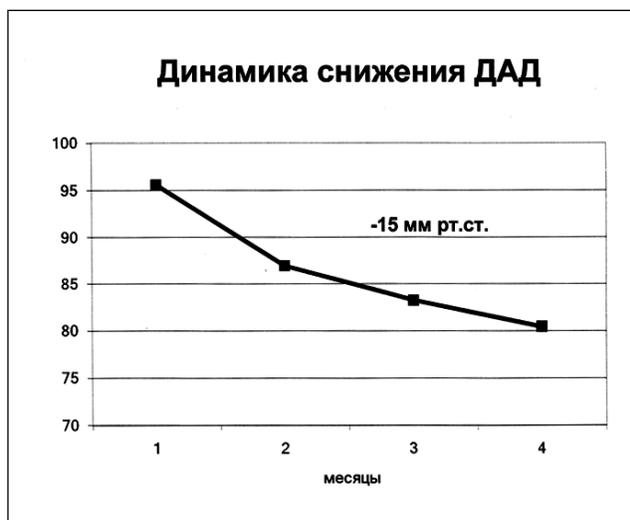
Переносимость препарата при замене исходного диуретика на оригинальный препарат индапамида

Рисунок 1. Динамика снижения систолического артериального давления у пациентов, принимающих оригинальный препарат индапамида



Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

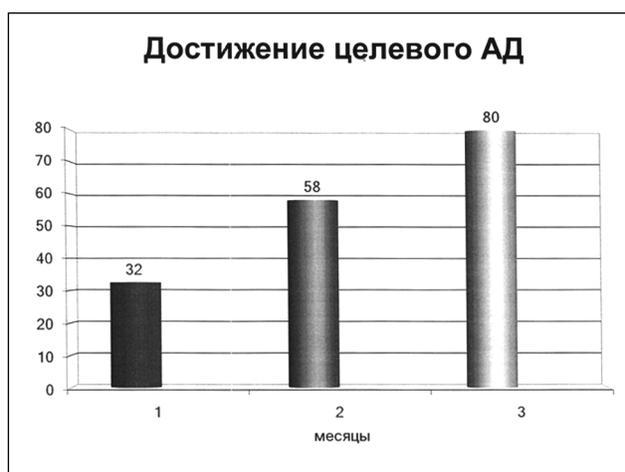
Рисунок 2. Динамика снижения диастолического артериального давления у пациентов, принимающих оригинальный препарат индапамида



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление.

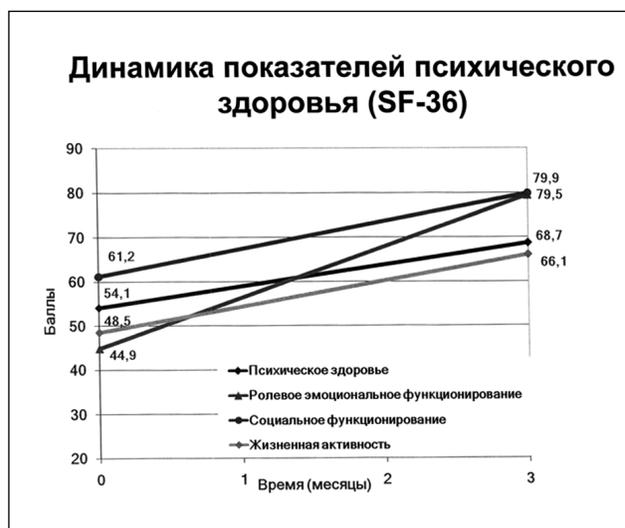
оказалась хорошей, также была выявлена его высокая эффективность. Нежелательные явления отмечены у одной пациентки в виде приступа фибрилляции предсердий, который был купирован назначением препаратов калия (в начале исследования у пациентки регистрировалась гипокалиемия), отмены терапии не требовалось, в дальнейшем приступы аритмии у данной больной не повторялись.

Рисунок 3. Динамика достижения целевого уровня артериального давления в процессе лечения оригинальным препаратом индапамида



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 4. Динамика показателей психологического здоровья



За период наблюдения (3 месяца), в течение которого пациенты систематически получали оригинальный препарат индапамида, не отмечено отрицательных метаболических сдвигов. Напротив, выявлена тенденция к снижению уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности увеличивался (табл. 1).

Пациенты отмечали хорошее общее самочувствие. По данным опросника качества жизни MOS SF-36 показатели психического и физического здоровья значительно возросли (рис. 4, 5).

Рисунок 5. Динамика показателей физического здоровья



Рисунок 6. Динамика экономических параметров



Таблица 1

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Показатели	Исходно	Через три месяца терапии	p
Глюкоза, ммоль/л	5,8	5,34	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	292,2	293,1	> 0,05
Мочевина, ммоль/л	6,32	5,97	> 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	85,3	84	> 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,3	5,07	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,7	1,61	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,53	3,14	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3	1,37	> 0,05
Калий, ммоль/л	4,37	4,42	> 0,05

Примечание: ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Кроме того, в ходе исследования были выявлены значительные экономические выгоды: сократились сроки временной нетрудоспособности и частота госпитализаций, уменьшилось количество вызовов скорой помощи в группе пациентов, принимающих оригинальный препарат индапамида (рис. 6).

Заключение

Таким образом, на основании данных, полученных в ходе изучения эффективности оригинального препарата индапамида у больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета тип 2, можно утверждать, что Арифон ретард превосходит генерические препараты по антигипертензивной эффективности, безопасности применения у пациентов, страдающих сахарным диабетом тип 2, метаболической нейтральности. Оригинальный препарат индапамида приводит не только к значи-

мому снижению уровня АД, но и улучшает качество жизни больных.

Конфликт интересов. Проведение работы было поддержано фармацевтической компанией «Сервье» (Франция). Компания предоставила для исследования оригинальный препарат индапамида ретард (Арифон ретард), принимала непосредственное участие в написании отчета и в принятии решения о представлении отчета к публикации.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. — 2007. — № 1. — С. 4–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular prevention is a possible way of demographic improvement in Russia // Cardiology [Kardiologiya]. — 2007. — № 1. — P. 4–7.
- Национальные клинические рекомендации. Сб. / Под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е издание. — М.: Изд-во «Силиция-

полиграф», 2010. — С. 464–500. / National guidelines / Ed. By R.G. Oganov. — 3d ed. — М.: Silitseya-Polygraph, 2010. — P. 464–500.

3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертонии // Консилиум медикум., прил. — 2007. — Т. 9, № 11. — С. 31–34. / Shalnova S.A., Deev A.D., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension and total cardiovascular risk assessment: the results of epidemiological hypertension monitoring // Consilium medicum, Suppl. — 2007. — Vol. 9, № 11. — P. 31–34.

4. Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В., Евсина М.Г., Смоленская О.Г. Количественные критерии диагноза артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 104–107. / Khurs E.M., Andreev P.V., Poddubnaya A.V., Evsina M.G., Smolenskaya O.G. Quantitative diagnostic criteria of hypertension according to 24-hour blood pressure monitoring // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 104–107.

5. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Артериальная гипертензия у больных с высоким сердечно-сосудистым риском // Лечащий врач. — 2007. — № 3. — С. 12–18. / Olbinskaya L.I., Morozova T.E. Arterial hypertension in high risk patients // The Physician [Lechashiy Vrach]. — 2007. — № 3. — P. 12–18.

6. Терещенко С.Н., Джанани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 11. — С. 5–10. / Tereschenko S.N., Djanani N.A. Antiplatelet therapy as the basis of cardiovascular prevention // A Difficult Patient [Trudny Patsient]. — 2008. — Vol. 6, № 11. — P. 5–10.

7. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // Clin. Ther. — 2007. — Vol. 29, № 2. — P. 279–289.