

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ИНДАП В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ АРИФОН И АРИФОН РЕТАРД У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, НАЗНАЧАЕМЫХ КАК В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ, ТАК И В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ АПФ. МНОГОЦЕНТРОВОЕ, ОТКРЫТОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Марцевич С.Ю.¹, Кутишенко Н.П.¹, Деев А.Д.², Якусевич В.В.³

¹ГНИЦ ПМ Росздрава, отдел профилактической фармакологии; ²ГНИЦ ПМ Росздрава, лаборатория биостатистики; ³Ярославская государственная медицинская академия

Клиническое испытание проведено на базе двух крупных медицинских учреждений: ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва) и Ярославской государственной медицинской академии (г. Ярославль). Утверждено директором ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава Огановым Р.Г. 11.11 2005

Диуретики, наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов, относятся к препаратам, которые в равной степени пригодны как для начальной, так и для поддерживающей терапии артериальной гипертонии (АГ). Кроме того, диуретики хорошо сочетаются с другими группами антигипертензивных препаратов и могут входить в состав комбинированной терапии АГ, которая, по-видимому, необходима большинству больных с АГ для достижения целевого уровня артериального давления (АД). В настоящее время из класса диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов наиболее часто используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Современным тиазидоподобным диуретиком является индапамид, который довольно широко и успешно используется для лечения АГ. Считается, что помимо своего натрийуретического действия, этот препарат обладает дополнительными положительными свойствами, такими как относительная метаболическая нейтральность, положительное влияние на функцию эндотелия и т.д. Оригинальный препарат индапамида — Арифон® (Les Laboratoires Servier, France) известен в России сравнительно давно и уже хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Кроме того, несколько лет назад появилась новая лекарственная форма индапамида — Арифон® ретард, в которой замедленное высвобождение индапамида из действующей субстанции позволяет поддерживать относительно стабильную концентрацию препарата в крови, что обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Однако широкое использование Арифона® и его ретардированной формы в нашей стране сдерживает высокая стоимость препаратов. Сейчас на Российском фармацевтическом рынке появилось сразу несколько препаратов-дженериков Арифона®, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом убедительные данные о тера-

певтическом соответствии этих препаратов оригинальному препарату в доступной литературе отсутствуют.

Несколько лет назад в России был зарегистрирован препарат-дженерик Арифона® — Индап® (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату (2001 год). С практической точки зрения представляет интерес сравнение клинического эффекта оказываемого препаратом Индап®, с эффектом оригинального препарата Арифон®, используемого как в обычной, так и в ретардированной лекарственной форме.

Цель исследования: Оценить клиническую эквивалентность монотерапии препаратом Индап® (индапамид, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) в сравнении с Арифоном® и Арифоном® ретард (индапамид, Les Laboratoires Servier, France) у больных мягкой и умеренной АГ.

Оценить эффективность комбинированной терапии изучаемыми препаратами индапамида в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом (Даприл®, дистрибьюция в России — PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению клинической эффективности тиазидоподобных диуретиков Индапа®, Арифона® и Арифона® ретард, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором АПФ.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Больные. Для исследования были отобраны пациенты с 1 или 2 степенью АГ. В исследование не включали больных с 3 степенью АГ (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм); вторичной АГ; недавно перенесенным инсультом; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; нарушениями ритма, требующими приема антиаритмических препаратов; известной повышенной чувствительностью к индапамиду и ингибиторам АПФ. Во время исследования прием препаратов, способных повлиять на показатели АД, был запрещен.

Протокол исследования (рис. 1). В течение 10-14 дней пациенту отменялась вся антигипертензивная терапия (т.н. «период отмывания»). Если пациент соответствовал всем критериям включения, а критерии исключения не регистрировались, то пациенту выдавался один из изучаемых препаратов: либо Индап®, либо Арифон®, либо Арифон® ретард (порядок назначения препаратов определялся путем рандомизации). Следующий визит проводился не ранее, чем через 3 недели, при необходимости осуществлялся перевод пациента на комбинированную терапию и к лечению добавлялся ингибитор АПФ Даприл® в дозе 10 мг в сутки. Критериями для перевода на комбинированную терапию служило отсутствие снижения АД до «целевого уровня». Очередной визит проводился также через 3 недели, на котором оценивалась эффективность и переносимость терапии. В дальнейшем снова выполнялся «период отмывания» продолжительностью не менее 14 дней. По завершении «периода отмывания» проводился второй аналогичный курс терапии уже с другим изучаемым препаратом индапамида, который также определялся рандомизацией. Все визиты в клинику и процедуры осущес-

твлялись по аналогичной схеме. Рандомизация была проведена таким образом, что все, включенные в исследование пациенты, в обязательном порядке прошли лечение Индапом®; препаратом же сравнения у одной половины пациентов был Арифон®, а у другой — Арифон® ретард.

Обработка результатов

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Основные результаты

Всего в исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) — мужчин и 47 (73,4%) — женщин. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 9,8$ года (включались пациенты от 38 лет до 81 года). Давность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила, в среднем, около $10,0 \pm 8,5$ лет. В соответствии с проведенной рандомизацией, начали лечение с приема Индапа® 32 пациента, с приема Арифона® — 16 пациентов и с приема Арифона® ретард — также 16 пациентов. Полностью завершили исследование 59 человек, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл.1. К сожалению, у большинства пациентов никогда не проводилось определение уровня холестерина, глюкозы, фибриноге-

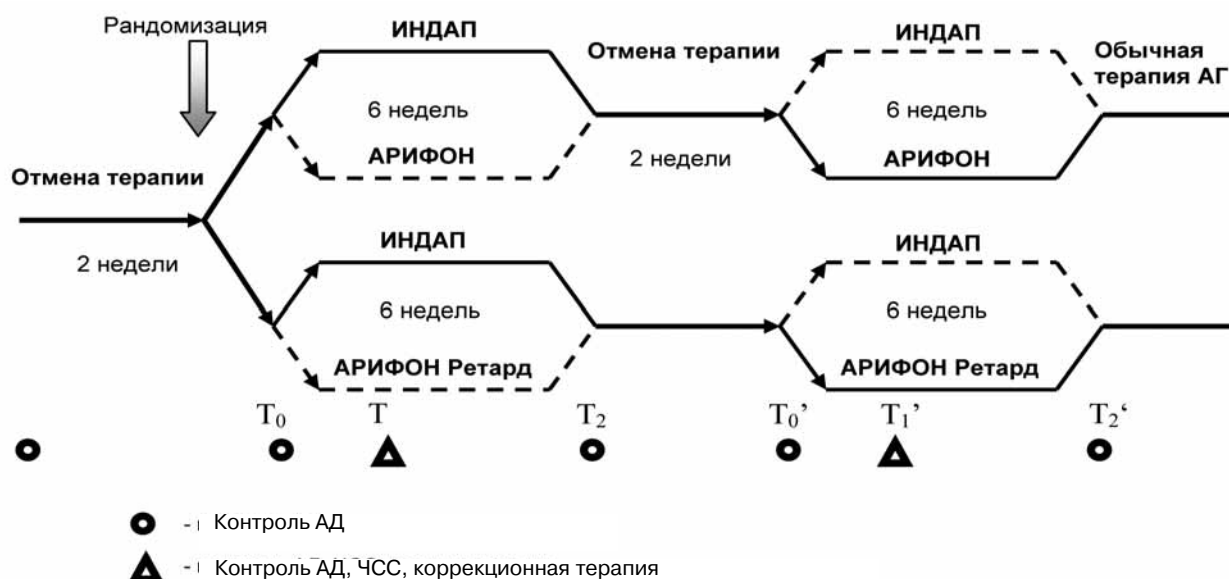


Рис. 1. Схема исследования

Таблица 1

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизации

Фактор риска	препарат			p
	Индап® (n=32)	Арифон® (n=16)	Арифон®-ретард (n=16)	
Возраст	11	4	5	0,80
Курение	5	2	3	0,89
Гиперлипидемия	9	7	6	0,72
Сахарный диабет	1	2	0	0,21
Наследственность	15	10	12	0,30
Ожирение	17	5	9	0,28
Малоподвижный образ жизни	27	12	10	0,24
Соц.-экон. фактор	26	11	9	0,18

Обозначения: n – количество пациентов.

на и других важных показателей, по которым у пациентов с АГ определяется риск сердечно-сосудистых осложнений. Из представленных в табл.1 данных следует, что по наличию основных факторов риска значимых различий между группами не было.

У 11 пациентов (17,2%) среди сопутствующих заболеваний была указана ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, четверо из них эпизодически принимали короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии (в день проведения визита эти пациенты нитраты не принимали).

До включения в исследование практически все пациенты (за исключением 3) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии (20 пациентов), так и в виде комбинированной терапии (41 пациент), при этом только у половины пациентов (48,4%) антигипертензивная терапия проводилась регулярно. Наиболее часто назначались препараты из группы ингибиторов АПФ, их принимал 31 пациент (48,3%). Бета-блокаторы принимали 17 (26,6%) человек, диуретики – также 17 (26,6%) человек, антагонисты кальция – только 6 (9,4%).

Представленные в табл.2 данные показывают, что

группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям, достоверных отличий между группами выявлено не было.

Несмотря на то, что большинство пациентов (95,3%) на момент включения в исследование получали антигипертензивную терапию, показатели АД у них были выше «целевых» цифр, что свидетельствовало о недостаточном эффекте проводимой терапии. Перед рандомизацией (т.е. через 10-14 дней после полной отмены антигипертензивной терапии) АД у пациентов повысилось, ЧСС не изменилась, при этом статистически значимыми были отличия по показателям САД между группами пациентов, получавшими Индап® и Арифон® ретард ($p=0,03$), по остальным показателям АД и ЧСС значимых отличий не было.

Через три недели терапии изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как САД, так и ДАД, хотя различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ($M \pm m$)

Фактор риска		препарат			p
		Индап® (n=32)	Арифон® (n=16)	Арифон® ретард (n=16)	
Возраст, лет		59,3 $\pm$ 1,7	57,2 $\pm$ 2,5	55,5 $\pm$ 2,4	н.д.
Рост, см		164,5 $\pm$ 1,6	165,2 $\pm$ 2,1	168 $\pm$ 2,1	н.д.
Вес, кг		78,7 $\pm$ 2,2	74,6 $\pm$ 3,1	83,1 $\pm$ 3,1	н.д.
ИМТ, кг/м ²		29,0 $\pm$ 0,7	27,4 $\pm$ 0,9	29,3 $\pm$ 0,9	н.д.
исходно	САД	147,6 $\pm$ 1,2	148,6 $\pm$ 2,6	148,8 $\pm$ 2,3	н.д.
	ДАД	94,3 $\pm$ 1,1	93,5 $\pm$ 1,4	89,3 $\pm$ 2,0	н.д.
	ЧСС	72,9 $\pm$ 1,5	69,5 $\pm$ 1,8	70,2 $\pm$ 2,2	н.д.
рандомизация	САД	150,8 $\pm$ 1,4	153,4 $\pm$ 2,0	156,2 $\pm$ 2,0	*
	ДАД	95,7 $\pm$ 1,0	95,1 $\pm$ 1,4	95,3 $\pm$ 1,4	н.д.
	ЧСС	72,1 $\pm$ 1,4	67,6 $\pm$ 2,0	71,7 $\pm$ 2,0	н.д.

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.), * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС в различные периоды лечения ($M \pm m$).

препарат		1 этап терапии		2 этап терапии	
		3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)	3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)
Индап® (n=32)	САД	137,5±2,2	131,1±1,7	136,4±3,1	133,0±1,6
	ДАД	88,0±1,1	83,3±1,1	86,6±1,7	82,9±1,0
	ЧСС	71,6±1,2	70,6±1,0	71,8±2,1	70,4±1,6
Арифон® (n=16)	САД	135,4±3,4	129,6±2,7	137,0±3,9	126,3±3,1
	ДАД	88,1±2,0	82,8±1,6	88,8±1,9	81,6±1,4
	ЧСС	67,8±2,7	70,0±2,2	71,1±2,0	71,4±2,5
Арифон® ретард (n=16)	САД	142,8±2,6	136,5±2,3	139,7±3,3	127,3±2,6
	ДАД	88,5±1,9	84,1±1,6	87,8±2,1	82,5±1,4
	ЧСС	73,6±2,3	72,2±1,8	71,9±2,0	70,1±1,6

Таблица 4

Эффективность моно— и комбинированной терапии. Достижение «целевого» уровня АД (%)

препарат	Индап®	Арифон®	Арифон® ретард
Монотерапия	50,0	54,5	46,7
Комбинированная терапия	82,8	87,5	76,7

на 6-ой неделе исследования. В табл.3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС как на фоне монотерапии, так и на фоне комбинированной терапии препаратами индапамида.

В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона®, однако различия между всеми препаратами были статистически незначимыми. Более наглядно полученные результаты представлены на рис.2, где в графическом виде показаны суммарные данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: изменение показателей САД, ДАД, а также ЧСС в конце исследования по отношению к исходным данным. Хорошо видно, что в ходе исследования значимого влияния препаратов на ЧСС выявлено не было.

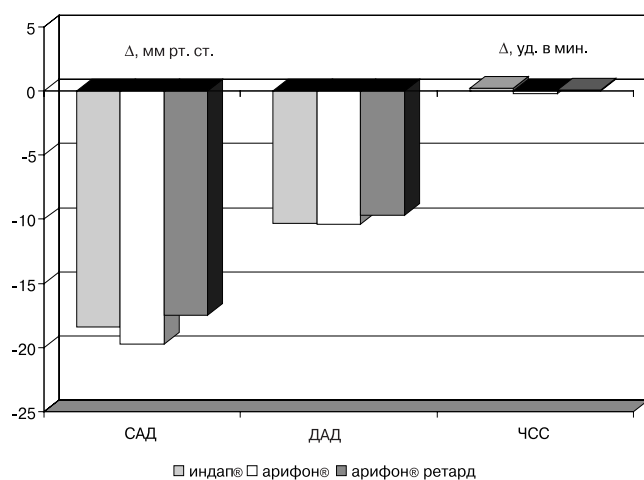


Рис.2. Суммарные данные по влиянию препаратов индапамида на АД и ЧСС при завершении исследования.

Клиническая эффективность (индивидуальный анализ)

По данным индивидуального анализа также отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона® по сравнению с Арифоном® ретард и Индапом®, при этом различия между препаратами не носили статистически значимый характер. Данные об эффективности проводимой терапии (достижение «целевого» уровня АД) представлены в табл.4.

На рис. 3. представлены данные по антигипертензивной эффективности препаратов индапамида: а) по их способности снижать САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст., б) по способности снижать ДАД ниже 90 мм рт.ст.

Можно также отметить, что достоверных отличий между препаратами при соблюдении данных критериев эффективности выявлено не было.

Переносимость препаратов и побочные действия

Полностью завершили исследование 59 пациентов, 5 пациентов выбыли на различных этапах исследования: двое выбыли из-за отказа участвовать в исследовании по семейным обстоятельствам, а три пациента выбыли вследствие развития неблагоприятных побочных явлений. Два пациента выбыли во время терапии Индапом®: один — из-за появления тошноты, рвоты и головокружения, второй — из-за развития слабости и сердцебиения. Один пациент во время проведения курса терапии Арифоном® выбыл из-за развития у него диареи. По мнению врачей, проводящих исследование, все случаи побочных явлений не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Только в 3-х случаях потребовалось назначение сопутствующей

Таблица 5

Частота побочных явлений

Побочный эффект	Арифон® (n=32)	Арифон® ретард (n=31)	Индап® (n=62)
Тошнота			1
Рвота			1
Головокружение			2
Головная боль	1		1
Сердцебиение			2
Слабость			1
Сыпь	1		1
Сухость во рту		1	1
Снижение АД	1		
Диарея	1		
Дизурия		1	
Всего: 16	4 (12,5%)	2 (6,5%)	10 (16,1%)

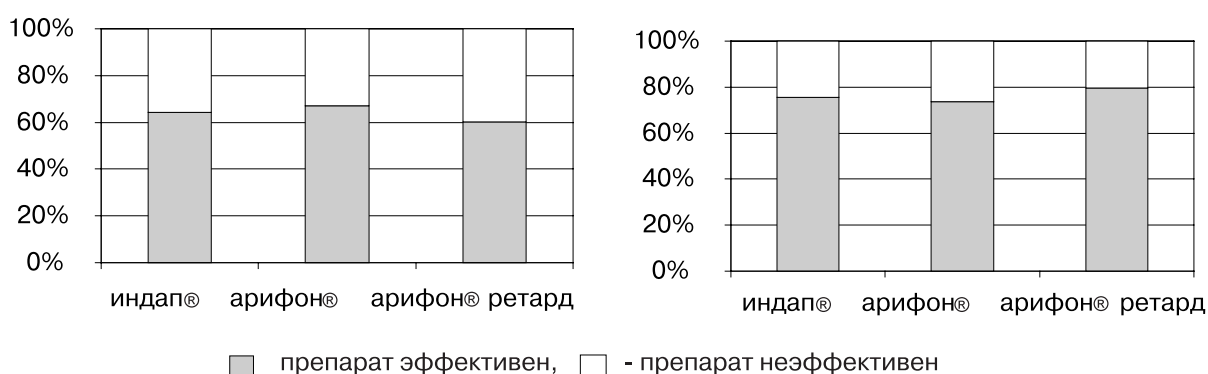


Рис. 3. Антигипертензивная эффективность препаратов индапамида.

а) Снижение САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст. б) снижение ДАД на 10 мм рт.ст.

шей терапии для лечения неблагоприятного побочного явления.

Все зарегистрированные во время исследования побочные явления приведены в табл.5.

Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами, выявлено не было ($p > 0,05$).

Эффективность проводимой терапии, по оценке исследователей, была довольно высокой. Низкий эффект терапии был отмечен всего у 5 % пациентов, принимавших Индап® и у 3% пациентов, принимавших Арифон® ретард. Доля пациентов, которые оценили эффективность проводимой терапии как плохую, была примерно одинакова во всех группах (3-4 %). Пациенты высоко оценили переносимость всех изучаемых препаратов индапамида: переносимость терапии как хорошую определили

88% пациентов, получавших Индап®, 94% — принимавших Арифон®, и 96% — принимавших Арифон® ретард.

Закключение

Результаты данного исследования, в котором лечение изучаемыми препаратами продолжалось всего около шести недель, показали, что назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид.

Однако следует помнить, что при назначении Индапа®, как и всех других антигипертензивных препаратов, необходимо контролировать появление возможных побочных явлений.

Поступила 20/02-2006