

# Индапамид пролонгированного действия: обзор клинических исследований

**Диуретики – одни из наиболее часто применяемых в комбинированной антигипертензивной терапии препаратов, начало использования которых относится к 50-м гг. XX века. Несмотря на появление новых лекарственных средств, обладающих антигипертензивным действием, к препаратам этого класса до сих пор приковано внимание и практических врачей, и ученых.**

Диуретики подразделяются на тиазидные и тиазидоподобные (1956 – хлортазид, 1958 – гидрохлортазид, 1959 – хлорталидон, 1974 – индапамид, 1997 – индапамид пролонгированного действия), петлевые (1959 – фуросемид, 1964 – этакриновая кислота, 1971 – буметанид, 1976 – пиратенид, 1988 – торасемид) и калийсберегающие (1957 –

спиронолактон, 1961 – триамтерен, 1966 – амилорид).

Как правило, в современных крупных клинических исследованиях, изучающих эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ), в качестве стандартного препарата с доказанной эффективностью используется тиазидный диуретик. Однако при приеме высоких доз (50-100 мг)

гидрохлортазида (ГХТЗ) наблюдались развитие толерантности к глюкозе, ухудшение липидного профиля, повышение уровня мочевой кислоты. Развитие нежелательных явлений (гипокалиемии, гипонатриемии, нарушений пуринового и липидного обмена, снижения потенции) при применении тиазидных диуретиков стало причиной поиска новых

терапевтических решений – создания усовершенствованных лекарственных молекул с целью улучшения их профиля безопасности.

**Индапамид пролонгированного действия: прогресс – это лучшее, а не только новое**

Представителем нового поколения тиазидоподобных диуретиков является индапамид. Препарат оказывает натрийуретический эффект и антигипертензивное действие, обусловленное снижением сосудистой реактивности к ангиотензину, ангиотензину II, адреналину, норадреналину, тромбоксану A2 и угнетением процессов свободнорадикального окисления. При длительной терапии стандартный индапамид способен вызывать нарушения электролитного состава.

В 1997 г. была создана новая форма препарата – индапамид пролонгированного действия (ИПД) 1,5 мг. При создании этой лекарственной формы для достижения медленного высвобождения и всасывания были использованы сложные транспортные системы. В технологии применяются влажная грануляция (позволяет равномерно распределять малые количества лекарственного вещества) и полимер, образующий гель (обеспечивает эффект замедленного высвобождения). Соотношение компонентов в данной лекарственной форме обеспечивает высвобождение на протяжении 16 ч 70% индапамида, при этом период полувыведения действующего вещества существенно не изменяется.

Эффективная концентрация индапамида при использовании этой формы сохраняется в течение 24 ч и характеризуется стойким антигипертензивным эффектом на протяжении суток при приеме 1 таблетки в день (E. Ambrosini et al., 1998; J. Mallion et al., 1998).

**Безопасный диуретик. Миф или реальность?**

В слепом исследовании, включавшем 405 пациентов с умеренной АГ, на протяжении 3 мес изучался эффект индапамида с быстрым высвобождением в сравнении с его пролонгированной формой. Конечными точками исследования являлись уровень АД и количество нежелательных явлений (гипокалиемии). Спустя 3 мес показатели снижения АД были сходными в обеих группах (69 и 66% соответственно), однако частота гипокалиемии <3,4 ммоль/л в плазме была значительно меньше в группе ИПД по сравнению с таковой при применении препарата с быстрым высвобождением (9 и 24% соответственно,  $p < 0,001$ ). При увеличении длительности исследования на 9 мес не наблюдалось повышения уровней глюкозы крови, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты и креатинина.

Существуют данные сравнительного изучения эффективности ИПД с ГХТЗ, а также другими антигипертензивными препаратами. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 605 пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ), на протяжении 3 мес изучали эффективность ИПД 1,5 мг, амлодипина 5 мг и ГХТЗ 25 мг. Более выраженный антигипертензивный эффект продемонстрировали индапамид и амлодипин, частота побочных эффектов (боли в спине, периферические отеки) была ниже в группе ИПД (J.P. Emeriau et al.).

В исследовании А. Семенкина и соавт. сравнивались антигипертензивное влияние





## ИНДАПАМИД SR

Индапамид пролонгированного действия

**Оптимальный диуретик для  
лечения артериальной гипертензии**

**ДОСТУПНО**



-  **Эффективно снижает артериальное давление при артериальной гипертензии<sup>1</sup>**
-  **Достоверно снижает смертность у пожилых пациентов<sup>2</sup>**
-  **Однократный прием в сутки<sup>3</sup>**
-  **Доступность по цене<sup>4</sup>**

**Литература:**

1. Gosse P, Sheridan DJ et al. J Hypertens 2000; 18: 1465-1475.
2. Beckett N. S. et al. HYVET study, N Engl J Med 2008; 358: 1887-1898.
3. Инструкция для медицинского применения препарата Индапамид SR.
4. Морион, программный комплекс «Аптека», ноябрь 2009

**ТЕВА**

Представительство в Украине «Тева Фармацевтикал Индастриз ЛТД»  
01033, г. Киев, ул. Физкультуры 30-В, БЦ «Фаренгейт», 6-й этаж.  
Тел.: (38044) 594 70 80  
Факс: (38044) 594 70 81  
www.teva.ua

и метаболический эффект ИПД 1,5 мг и ГХТЗ 25 мг. Антигипертензивное действие обоих препаратов было сопоставимым, однако через 3 мес в группе получавших ГХТЗ отмечалось повышение уровня триглицеридов на 15,3% и глюкозы крови на 12,2% ( $p < 0,05$ ).

#### Органопротективные свойства индапамида пролонгированного действия: данные доказательных исследований

Целью многоцентрового рандомизированного клинического исследования LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) было сравнение эффективности индапамида пролонгированного действия 1,5 мг и эналаприла 20 мг/сут в течение 1 года у 411 пациентов с мягкой и умеренной АГ и наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). По данным эхокардиографии индекс массы миокарда (ИММ) превышал 100 г/м<sup>2</sup>. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при эквивалентной антигипертензивной активности (степень снижения САД и ДАД составила 25,2/12,8 и 24,5/12,4 мм рт. ст. при приеме ИПД и эналаприла соответственно) более выраженное уменьшение ИММ левого желудочка продемонстрировал ИПД – на 6% по сравнению с 1,4% при применении эналаприла ( $p < 0,001$ ), масса миокарда уменьшилась на 14,2 и 3 г соответственно.

Исследование, проведенное W. Vocker, показало, что уменьшение массы миокарда левого желудочка, снижение активности альдостерона в плазме и ангиотензинпревращающего фермента в плазме и миокарде наблюдаются только при применении низких доз индапамида; при назначении препарата в высоких дозах отмечается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и отсутствие регресса ГЛЖ.

В исследовании NESTOR в течение 1 года изучались нефропротективные свойства ИПД. Сравнивали влияние ИПД 1,5 мг и эналаприла 10 мг на микроальбуминурию у 570 больных с АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Препараты продемонстрировали сходную антигипертензивную активность: степень снижения САД/ДАД составила 28,3/13 и 21/12,1 мм рт. ст. при применении индапамида и эналаприла соответственно. Через год лечения наблюдались снижение индекса альбуминурии/креатинина на 35% в группе ИПД и на 39% в группе эналаприла, скорость экскреции альбуминов снизилась на 37 и 45% соответственно, что свидетельствует о сопоставимом нефропротективном эффекте препаратов (M. Magre, 2002).

В метаанализе 3 контролируемых двойных слепых клинических исследований (P. Weidmann, 2001), включивших 1195 пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести, изучались кратко- и долгосрочные метаболические эффекты терапии. Достоверных изменений уровня глюкозы крови и липидного профиля после 9-12 мес лечения ИПД 1,5 мг отмечено не было, нарушения функции почек не наблюдалось. В первые месяцы лечения диагностировалось повышение уровня мочевой кислоты, который нормализовался к завершению терапии. Также на фоне лечения было показано достоверное уменьшение ГЛЖ.

#### Индапамид пролонгированного действия в лечении изолированной систолической АГ

Многоцентровое исследование X-CELLENT включало 1758 пациентов с АГ и ИСАГ. Больные были рандомизированы на 4 группы: монотерапии ИПД 1,5 мг, амлодипином 5 мг/сут, кандесартаном 8 мг/сут и плацебо в течение 3 мес. Во всех группах было отмечено достоверное снижение АД по сравнению с плацебо и хорошая переносимость

терапии. Преимуществом ИПД у пациентов с ИСАГ является минимальное влияние на нормальные показатели ДАД при выраженном снижении САД; остальные препараты снижали и САД, и ДАД. Среднесуточное САД в данной группе пациентов индапамид снижал более выраженно по сравнению с амлодипином.

В российское многоцентровое открытое клиническое исследование IV фазы, проводимое в 5 клинических центрах г. Москвы, целью которого являлась оценка антигипертензивной эффективности и переносимости ИПД 1,5 мг на протяжении 3 мес, были включены пациенты старше 55 лет с ИСАГ – САД 160-210 мм рт. ст., ДАД  $\leq 90$  мм рт. ст., нелеченной или леченной только одним препаратом, терапия которым не сопровождалась эффективностью или плохо переносилась. В ходе исследования запрещалось принимать любые другие антигипертензивные препараты, диуретики, антиаритмические средства, сердечные гликозиды, антикоагулянты в эффективных дозах, кортикостероиды, противовоспалительные препараты, калий-содержащие препараты, нейролептики, лидофлазин, прениламин, винкамин, метформин. Эффективность терапии оценивали по результатам АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до начала и после окончания лечения, а переносимость – по данным лабораторных тестов и электрокардиографии (ЭКГ) до и после окончания лечения и количеству нежелательных явлений, отмеченных врачами и пациентами в ходе исследования.

Исходное САД составило 173,4 $\pm$ 0,96 мм рт. ст., ДАД – 83,8 $\pm$ 0,48 мм рт. ст., ЧСС – 69,5 $\pm$ 1,01 уд/мин. Препарат оказал выраженное антигипертензивное действие: через 1 мес после начала терапии САД снизилось до 144,7 $\pm$ 1,23 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а через 3 мес – до 140,1 $\pm$ 1,14 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). ДАД составило 79,9 $\pm$ 0,55 ( $p < 0,001$ ) и 78,6 $\pm$ 0,61 мм рт. ст. соответственно. Ни в одном из случаев не было отмечено снижения ДАД  $< 60$  мм рт. ст. Количество ответивших на лечение пациентов (снижение САД на 20 мм рт. ст. и больше) составило 70,41% после 1-го месяца лечения и 86,73% на момент завершения исследования; нормализация САД после проведенного лечения отмечалась у 43,88% пациентов.

Статистически значимых изменений при проведении ЭКГ не выявлено. Нежелательные явления зарегистрированы у 17 (16,83%) пациентов.

В исследовании была установлена высокая антигипертензивная эффективность ИПД при лечении пациентов с ИСАГ, хорошая переносимость и безопасность препарата.

#### Программы МИНОТАВР и АРГУС-2: опыт российских специалистов

Открытая рандомизированная многоцентровая программа МИНОТАВР с параллельными группами пациентов с метаболическим синдромом (МС) и мягкой АГ проводилась по инициативе НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова на базе 14 исследовательских центров 12 городов России. В программу включали пациентов 18-80 лет с мягкой АГ (САД 140-160 мм рт. ст., ДАД 90-100 мм рт. ст.), с индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м<sup>2</sup>, признаками абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ)/окружность бедер  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,8$  у женщин и/или  $ОТ > 89$  см для женщин и  $> 102$  см для мужчин) и признаками нарушений углеводного и липидного обмена. Основной целью программы являлась оценка терапии ИПД 1,5 мг и ее влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена и электролитного баланса у больных с МС и мягкой АГ.

Исследование состояло из вводной фазы (скрининг пациентов не ранее 7 дней

до проведения рандомизации), фазы активного лечения и наблюдения (12 нед) и фазы самоконтроля (36 нед). Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, антропометрическим показателям и отличавшиеся по исходным показателям АД (в 1-ю группу вошли больные, у которых САД и ДАД были достоверно выше): группу терапии индапамидом 1,5 мг в сочетании с немедикаментозными мероприятиями (гипокалорийная диета, физические нагрузки) и группу немедикаментозной терапии без применения антигипертензивных препаратов. На 4-й неделе пациентам группы активного лечения, не отвечающим на лечение, осуществляли коррекцию терапии.

Благодаря проведению немедикаментозных мероприятий в обеих группах отмечено снижение ИМТ, ОТ. Уровень САД снизился в 1-й группе на 20,9 $\pm$ 0,5 мм рт. ст., тогда как во 2-й группе – на 12,3 $\pm$ 0,8 мм рт. ст., уровень ДАД составил 12,4 $\pm$ 0,4 и 7,2 $\pm$ 0,7 мм рт. ст. соответственно. Целевого уровня АД  $< 140/90$  мм рт. ст. – достигли 64% пациентов 1-й и 41% пациентов 2-й группы.

Целевого уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы достигли 58% пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й группе – только 49%. У всех пациентов отмечена нормализация липидного профиля, однако индекс атерогенности более значимо снизился у пациентов группы активной терапии.

Изменений электролитного состава крови у пациентов не наблюдалось, не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных эффектов терапии, что свидетельствовало о хорошем профиле безопасности ИПД и хорошей его переносимости пациентами с МС и мягкой АГ.

В открытое несравнительное исследование АРГУС-2 без отмывочного периода вошли 1438 пациентов с анамнезом трудно контролируемой АГ (ИСАГ, СД, хронической нефропатией и МС), средний возраст которых составил 57,3 $\pm$ 10,7 года, АД 158,8 $\pm$ 14,2/93,4 $\pm$ 10,0 мм рт. ст. В исследование включались пациенты, не достигшие целевого уровня АД  $< 140/90$  или  $< 130/80$  мм рт. ст. при наличии СД или хронической нефропатии на фоне предшествующего лечения без диуретиков. Продолжительность наблюдения составила 3 мес. ИПД назначали в дозе 1,5 мг/сут, в 13,7% случаев в качестве монотерапии, в 6,8% – как замену ранее неэффективной монотерапии, в 31,9% – как дополнение недостаточно эффективной монотерапии и в 47,6% – как дополнение к недостаточно эффективной комплексной терапии. Целевого уровня АД достигли 91,9% ( $n=477$ ) больных с ИСАГ, 74,8% ( $n=214$ ) пациентов с СД, 75,6% ( $n=82$ ) больных с хронической нефропатией и 85,1% ( $n=745$ ) с МС. Результаты исследования свидетельствуют, что включение тиазидоподобных диуретиков в низких дозах в комплексную антигипертензивную терапию пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском повышает частоту достижения целевых уровней АД.

Результаты масштабных международных исследований индапамида пролонгированного действия свидетельствуют о наличии у препарата кардио- и нефропротективных свойств, высокой антигипертензивной активности, нейтральном влиянии на липидный и углеводный обмен и хорошем профиле безопасности. На украинском рынке представлен генерический индапамид пролонгированного действия 1,5 мг с доказанной эффективностью, европейским качеством и доступной ценой – Индапамид SR («Тева»).

Подготовила Ольга Радучич



## НОВОСТИ • МЕДИЦИНА

### Индукцированные стволовые клетки позволяют создать функциональный орган

Известно, что индуцированные полипотентные стволовые клетки (ИПСК) способны дифференцироваться в клетки эндодермы (кишечный эпителий), мезодермы (гладкую мускулатуру и соединительную ткань) и эктодермы (кишечные нейроны). Группе японских ученых из Медицинского университета Нары удалось *in vitro* вырастить из ИПСК сложный и функциональный «орган», подобный кишке. Этот орган продемонстрировал способность к спонтанным сокращениям и высококоординированную перистальтическую активность, благодаря которой обеспечивалось продвижение его содержимого. «Кишка» имеет широкий просвет, окруженный тремя слоями ткани – эпителием, соединительной тканью и мускулатурой. Иммунологически были выявлены характерные маркеры интерстициальных клеток, которые формировали плотную сеть во внутренней стенке. С помощью иммунореактивного метода были также выявлены нейрофиламенты, образующие крупные ганглионарные структуры и плотную нейрональную сеть. Таким образом, «кишка» была сформирована клетками всех трех зародышевых листков – эндо-, мезо- и эктодермы.

Это первое сообщение о дифференцировке ИПСК *in vitro* в функциональный «орган». Данная работа позволит лучше понимать механизмы тяжелых заболеваний кишечника, а также даст возможность применять для клеточной терапии этих болезней пациентспецифичные ИПСК.

[www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru)

### FDA одобрило анализ крови для диагностики рака яичников

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило первое исследование крови, позволяющее еще до лапаротомии и биопсии диагностировать рак яичников, даже если методами лучевой диагностики заболевание не выявлено.

Анализ под названием OVA1 разработан американскими производителями совместно со специалистами Университета Джона Хопкинса в Балтиморе и основан на определении в крови уровня белков, которые изменяются при раке яичников. Результаты анализа оцениваются в баллах по шкале от 0 до 10, что дает возможность заключить, является опухоль в малом тазу добро- или злокачественной.

Исследование проводится только женщинам старше 18 лет, подлежащим оперативному вмешательству по поводу новообразования органов малого таза. Для правильной интерпретации результатов необходимо учитывать возраст женщины (репродуктивный или менопаузальный).

Вердикт FDA основан на данных исследования, в котором эффективность OVA1 у 516 больных сравнивалась с результатами биопсии. Среди испытуемых 269 пациенткам диагноз был поставлен не гинекологом-онкологом.

Наряду с другими исследованиями, такими как сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторная и лучевая диагностика, анализ OVA1 помогает выявить больных с онкологическим заболеванием. Однако, как подчеркивает представитель FDA, анализ крови должен использоваться в комплексе с другими диагностическими мероприятиями, а не вместо них.

Исследования показывают, что исходы у больных раком яичников лучше, если их оперирует гинеколог-онколог, а не просто гинеколог или хирург. Но принять решение о том, врач какой специальности будет проводить операцию, сложно, так как диагноз рака яичников обычно подтверждается уже после операции.

«Такие исследования, как анализ OVA1, позволяют улучшить и индивидуализировать медицинскую помощь населению, поскольку предоставляют больше информации для принятия рационального решения, а это, в свою очередь, повышает выживаемость пациентов и снижает частоту послеоперационных осложнений», – объясняет доктор Jeffrey Shuren (Центр по контролю за оборотом и радиационной безопасностью FDA).

Рак яичников остается наиболее опасной среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и служит ведущей причиной смерти от рака в женской популяции. Его называют «молчаливым убийцей», так как многие симптомы рака яичников напоминают таковые других, менее опасных заболеваний.

[www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)