

НАСКОЛЬКО ЧАСТО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ ГИПОКАЛИЕМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНДАПАМИДОМ?

Люсов В.А.¹, Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вирин М.М.³, Харченко А.В.¹, Потиевский Б.Г.⁴, Видьманова И.Е.⁴

Российский государственный медицинский университет¹, ФГУ Лечебно-реабилитационный центр МЗ и СР России², Академия экономики, финансов и права³, Центральная клиническая больница гражданской авиации⁴, Москва.

По данным научного досье «Арифон ретард (индапамид 1,5 мг). Фармацевтическая группа Сервье» [1], (далее по тексту – «Досье»), Лаборатория «Servier» выпускает индапамид под коммерческими названиями Арифон (2,5 мг индапамида в одной таблетке) и пролонгированную форму – Арифон ретард (1,5 мг индапамида в одной таблетке).

Таблетированная форма арифона, содержащая 2,5 мг препарата, была зарегистрирована во Франции в 1974 году. Затем этот препарат был зарегистрирован более чем в 100 странах, включая все страны Европы, США, Канаду, Австралию и Японию [1].

По данным исследования ПИФАГОР [2], в России третье место в структуре назначаемых врачами гипотензивных препаратов занимает класс диуретиков – 22%, (иаПФ – 32%, бета-адреноблокаторы – 27%, антагонисты кальция – 15%) [2]. По данным опроса больных, класс диуретиков представлен 6-ю препаратами, при этом 2 препарата – индапамид и гипотиазид – составляют 87%. Больные используют 4 торговых наименования индапамида, среди которых 5% составляет дженерик индап и 36% – оригинальный препарат арифон [2].

Авторы «Досье» подчеркивают, что арифон ретард, как и арифон-диуретик, создан специально для лечения гипертонической болезни. Его не рекомендуется применять у больных с декомпенсированным циррозом печени с отеками и асцитом, его нецелесообразно использовать как препарат первого выбора при монотерапии объемзависимой АГ у больных ХПН, которым проводят гемодиализ [1]. Б.А.Сидоренко и соавт. пишут, что «прямое сосудорасширяющее действие индапамида может быть полезным при хронической сердечной недостаточности (ХСН) для снижения повышенного общего периферического сопротивления (ОПС), а, значит, после нагрузки на левый желудочек, поэтому недавно в США индапамид был разрешен для лечения больных ХСН» [3].

Авторы «Досье» подчеркивают также, что «арифон ретард создан в соответствии с самыми последними международными научными требованиями относительно соотношения дозы и эффективности, а также безопасности лекарственных средств. Благодаря новой технологии, стало возможным снизить дозу препарата для достижения более благоприятного соотно-

шения между его эффективностью и переносимостью. При этом арифон ретард в дозе 1 таблетка в день сохраняет антигипертензивной эффект на протяжении 24 часов» [1].

Индапамид чрезвычайно широко разрекламирован как препарат эффективный, современный, абсолютно безвредный и безопасный при длительном применении. Больные ГБ нередко принимают его ежедневно годами.

Однако этот препарат сравнительно недостаточно изучен с помощью лабораторных методов исследования: в частности, нам не известны данные независимых исследований в соответствии с протоколами доказательной медицины о влиянии этого препарата на водно-электролитный обмен больных ГБ, в том числе на динамику экскреции электролитов с мочой и на концентрацию электролитов в плазме крови при его назначении.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляют уникальные данные, опубликованные в «Досье» фармацевтической группы Servier – производителя и хозяина торговой марки «арифон» и «арифон ретард» о возможности развития гипокалиемии при лечении этими препаратами. Мы считаем целесообразным ознакомить с этими данными российских врачей.

Приводим наш анализ «Научного досье» фармацевтической группы Servier «Арифон ретард – индапамид 1,5 мг» и данных отечественной литературы по данному вопросу (см. фото) [1].

Механизм действия арифона и арифона-ретард [1].

Индапамид, является сульфонамидным антигипертензивным диуретиком, имеющим в своей структуре индольное кольцо. Несмотря на различия в химической структуре, индапамид по своим фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам [1]. Местом действия является тот же участок нефрона – проксимальный сегмент дистальных отделов канальцев. Антигипертензивное действие препарата обусловлено вазодилатирующим эффектом, что находит свое отражение в коррекции реактивности сосудов к катехоламинам. Вазодилатирующий эффект достигается за счет двух синергических механизмов [1]:

– почечного салуретического действия, сходного с действием тиазидных диуретиков, позволяющего уст-

ранить у больных артериальной гипертензией избыточное содержание натрия в сосудистой стенке;

– прямого влияния на сосуды, обусловленного регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки (трансмембранного транспорта кальция);

– усиление синтеза ПГЕ₂ (простагландина, вырабатываемого почками и обладающего сосудорасширяющим действием) и простаглицина (ПГ₁₂, вырабатываемого эндотелиальными клетками и также вызывающего расширение сосудов).

По сравнению с другими диуретиками непосредственное действие арифона ретард на сосуды значительно более выражено, благодаря избирательному связыванию, обусловленному выраженной липофильностью индапамида.

Индапамид обладает рядом свойств, отличающих его от других диуретиков:

– быстро и эффективно снижает степень гипертрофии левого желудочка;

– не нарушает липидный и углеводный обмен даже у больных сахарным диабетом [1].

Несмотря на снижение дозы, новая лекарственная форма – арифон-ретард – обеспечивает такую же высокую клиническую эффективность на протяжении 24 часов, как и после приема 2,5 мг индапамида в лекарственной форме арифон.

Выраженность гипотензивного действия и клиническая эффективность арифона и арифона-ретард.

По данным Servier, фармакокинетика арифона ретард была изучена в 10 высококвалифицированных исследованиях, которые показали, что препарат обеспечивает равномерную терапевтическую концентрацию на протяжении 24 часов, обеспечивает улучшенное соотношение между эффективностью препарата и его переносимостью при снижении ежедневной дозы до оптимального уровня, не нарушая при этом физиологические циркадные ритмы и полностью устраняя утренний пик подъема артериального давления [1]. Профиль концентрации препарата приобрел форму псевдоплато на всем временном промежутке между двумя последовательными приемами [1]. Различия в фармакокинетике арифона 2,5 мг и арифона ретард 1,5 мг продемонстрированы на рис.1.

По данным «Досье» [1], через три месяца лечения двух групп больных АГ арифоном ретард 1,5 мг и арифоном 2,5 мг сделано заключение, что оба препарата обладают, по-видимому, одинаковой гипотензивной эффективностью (рис.2).

Через 2 месяца лечения на фоне приема арифона 2,5 мг контролировать АД удавалось в 61% случаев, поддавалось эффективному лечению 69% больных. На фоне приема арифона ретард в дозе 1,5 мг процент больных, у которых удавалось контролировать АД, составил 57%, процент больных, у которых был положительный эффект лечения, составил 66%. Через 9

месяцев применения эффективность арифона ретард не снижалась [1].

Гипотензивный эффект и клиническая эффективность индапамида (арифона и арифона ретарда) при лечении АГ, равно как и дженериков этого препарата [8 -9], не вызывает сомнений [4 – 7].

По данным А.И. Мартынова, максимальное повышение растяжимости аорты отмечено на фоне лечения арифоном ретард (на 138,5%) [4]. Изменение растяжимости в группе фозиноприла также было достоверным, но составило лишь 46%. Повышение растяжимости аорты в группах амлодипина и метопролола было недостоверным. Выявленное положительное влияние арифона ретард на растяжимость плечевой артерии, по-видимому, обусловлено тем, что этот препарат оказывает сосудопротективное действие, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из центральных патогенетических звеньев в повышении ригидности сосудистой стенки [10].

Способность индапамида существенно снижать абсолютный и относительный сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией была убедительно доказана Л.И. Ольбинской и соавт. [11]. У 28 больных (11 мужчин и 17 женщин, средний возраст – 55,8 года) с эссенциальной артериальной гипертензией 1-3 степени (ВОЗ/МОАГ,1999) оценен 10-летний абсолютный (АР) и относительный (ОР) сердечно-сосудистый риск с учетом классических факторов риска (ФР). АР, рассчитанный по систолическому/диастолическому АД до лечения составил 37/40%, через 48 недель терапии индапамидом (1,5 мг/сутки) достоверно снизился до 19,9/23,2%. Снижение риска было обусловлено не только снижением АД, но и регрессией гипертрофии миокарда и отсутствием отрицательной динамики уровней липидов и углеводов в крови.

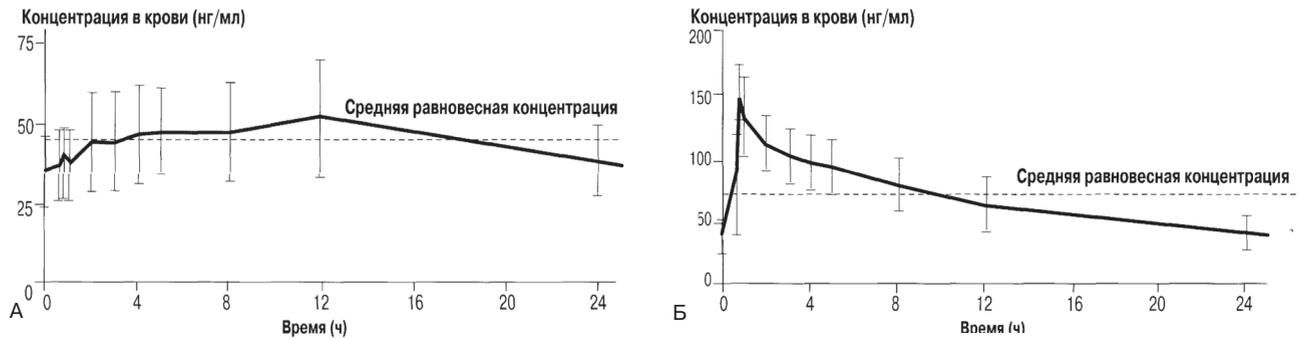
Также убедительно доказано положительное влияние индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста [11].

Способность индапамида, индапамида ретард, а также нолипрела и нолипрела-форте вызывать развитие гипокалиемии по данным отечественных исследований.

Относительно выраженности побочных эффектов индапамида мнения самых авторитетных исследователей эффективности диуретиков в кардиологической клинике разнятся [12,13,14]. В данной работе нас интересует возможность индапамида (арифона и арифона-ретард) вызывать развитие гипокалиемии.

Из наиболее крупного российского исследования индапамида МИНОТАВР:

«У 573 больных с мягкой АГ и метаболическим синдромом сравнивали эффективность и переноси-



А. Концентрация индапамида в крови в условиях равновесия при многократном приеме арифона ретард в дозе 1,5 мг

Б. Концентрация индапамида в крови в условиях равновесия при многократном приеме арифона в дозе 2,5 мг

Рис. 1. Фармакокинетика препаратов арифона ретард - 1,5 мг и арифона - 2,5 мг [1].

мость арифона ретард с эффективностью нефармакологической терапии.

В обеих группах наблюдалось уменьшение массы тела и окружности талии. Терапия арифоном ретард привела к достоверно более выраженному снижению АД, значительному улучшению углеводного и липидного обменов на фоне неизменных показателей мочевой кислоты и электролитного состава» (2006, апрель). Переносимость лечения арифоном ретард была хорошей. Ни у кого из пациентов не наблюдалось побочных эффектов. Достоверных изменений показателей водно-электролитного обмена, в том числе и гипокалиемии, отмечено не было», табл. 1. [6].

Не было отмечено гипокалиемии и в других цитируемых нами работах по изучению индапамида.

А.А.Некрасова считает индапамид и, особенно, арифон ретард «мягким пролонгированным диуретиком с одновременным вазодилатирующим эффектом; он метаболически нейтрален и не вызывает существенных сдвигов внутрисосудистых объемов» [12].

Исключением является научный обзор Д.В.Преображенского, Б.А.Сидоренко и соавт., в котором указывается, что в дозах до 2,5 мг/сутки, которые рекомендуются при лечении ГБ, индапамид действует в основном как артериолярный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе до 2,5 мг/сутки, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сутки. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазо-

дилататором, который при назначении в высоких дозах способен вызывать диуретическое действие. При назначении препарата в субдиуретических дозах ОПСС снижается на 10-18% [13]. Индапамид отличается от других диуретиков превосходной переносимостью. Лишь в 1-2% случаев его приходится отменять из-за побочных эффектов, хотя, в связи с развитием гипокалиемии, у 5-10% его приходится комбинировать с калий-сберегающими препаратами. Гипокалиемия реже развивается при лечении ретардной формой индапамида по сравнению с его обычной лекарственной формой [13].

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко и соавт. считают, что «тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами — индапамид — обладает некоторыми преимуществами перед ГХТ и ХТ, т.к. оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями. С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, главный из которых заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более дли-

Таблица 1

Влияние 12- недельной терапии арифоном ретард на динамику показателей мочевой кислоты, натрия и калия в сыворотке крови [6]

Параметры сыворотки крови	Период	Контроль	Арифон ретард
Мочевая кислота (ммоль/л)	Исходно	315,2±14,7	330,7±7,7
	После лечения	314,7±15,0	324±6,9
Калий (ммоль/л)	Исходно	4,4±0,1	4,3±0,03
	После лечения	4,3±0	4,3±0,02
Натрий (ммоль/л)	Исходно	143,7±0,3	143,6±0,2
	После лечения	143,3±0,3	143,3±0,2

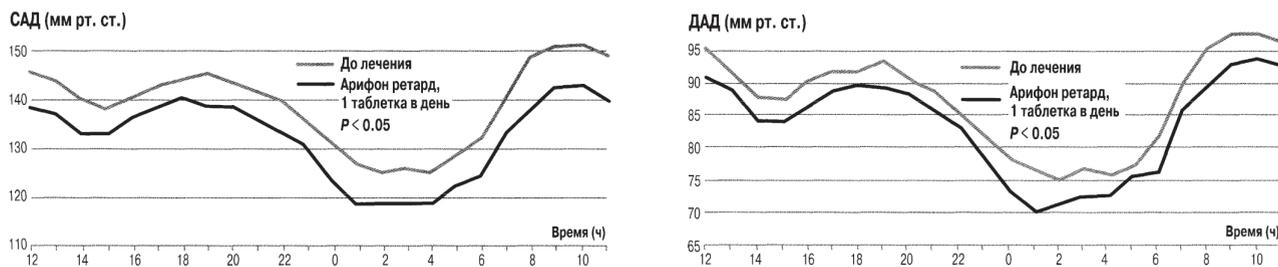


Рис.2. Профиль антигипертензивного действия арифона ретард в течение суток после приема [1].

тельное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид, поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал QT и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» [14].

Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко делают парадоксальный, отличный от всех исследователей проблемы лечения ГБ вывод: «С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь ГХТ. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен ГХТ» [14].

Б.А.Сидоренко и соавт. [3] предостерегают, что «при использовании индапамида у больных с ХСН (в отличие от других диуретиков) требуется большая осторожность». Дело в том, что, инактивируя калиевые каналы, индапамид удлиняет потенциал действия мембран кардиомиоцитов, что проявляется удлинением интервала QT на ЭКГ. Удлинение интервала QT, как известно, предрасполагает к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно на фоне гипокалиемии и при совместном применении с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT. Конечно, эти данные известных российских исследователей хорошо бы подтвердить несколькими независимыми рандомизированными исследованиями, выполненными двойным слепым плацебо-контролируемым методом, и, соответственно, ознакомиться с данными мета-анализа этих работ, но и игнорировать эти данные нельзя. Профессор Б.А.Сидоренко — авторитетнейший исследователь применения диуретиков в клинической практике в нашей стране. Его первые работы: «Влияние триамтерена на водно-солевой обмен при лечении больных с недостаточностью кровообращения» (Тер. Арх. 1966); «Применение фузземида у больных с недостаточностью кровообращения: влияние на гемодинамику и водно-солевой обмен» (Кардиология, 1966). Как видим, эти работы вышли более 40 (сорока!) лет назад. Вместе с соавторами Б.А.Сидоренко продолжает исследование проблемы применения диуретиков в клинике внутренних болезней и в настоящее время.

Несомненный интерес для практической кардиологии представляют приводимые в нашем обзоре отечественные работы по изучению гипотензивной эффективности комбинации арифона и арифона ретард с периндоприлом (препараты нолипрел и нолипрел форте). Изучение влияния этих препаратов на водно-электролитный обмен или не проводилось, или было отмечено отсутствие такого влияния, или отмечено минимальное влияние по снижению концентрации калия в плазме крови.

По данным, полученным на основе анализа научной литературы О.Д.Остроумовой и соавт. [15], частота развития нежелательных эффектов составила 4,8%, (на основе данных, полученных о 1585 пациентах, получавших нолипрел). Препарат хорошо переносится, частота отмены препарата сопоставима с плацебо — 2,4%. Глюкоза крови, липиды, электролиты оставались стабильными в течение 3 и 15 месяцев. Во всех клинических исследованиях частота гипокалиемии (калий ниже 3,4 ммоль/л) через 12 недель лечения составила 2%, среднее снижение уровня калия при лечении нолипрелом составило 0,1 ммоль/л [15].

По данным Р.Г.Оганова и соавт., среди многих зарегистрированных фиксированных комбинаций особое место занимает препарат нолипрел. Принципиальным отличием этого препарата от других комбинированных препаратов является использование его компонентов в значительно более низких, чем применяемых в виде монотерапии, дозах: периндоприл 2 мг (против 4–8 мг) и индапамид 0,625 мг (против 2, 5 мг). Уровень калия в первые 3 месяца терапии нолипрелом снизился с 4,46 до 4,32 ммоль/л ($p < 0,01$). Т.е. мягкий диуретический эффект индапамида сочетается с калий-сберегающим действием периндоприла [16,17].

По данным Ю.М.Лопатина и соавт., при лечении нолипрелом — форте (фиксированная комбинация 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) уровни калия и натрия плазмы статистически значимо не изменились по сравнению с исходными показателями. Первоначальная концентрация калия равнялась в среднем 4,2 ммоль/л а через 3 и 6 месяцев лечения — 4,1 и 4,2 ммоль/л соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что в процессе 6-месячной терапии ни у

Таблица 2

Влияние арифона ретард на концентрацию калия в сыворотке крови в разные периоды от начала лечения [1]

Арифон-ретард 1,5 мг	Неделя 0	%	Неделя 6	%	Неделя 52	%
n (все больные)	206		200		128	
n (K+ <3,4 ммоль/л (%))	0	0	19	9,5	3	2,3

одного пациента содержание калия в плазме не было ниже 3,7 ммоль/л [18].

В других работах, посвященных изучению нолипрела и нолипрела форте динамика концентрации натрия и калия в плазме крови не изучалась, однако выраженных клинических признаков гипокалиемии отмечено не было [19-20].

Способность индапамида и индапамида ретард вызывать развитие гипокалиемии по данным «Досье», основанных на данных зарубежных исследований [21-23].

В «Досье» указывается, что индапамид в дозе 1,5 мг обеспечивает оптимальный водно-электролитный баланс. Тройным перекрестным способом, с назначением плацебо 18 здоровым лицам обнаружили, что в течение 24 часов арифон ретард 1,5 мг оказывал достоверно меньший диуретический, натрийуретический и калийуретический эффект, чем арифон 2,5 мг [1].

Частота развития гипокалиемии после приема препарата оценивалась на 4-й и 6-й неделе. Отмечалось снижение концентрации калия в сыворотке крови на 0,3-0,2 ммоль/л.

Этот временной интервал был выбран для увеличения точности и достоверности исследования. Известно, что наиболее сильно концентрация калия в сыворотке крови на фоне приема диуретиков изменяется через 4-6 недель. Со временем развиваются определенные компенсаторные реакции, которые восстанавливают нормальный уровень калия [1]. Следовательно, 4-6 недель – период, когда содержание калия максимально изменено и на этом фоне можно легко сравнить действие двух препаратов. По окончании этого периода уровень калия постепенно восстанавливается, что и показано в табл.2 [1].

Арифон ретард гораздо реже приводил к развитию гипокалиемии, нежели арифон.

Этот результат не зависел от критериев и способов оценки содержания калия в сыворотке крови. На 4-й

неделе лечения арифоном ретард процент больных, у которых концентрация калия в результате лечения снижалась до цифр < 3,4; < 3,2 и < 3 ммоль/л, был значительно ниже, чем при лечении арифоном (в 2,8 -3 раза), а процент больных, нуждающихся в восполнении утраченного калия (<3,5 ммоль/л), был в 3 раза ниже при лечении арифоном ретард, нежели при лечении арифоном.

В табл. 3 показана частота развития гипокалиемии на четвертой неделе приема препаратов и количество больных, которым назначали препараты калия [1].

Частота развития гипокалиемии на шестой неделе приема препаратов и количество больных, которым назначали препараты калия, были близки к таковым на 4-й неделе лечения (табл. 4) [1].

Арифон-ретард в дозе 1,5 мг эффективен и безопасен у пожилых больных с АГ; практически не влияет на метаболические процессы в организме (арифон увеличивал концентрацию мочевой кислоты на 51 ммоль/л; арифон ретард – на 34 ммоль/л. Глюкоза, холестерин сыворотки крови, креатинин практически не изменялись при длительной терапии арифоном-ретард [1]. При назначении арифона ретард отмечалась лучшая переносимость, а , гипокалиемия (менее 3,4 ммоль/л) развивалась в меньшем проценте случаев (3%) по сравнению с 22% при использовании арифона (p=0,44) и меньшее количество больных нуждалось в дополнительном назначении препаратов калия (7% по сравнению с 24%; p=0,05).

В разделе «Досье» « Побочные действия», указано, что большинство побочных эффектов, связанных с изменениями клинических и лабораторных показателей, являются дозозависимыми. Тиазидные диуретики, к которым относится и индапамид, имеют следующие побочные действия (коснемся лишь гипокалиемии).

Уменьшение содержания калия и гипокалиемия, особенно выраженная у больных из группы повышенного риска

Таблица 3

Частота развития гипокалиемии на четвертой неделе приема препарата (различия между сравниваемыми группами статистически достоверны [1])

Препарат	Арифон 2,5 мг	Арифон-ретард 1,5 мг
Количество больных	59	57
Количество больных с уровнем калия в сыворотке крови:		
<3,4 ммоль/л (%)	17 (29%)	6 (11%)
<3,2 ммоль/л (%)	9 (15%)	3 (5%)
<3,0 ммоль/л (%)	1 (2%)	0 (0%)
Количество больных, получавших препараты калия	15 (25%)	5(9%)

Люсов В.А. — Насколько часто возможно развитие гипокалиемии при лечении индапамидом?

Таблица 4

**Частота развития гипокалиемии на шестой неделе приема препарата
(различия между сравниваемыми группами статистически достоверны) [1]**

Препарат	Арифон 2,5 мг	Арифон-ретард 1,5 мг
Количество больных с уровнем калия в сыворотке крови:		
<3,4 ммоль/л (%)	50 (24%)	19 (9,5%)
<3,2 ммоль/л (%)	18(9%)	7 (3,5%)
<3,0 ммоль/л (%)	7 (3%)	3(1,5%)
Количество больных, получавших препараты калия	55(27%)	28 (24%)

При проведении клинических исследований индапамида в дозе 1,5 мг у некоторых больных наблюдалось снижение содержания калия в крови после 4-6 недель приема препарата: калий сыворотки крови снижался до уровня менее 3,4 ммоль/л у 10 % исследуемых и менее 3,2 ммоль/л — у 4% исследуемых. Через 12 недель приема препарата снижение уровня калия в сыворотке крови в среднем составило 0,23 ммоль/л. Как указано в «Досье», индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сутки не увеличивает величину суточного диуреза, поэтому мы можем предположить, что препарат обладает изолированным калийуретическим действием, что может приводить к гипокалиемии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами — в частности, с калий-сберегающими диуретиками (амилорид, спиронолактон, триамтерен).

Клинические исследования арифона ретард показали, что в 65% случаев его можно применять в виде монотерапии для достижения желаемого уровня артериального давления. Однако в ряде случаев целенаправленно или вынужденно приходится применять этот препарат с другими лекарственными препаратами. Когда имеет место снижение уровня калия в крови показано назначение калий-сберегающего диуретика [1].

Однако прием арифона с калий-сберегающим препаратом полностью не исключает возможность развития гипокалиемии, а при почечной недостаточности и при сахарном диабете возможно развитие гиперкалиемии. Считают, что такая комбинация оправдана в редких случаях, когда развивается гипокалиемия, и при этом необходим контроль концентрации калия в сыворотке крови. Рекомендуется постоянно следить за содержанием калия в сыворотке крови и, по возможности, регистрировать ЭКГ [1].

Противоаритмические препараты

В рандомизированных клинических исследованиях с применением плацебо под наблюдением находилось 700 больных артериальной гипертензией. На фоне приема арифона ретард не было отмечено появления аритмий.

Антиаритмические препараты, обладающие аритмогенным действием: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), амио-

дарон, бретилиум, соталол. При совместном назначении препаратов этой группы с арифоном ретард возможно появление нарушений ритма сердца, в частности, пароксизмальной тахисистолической аритмии. Предрасполагающими факторами являются гипокалиемия, брадикардия и удлиненный интервал Q-T [1]. У таких больных рекомендуется предупреждать появление и своевременно устранять гипокалиемию, а также следить за изменениями длительности интервала Q-T на ЭКГ. При возникновении пароксизмальной тахисистолической аритмии не следует назначать антиаритмические препараты (электрокардиостимуляция). Вышеизложенное относится и к назначению совместно с индапамидом ретард неантиаритмических средств, способствующих возникновению аритмий (эритромицин, винкамин и др) [1]. На вероятность удлинения Q-T на ЭКГ и на потенциальную возможность развития тахикардии типа «пируэт» при лечении индапамидом и другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками указывает, по результатам анализа литературных данных по данному вопросу, известный исследователь диуретиков Б.А. Сидоренко [14]. По данным С.П. Голицына, условная разница безопасности интервала Q-T соответствует примерно 500-550 мс; за пределами этой величины можно говорить уже о приобретенном синдроме удлиненного интервала Q-T, [24]. Характерным и специфичным проявлением этого состояния является полиморфная желудочковая тахикардия типа «torsade de pointes» или, как ее еще называют, «пируэт», которая относится к злокачественным аритмиям и которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков [24,25].

Таким образом, гипокалиемия и удлинение интервала Q-T встречаются при лечении ТД и ТПД и могут приводить к злокачественной аритмии типа «пируэт» с последующей фибрилляцией желудочков.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия способствует проявлению токсического действия сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень содержания калия в сыворотке крови и при необходимости проводить его коррекцию. Особую осторожность следует соблюдать при совместном приеме арифона ретард и сердечных гликозидов. Рекомендуется пользоваться слабитель-

ными, не стимулирующими моторику кишечника (препараты, размягчающие каловые массы, слабительные с осмотическими свойствами, препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого). Такая же тактика применяется и в отношении других препаратов, обладающих гипокалиемическим действием (глюкокортикоиды при приеме внутрь, минералкортикоиды, слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника) [1].

Таким образом, данные фирмы – производителя (“Лаборатория Сервье”, Франция) свидетельствуют о том, что при назначении арифона в дозе 2,5 мг в 22%

случаев отмечается гипокалиемия, при лечении арифоном ретард последняя имеет место в 10% случаев. Это значительно чаще, чем отмечено в российских научных исследованиях по данному вопросу, и позволяет делать выбор диуретика при лечении АГ в пользу арифона ретард.

В заключение мы хотим выразить благодарность фармакологической группе Сервье за объективную информацию о производимых ее фирмой препаратах - арифоне и арифоне ретард – в частности, о способности названных препаратов вызывать гипокалиемию.

Литература

1. Арифон ретард. (индапамид 1,5 мг). Научное досье. Фармацевтическая группа Сервье.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). : Сб. научных трудов кафедры клинической фармакологии / Под ред. Ю.Б.Белоусова и М.В. Леоновой.— М.: Реглант, 2004.— Вып.3. с.63-73.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Ч.1 // Кардиология.2005, №8, с.76-83.
4. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных препаратов (по данным магнито– резонансной томографии) // Кардиология 2002,35,с.19-25.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая рандомизированная научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, №5(2), с. 81-88..
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Пациенты с метаболическим синдромом—эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии. Исследование МИНОТАВР. 2006, апрель.
7. Тронина О.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.Е. Исследование частоты АГ и эффективности гипотензивной терапии тиазидоподобным препаратом с диуретическим эффектом арифоном-ретард у пациентов после АТП // Сердце 2006, том 5, №4 с. 204-208.
8. Кутищенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности дженерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата // Справочник поликлинического врача, 2006, №5. с.33-37.
9. Марченко И.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Влияние различных дженериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. // Сердце. 2007, том 6, №3 (35), с.150-153.
10. Mironneau J. Indapamide – indusel inhibition of calcium movement in smooth muscle // Am J Hypertens 1988;84: Suppl 1B;10-14
11. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Железных Е.А. Динамика абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией при лечении индапамидом // Кардиология.2001, №10, с42-44.
12. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией (дискуссия) // Сердечная недостаточность 2005, т. 5, №4, с. 152-154.
13. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium medicum 2000, Т. 2, №3. с. 99-127.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова К.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазидов // Артериальная гипертензия. Репринт, 2005. С 3-7,
15. Остроумова О.Д., Сергеев В.А., Сергеева Т.Е. Нолипрел – первая фиксированная низкодозовая комбинация для лечения артериальной гипертензии // Российский медицинский журнал, 2001, №6, с.74-80.
16. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН // Кардиология 2004, №3, с.66-69.
17. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В., Калинина А.М. Лечение артериальной гипертензии в амбулаторной практике. Основные результаты Российского многоцентрового исследования НОК-ТЮРН. Проспект фирмы «Сервье».
18. Лопатин Ю.М., Капланов Т.Д., Иваненко В.В. и др. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на ремоделирование сердца и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005, №4(1), с. 20-25.
19. Андреева О.Н., Корочкин И.М., Речнова Н.П. и др. Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная профилактика и терапия, 2005, №4(3), с. 46-52.
20. Тронина О.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.Е. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии. Использование фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида (нолипрел) с точки зрения доказательной медицины // Сердце 2006, том 5, №6, с.319-323.
21. Asmar R., Safar M, Guez D et al. Benefice therapeutique d’ une faible dose d’indapamide: resultats d’ une etude europeenne controlee tn double aveugle contre placebo // Arch Mal Coeur, 1995;88:1083-1087.
22. Asmar R., Safar M, Guez D et al. Comparaison du ratio efficacite/acceptibilite d’indapamide 1,5 a liberation ralentie a indapamide 2,5 mg a liberation immediate // Arch Mal Coeur, 1994; 87 (spetial issue):60.
23. Safar M. Dossier d’ Expertise Clinique. Paris, France; 1994.)
24. Голицын С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения // Кардиология 1998, №10, с. 67-76.
25. Jackman W.V., Friday K.J., Anderson J.L. et al. The long QT syndromes; critical review, new clinical observations and unifying hypothesis // Progress Cardiovasc. Dis. 1998,31:115-172.

Поступила 4/11-2007