

Выбор антигипертензивного препарата для достижения целевых значений артериального давления: от программы АРГУС-2 к программе ОРИГИНАЛ

☞ О.А. Кисляк¹, С.Л. Постникова¹, М.Н. Матюхина¹,
А.В. Лабукин¹, А.А. Копелев¹, М.Д. Рябчикова²

¹ Кафедра госпитальной терапии Московского факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница № 79 г. Москвы

В программе ОРИГИНАЛ оценивалось снижение артериального давления (АД) после перевода на Арифон ретард у больных артериальной гипертензией, у которых лечение генерическим индапамидом в монотерапии или в составе комбинированной терапии не приводило к необходимому контролю АД. Показано, что замена генериков индапамида Арифоном ретард позволяет осуществлять адекватный контроль АД по данным офисных измерений и суточного мониторингирования, а также достигать целевого уровня АД у большинства пациентов независимо от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, факторов риска и поражений органов-мишеней.

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертензия, индапамид, генерики, оригинальный препарат.

В настоящее время при лечении **артериальной гипертензии (АГ)** большую роль играет не только врачебная тактика, которая должна основываться на знании рекомендованных принципов медикаментозной терапии, но и непосредственный выбор врачом **антигипертензивного препарата (АГП)** для лечения конкретного больного. На первом этапе, как правило, выбирается класс (или несколько классов) АГП. Следующим шагом становится выбор конкретного представителя группы. Затем решается вопрос об использовании оригинального препарата или его генерической копии (в последнем случае врач должен определить,

какой именно генерический препарат выбрать) и рациональном режиме дозирования и приема препарата.

На выбор АГП влияют многие обстоятельства. В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, 2007) говорится, что **выбор АГП необходимо проводить на основании:**

- предшествующего опыта использования препарата;
- влияния препарата на факторы риска и поражения органов-мишеней;
- наличия ассоциированных клинических состояний и заболеваний;
- возможного взаимодействия с другими лекарствами;

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, gostermf@mail.ru

- стоимости препарата (но стоимость не должна доминировать над эффективностью, переносимостью и влиянием на прогноз);
- риска нежелательных эффектов (это одна из важнейших причин плохой приверженности к лечению);
- продолжительности действия препарата (предпочтение следует отдавать препаратам с продолжительностью действия более 24 ч, прием которых осуществляется 1 раз в сутки).

Несоблюдение этих правил может существенно повлиять на результаты лечения и привести не только к неадекватному контролю **артериального давления** (АД) и недостижению целевых значений АД, но и к тому, что медикаментозная **антигипертензивная терапия** (АГТ) не сможет выполнять свое главное назначение — благоприятно влиять на прогноз и риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому анализ влияния различных АГП на уровень АД и риск сердечно-сосудистых событий является основной целью многих исследований. Другой важной задачей, которая решается в ряде исследований, является оценка причин неадекватного контроля АД с тем, чтобы выработать соответствующие рекомендации для практического здравоохранения.

В 2007 г. для оценки возможности рационального использования диуретиков у больных высокого риска с трудноконтролируемой АГ было проведено исследование в рамках **программы АРГУС-2** (Улучшение контроля Артериальной Гипертензии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений). Исследование проходило в 15 центрах 13 городов России и включало 1438 пациентов с трудноконтролируемой АГ. Важнейшим результатом аналитического этапа программы АРГУС-2 стало выявление основных причин неудовлетворительного контроля АГ. В начале программы коррекция АД требовалась 97%

пациентов, т.е. АГ контролировалась при обращении в поликлинику лишь у 3% больных. В конце программы после нескольких визитов к врачу удалось достигнуть целевого уровня АД у 24% пациентов. Таким образом, планомерное совершенствование амбулаторной терапии пациентов на основе современных рекомендаций позволяет значительно улучшить контроль АГ.

Одной из важнейших причин того, что у пациентов с трудноконтролируемой АГ не достигаются целевые уровни АД, служило неоправданно редкое использование врачами тиазидных диуретиков. В программе АРГУС-2 в качестве тиазидного диуретика назначался **Арифон ретард** — оригинальный препарат индапамида с модифицируемым высвобождением в дозе 1,5 мг. Арифон ретард применялся как в монотерапии (в качестве замены другой монотерапии), так и в дополнение к недостаточно эффективной монотерапии или комбинированной терапии без тиазидного диуретика независимо от количества применяемых АГП. В ходе исследования разрешалась любая АГТ, за исключением других тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Результат данного исследования превзошел все ожидания. Включение Арифона ретард в режим АГТ позволило достичь контроля АД у 85% пациентов в общей группе наблюдения и значительно улучшить контроль АД в подгруппах с такими сопутствующими заболеваниями и состояниями, как сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая нефропатия, изолированная систолическая артериальная гипертензия. Таким образом, результаты исследования АРГУС-2 подтвердили ключевую роль включения низких доз тиазидных диуретиков в режим комбинированной АГТ для достижения целевого АД.

Следующим шагом в решении вопроса о том, как выбор АГП влияет на контроль АД и достижение целевого АД у пациентов с АГ, стала **программа ОРИГИНАЛ** (Оценка эффективности перевода с Индапамидов

ГенерИков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией), которая завершилась в 2010 г. В этом исследовании планировалось оценить, как повлияет перевод на Арифон ретард на уровень АД у больных артериальной гипертензией, у которых лечение генерическим индапамидом в монотерапии или в составе комбинированной терапии не приводило к необходимому контролю АД. Основанием для проведения этого исследования послужили данные о том, что у многих генериков индапамида гипотензивный эффект слабее, чем у оригинального препарата (Арифона ретард), их эффект не сохраняется в течение 24 ч, у них отсутствует органопротективное действие, а частота нежелательных явлений при их применении выше. Это свидетельствует о том, что выбор данных препаратов для АГТ не вполне соответствует рекомендациям ЕОАГ (2007), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

В исследование включали пациентов в возрасте старше 18 лет с эссенциальной АГ и стабильным течением АГ в последние 3 мес, у которых, несмотря на прием генерического индапамида (в монотерапии или в комбинации с другими АГП), не достигались целевые уровни АД: систолическое АД (САД) 140–180 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) <110 мм рт. ст. В исследовании участвовало 309 врачей из 73 населенных пунктов РФ и суммарно было включено 1319 пациентов.

На фоне лечения Арифоном ретард в дозе 1,5 мг было отмечено быстрое и выраженное снижение как САД, так и ДАД. Целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут при I степени повышения АД у 94% больных, при II степени — у 81% и при III степени — у 69%. В целом к третьему месяцу лечения эффективность вмешательства составила 80%.

В двух клинических центрах (Волгоградский государственный медицинский уни-

верситет и Российский государственный медицинский университет) было проведено углубленное исследование динамики АД с помощью **суточного мониторингирования АД (СМАД)**. Ниже представлены результаты исследования гипотензивного эффекта Арифона ретард по данным офисного измерения АД и СМАД, полученные в нашем клиническом центре у 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин).

В исследование были включены пациенты разного возраста (старше 40 лет — 21 пациент), с различной степенью повышения АД (I степени — у 11 больных, II степени — у 19) и с различными факторами риска, поражениями органов-мишеней, ассоциированными состояниями и сопутствующей патологией:

- курение — 8 пациентов;
- гиперхолестеринемия (>6,5 ммоль/л) — 6;
- абдоминальное ожирение — 15;
- гипертрофия левого желудочка — 13;
- протеинурия — 2;
- ишемическая болезнь сердца — 7;
- инфаркт миокарда в анамнезе — 2;
- инсульт в анамнезе — 2;
- заболевания периферических артерий — 1;
- сахарный диабет 2-го типа — 8;
- хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса — 6;
- заболевания суставов — 4;
- хроническая обструктивная болезнь легких — 3.

До начала исследования АГТ получали все пациенты, в том числе монотерапию — 8 человек, два АГП — 12, три АГП — 6, четыре препарата — 4.

Перевод пациентов с генериков индапамида на Арифон ретард привел к тому, что целевые уровни АД (<140/90 мм рт. ст.) по данным офисных измерений были достигнуты у 70% пациентов (рис. 1). Целевых значений АД удалось достичь в 100% случаев у пациентов моложе 40 лет, больных АГ I степени, а также у пациентов, исходно получавших только один АГП (генерик ин-



Рис. 1. Достижение целевых значений АД у различных подгрупп пациентов (по данным офисных измерений).

дапамида). Необходимо отметить, что все пациенты моложе 40 лет в нашем исследовании имели АГ I степени, у них не было тяжелых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.), хотя и имелись факторы риска (абдоминальное ожирение, курение, гипертрофия левого желудочка), и лишь один пациент получал двухкомпонентную комбинированную терапию, а остальные получали монотерапию генерическим индапамидом, что и определило полученные результаты исследования. Таким образом, у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний с АГ I степени целевое АД может быть достигнуто при монотерапии оригинальным индапамидом (Арифон ретард).

Результаты исследования в других группах также следует оценить как положительные. Это касается и пациентов в возрасте старше 40 лет, и пациентов с сахарным диа-

бетом, и пациентов с абдоминальным ожирением, и пациентов, находящихся на двухкомпонентной комбинированной терапии, у которых целевое АД было достигнуто в 70–74% случаев.

Обращает на себя внимание и тот факт, что эффект от перевода с генериков индапамида на Арифон ретард наблюдался и у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которая часто сочеталась с метаболическими нарушениями, гипертрофией левого желудочка, протеинурией. Как известно, у таких пациентов возникают наибольшие трудности в достижении целевого АД, что приводит к назначению большого числа АГП. Именно поэтому у пациентов с АГ II степени, получавших комбинированную терапию из 3–4 компонентов, замена генериков индапамида на Арифон ретард приводила к желаемому снижению АД лишь в 50–60% случаев. Однако и этот результат следует признать положительным: он убедительно демонстрирует, что выбор конкретного АГП в строгом соответствии с международными и российскими рекомендациями (в данном случае — выбор в качестве тиазидного диуретика оригинального препарата Арифон ретард) позволяет существенно повысить эффективность лечения даже у пациентов группы высокого риска с трудноконтролируемой АГ.

Анализ результатов СМАД предоставил дополнительные данные для оценки эффективности замены генерического индапамида Арифоном ретард. Динамика основных показателей САД и ДАД по данным суточного мониторинга через 3 мес лечения представлена на рис. 2.

На 1-м визите основные показатели САД в течение суток, в дневное и в ночное время в среднем по группе соответствовали уровням АД, принятым в качестве пороговых для диагностики АГ при проведении СМАД (таблица), т.е. в данном случае свидетельствовали о неэффективном контроле АД. Однако показатели ДАД (в течение суток, в дневное и в ночное время) свиде-

тествовали о том, что проводимая АГТ в основном позволяла контролировать уровень ДАД. Эти данные еще раз подтверждают известное положение о том, что при АГ достижение целевых значений САД является значительно более сложной задачей, чем достижение целевых значений ДАД.

На 4-м визите (через 3 мес лечения) оценивалась эффективность замены генерика индапамида Арифеном ретард по показателям СМАД. Были получены убедительные доказательства положительного влияния Арифона ретард на параметры СМАД. На 4-м визите по сравнению с 1-м визитом снизилось среднесуточное САД (120,2 и 132,1 мм рт. ст. соответственно), САД в дневное время (126,6 и 134,5 мм рт. ст. соответственно) и САД в ночное время (114,0 и 120,1 мм рт. ст. соответственно). Таким образом, в целом по группе средние значения САД во все периоды суток на финальном визите оказались ниже пороговых уровней, что свидетельствовало об эффективном контроле АД.

Арифон ретард оказал и определенное влияние на уровни ДАД, оценивавшиеся при СМАД. Диастолическое АД за сутки на 4-м визите по сравнению с 1-м визитом составило 73,3 против 77,1 мм рт. ст., ДАД в дневное время — 76,5 против 79,9 мм рт. ст., ДАД в ночное время — 66,2 против 69,5 мм рт. ст. Однако поскольку показатели ДАД у пациентов исходно не были высокими, выраженное влияние на уровень ДАД было нежелательным. Ранее мы уже отмечали, что назначение Арифона ретард пожилым пациентам с АГ, особенно с изолированной систолической АГ, не приводит к значительному снижению ДАД и повышению пульсового давления (что у данной категории пациентов считается неблагоприятным эффектом), так как Арифон ретард существенно не снижает ДАД при его нормальных значениях. Таким образом, данные СМАД подтверждают эффективность и безопасность замены генерических препаратов индапамида Арифеном ретард,

Пороговые уровни АД* для диагностики АГ по данным СМАД (рекомендации РМОАГ и ВНОК, 2010)

Период измерения	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
В течение суток	125–130	80
В дневное время	130–135	85
В ночное время	120	70

* Для диагностики достаточно повышения САД и/или ДАД.

что было выявлено при офисных измерениях АД.

В программе ОРИГИНАЛ убедительно продемонстрировано, что отсутствие контроля АД у пациентов с АГ в части случаев определяется выбором для терапии препарата, который не обладает достаточной эффективностью в отношении снижения АД. В этом исследовании было показано, что при различных вариантах лечения (монотерапия, двухкомпонентная или многокомпонентная комбинированная терапия) замена генерических препаратов индапамида оригинальным препаратом Арифон ретард позволяет осуществлять адекватный контроль АД по данным офисных измерений и суточного мониторингирования, а также достигать целевого уровня АД у большинства пациентов, независимо от возраста, наличия

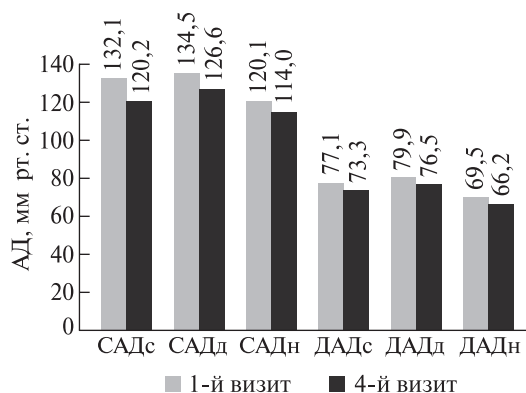


Рис. 2. Динамика показателей АД по данным СМАД. АДс — в течение суток, АДд — в дневное время, АДн — в ночное время.

сопутствующих заболеваний, факторов риска и поражения органов-мишеней.

Рекомендуемая литература

Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Алиева А.М. Лечение изолированной систолической гипертензии у лиц пожилого возраста // Клинический геронтолог. 2004. № 3. С. 31–35.

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков // Лечебное дело. 2007. № 3. С. 60–68.

Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков

индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // Сердце. 2007. Т. 6. № 3. С. 150–153.

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2007. V. 25. P. 1105–1187.

Selection of Antihypertensive Medication for Achievement of Target Levels of Arterial Blood Pressure: from ARGUS-2 Program to ORIGINAL Program

O.A. Kislyak, S.L. Postnikova, M.N. Matyukhina, A.V. Labutin, A.A. Kopelev, and M.D. Ryabchikova

In ORIGINAL program we assessed switch from ineffective antihypertensive treatment with generic indapamide (in combination or monotherapy) to original Arifon-retard. We demonstrated that replacement of generic indapamide to original medication (Arifon-retard) resulted in effective blood pressure control (according to both office blood pressure measurement and ambulatory blood pressure monitoring). Also, this replacement allowed to achieve target blood pressure levels in most of patients, irrespective to age, concomitant disorders, risk factors and target organs damage.

Key words: uncontrolled arterial hypertension, indapamide, generics, original medication.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211.