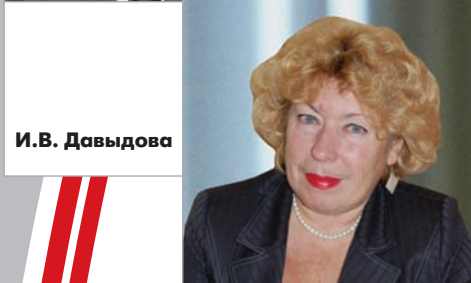


Какому диуретику отдать предпочтение в лечении больных с артериальной гипертензией: за и против?



В.А. Бобров



И.В. Давыдова

Из всех болезней сердечно-сосудистой системы артериальная гипертензия (АГ) является заболеванием, наиболее «обеспеченным» с медикаментозной точки зрения и одновременно наиболее сложным с точки зрения выбора конкретного препарата для конкретного больного. Но каким бы мощным ни был препарат, эффективное снижение артериального давления (АД) возможно лишь в том случае, когда больной захочет и будет его регулярно принимать. С этой точки зрения было интересно посмотреть на результаты российской независимой исследовательской программы АРГУС-2, инициированной Всероссийским научным обществом кардиологов. В рамках этой программы для выявления барьеров со стороны врачей и пациентов, препятствующих достижению целевого АД, проводилось анонимное анкетирование врачей и пациентов. Анкеты заполнялись опрашиваемыми самостоятельно. В анкетировании приняли участие 373 врача и 1298 пациентов. В результате 50% врачей вне зависимости от места и стажа работы указали, что основной проблемой жизни пациентов с АГ являются экономические аспекты (стоимость препаратов, обследования). Второй по значимости проблемой жизни пациента с АГ врачи считают необходимость регулярного приема антигипертензивных препаратов.

Однако при опросе пациентов оказалось, что экономические аспекты, которые врачи считали первостепенными, у пациентов оказались лишь пятыми по значимости. В отличие от врачей пациентов в большей степени волновали возможные осложнения АГ и гипертонические кризы (табл.).

Таким образом, принимая во внимание международные рекомендации по лечению АГ и ожидания самих пациентов, становится очевидным, что снижение уровня АД и предупреждение опасных для жизни осложнений — это основные цели лечения. Соответственно и выбор препарата для лечения АГ должен основываться на его антигипертензивной эффективности и влиянии на прогноз.

С этой позиции рассмотрим тиазидные и тиазидоподобные диуретики, которые используются в лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, и составляют основу антигипертензивной терапии в большом количестве клинических исследований. Для представителей этого класса препаратов является доказанной высокая эффективность в снижении АД, в уменьшении частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны и безопасны при применении у пациентов с неосложненной АГ, у пожилых больных АГ и у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

В последние 2-3 года появились зарубежные и отечественные публикации, касающиеся спорных аспектов применения тиазидных диуретиков как в монотерапии, так и при комбинированной терапии АГ. В этой связи чрезвычайно важно для клинициста понять оптимальный алгоритм их дифференцированного применения. Но прежде всего необходимо ответить на ряд ключевых вопросов, возникших в отношении тиазидных диуретиков и тиазидосодержащих комбинаций.

Для длительной терапии АГ используются главным образом тиазидные и тиазидоподобные диуретики, обладающие более длительным натрийуретическим и антигипертензивным действием, чем короткодействующие петлевые диуретики типа буметанида и фуросемида.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики с учетом особенностей почечных эффектов можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.). Второе поколение включает производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон).

Среди тиазидных диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид. По основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие. Существует ретардная форма индапамида с улучшенным фармакокинетическим профилем.

Какому диуретику отдать предпочтение?

Между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками имеются определенные различия, некоторые из которых могут иметь существенное клиническое значение. Так, длительность натрийуретического и антигипертензивного эффектов наиболее часто используемого тиазидного диуретика гидрохлоротиазида составляет 6-18 ч, в то время как длительность действия индапамида и хлорталидона обычно превышает 24 ч.

Наиболее часто при использовании тиазидных диуретиков наблюдаются метаболические (биохимические) побочные реакции: гипокалиемия, гипомagnesемия и гиперурикемия. Чрезмерной потерей ионов калия и магния при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков объясняют и другие известные

Таблица. Представление врачей и пациентов о проблемах жизни с АГ

Проблема	Врачи, n=373		Пациент, n=1298	
	% отметивших как проблему	Ранг	% отметивших как проблему	Ранг
Понимание причин АГ и ее осложнений	11,5	9	21,6	8
Необходимость снижения избыточной массы тела	45,6	3	32,3	3
Необходимость ограничения употребления соли	35,7	5	23,3	6
Необходимость регулярного посещения врача	12,1	8	23,1	7
Самостоятельное измерение АД дома	2,7	11	11,9	10
Необходимость регулярного приема препаратов	46,6	2	27,0	4
Возможные осложнения АГ	14,2	7	44,6	1
Увеличение физической активности	7,2	10	8,9	11
Гипертонические кризы	23,3	6	41,1	2
Психологические проблемы	41,0	4	16,4	9
Экономические аспекты	61,1	1	25,8	5

Результаты программы АРГУС-2, Ж.Д. Кобалава, Е.Г. Старостина, Ю.В. Котоаская, С.В. Виллевалде.

побочные реакции — возникновение желудочковых аритмий и нарушения углеводного обмена.

Не следует забывать и о том, что при длительном использовании тиазидных диуретиков отмечают достоверное увеличение уровня холестерина, глюкозы и снижение уровня калия в крови. Это

четко продемонстрировано в исследовании ALLHAT, в котором оценивали эффект постоянного приема препаратов в течение примерно 4 лет. Учитывая, что среди украинской популяции пациентов с АГ число больных с гиперхолестеринемией достигает приблизительно 80%, повидимому, имеет смысл у больных

Эталонный диуретик для лечения пациентов с артериальной гипертензией

АРИФОН® РЕТАРД

Индапамид 1,5 мг – контролируемое высвобождение

Уникальные преимущества для Ваших пациентов:

- ✓ Мощное снижение САД
- ✓ Защита сердца и мозга
- ✓ Метаболическая нейтральность



Уникальный гидрофильный матрикс — невозможно повторить

...помогут прожить долгую и здоровую жизнь

1. Kotalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V., Moiseev V.S. et al. Treating hypertension by rational use of diuretics: results of the Russian ARGUS-2 study. Curr Med Res Opin 2009; 25(9):2229-2237. 2. J Akram J Hypertens 2006;24 (suppl 4):S93. 3. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P.I. and Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Clin Drug Invest. 2007;27:734-752. 4. Beckwith NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-1898

Сервис Украина: Киев, пр. Ватопольский, 24. Тел: (044)490-34-41. Факс: (044)490-34-40. Ріс МЗ України № UA100101011 от 14.05.2004

1 таблетка в сутки

с высоким метаболическим риском выбирать для терапии метаболически более нейтральный диуретик — индапамид, особенно в форме замедленного высвобождения. Известно, что при назначении тиазидных диуретиков степень увеличения уровня глюкозы в крови существенно образом связана с выраженностью гипокалиемии, а ретардная форма индапамида, которая содержит малую дозу препарата, гипокалиемию вызывает реже, чем стандартная форма или гидрохлоротиазид.

В данный момент мировая медицинская общественность активно обсуждает место диуретиков в лечении АГ. Причиной этой дискуссии стала неоднозначность выводов некоторых исследований и их влияния на клиническую практику. В частности, множество вопросов касается обоснованности широкого применения гидрохлоротиазида.

Одним из отражений этой дискуссии стал доклад известного американского эксперта Franz Messerli (New York), который прозвучал в Милане во время конгресса ESH (7-11 июня, 2009) и был посвящен гидрохлоротиазиду.

Моменты, на которых остановился спикер:

1. Во всех исследованиях, в которых были получены значимые результаты с гидрохлоротиазидом, его доза была 50 мг, в то время как в клинической практике максимальная доза составляет 25 мг.

2. Для гидрохлоротиазида нет данных по влиянию на прогноз. Исследования, в которых было доказано влияние диуретиков на прогноз, были проведены с другими препаратами (SHEP и ALLHAT — с хлорталидоном, PROGRESS — с индапамидом).

3. При 24-часовом мониторинге гидрохлоротиазид снижает систолическое АД только на 7,5 мм рт. ст. и диастолическое АД на 4,6 мм рт. ст. Кроме того, препарат не контролирует АД в самые опасные ночные и предутренние часы.

4. Нет данных по уменьшению гидрохлоротиазидом частоты сердечных событий и инсультов.

В дискуссии принял участие John Chalmers, который согласился с выводами Messerli, но отметил, что важно дифференцировать диуретики между собой, так как есть признанные доказательства преимуществ индапамида и хлорталидона.

В настоящее время для длительной терапии рекомендуется использовать лишь низкие дозы тиазидных диуретиков. В низких дозах диуретики не вызывают существенных нарушений углеводного и липидного обмена. Уровень мочевой кислоты достоверно повышается при лечении диуретиками, однако подагра развивается редко и в основном у мужчин.

Какой препарат выбрать?

Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает некоторыми преимуществами перед гидрохлоротиазидом и хлорталидоном.

Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что наряду с диуретическим эффектом он оказывает прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии. Периферическая вазодилатация, которая проявляется у индапамида в большей степени, чем натрийуретический эффект, отличает его от всех остальных тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Индапамид усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, то есть обеспечивает вазопротекцию. Сосудорасширяющее действие индапамида объясняют тем, что он является слабым антагонистом кальция.

Индапамид — первый диуретик, специально предназначенный для лечения АГ с учетом ассоциирующихся с ней факторов риска. В дозах, используемых при АГ (0,625–2,5 мг/сут), индапамид действует прежде всего как артериальный вазодилататор. При его применении в дозе 2,5 мг/сут суточный объем мочи почти не изменяется. Антигипертензивное действие индапамида выражено больше, чем у других представителей этой группы.

Высокая эффективность и метаболическая безопасность применения индапамида не вызывают вообще никакого сомнения (в том числе и у проблемных пациентов с АГ и СД 2 типа, метаболическим синдромом и у лиц очень пожилого возраста) после опубликования результатов исследований NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HYVET и МИНОТАВР. Не исключено, что это отличие от тиазидных диуретиков связано не только с большей метаболической нейтральностью индапамида, но и с наличием у него плейотропных эффектов. Индапамид сыграл важную роль в значительном снижении риска повторного инсульта, которое наблюдалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (2001). Комбинация периндоприла (Престариум) и индапамида (Арифон) вызвала значительное снижение риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения (на 43%).

По данным Фрамингемского исследования известно, что наличие гипертрофии миокарда ЛЖ увеличивает риск развития всех осложнений АГ в несколько раз и особенно хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 4–10 раз. Среди этиологических факторов развития ХСН второе место занимает АГ, уступая лишь острому инфаркту миокарда. Однако если учесть, что популяционная частота АГ в несколько раз выше популяционной частоты инфаркта миокарда, то АГ становится основной причиной развития ХСН. При этом 70% больных с АГ, у которых развилась ХСН, отмечали гипертрофию ЛЖ.

Проявлением органопротективных возможностей тиазидоподобного диуретика является возможность вызывать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ. Так, по результатам исследования LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril), у больных мягкой и умеренной АГ с верифицированной при ЭхоКГ гипертрофией ЛЖ при сопоставимом снижении АД установлено более выраженное уменьшение гипертрофии на фоне лечения индапамидом замедленного высвобождения (Арифон ретард) по сравнению с эналаприлом. Способность препарата влиять на гипертрофию ЛЖ является важным преимуществом, поскольку она является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

Другой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений — микроальбуминурия, являющаяся ранним маркером нарушения функции почек. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии, наличие микроальбуминурии свидетельствует о поражении органов-мишеней.

В рандомизированном сравнительном исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with microalbuminuria) впервые показана способность тиазидоподобного диуретика индапамида замедленного высвобождения (Арифон ретард) существенно (на 35%) уменьшать микроальбуминурию у больных с АГ и СД 2 типа. По антипротеинурическому эффекту Арифон ретард не уступал эналаприлу — представителю ингибиторов АПФ — эталонных нефропротекторов.

Остается большой проблемой лечение пожилых больных с АГ, особенно с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ). Поэтому особый интерес вызвали данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования X-sellent. В исследовании сравнивались антигипертензивная эффективность и переносимость ретардной формы индапамида (Арифон ретард), амлодипина и кандесартана у больных АГ, в том числе с ИСАГ. Снижение систолического АД в общей группе и у больных ИСАГ на фоне терапии исследуемыми препаратами было сопоставимо. Однако в группе лечения Арифоном ретард по сравнению с амлодипином и кандесартаном наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД. А известно, что для людей пожилого возраста увеличение пульсового АД в настоящее время рассматривается как мощный предиктор смертности.

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. отмечалось отсутствие данных по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старше 80 лет. Поэтому с особым нетерпением ждали окончания исследования HYVET (Hypertension in

the Very Elderly Trial). Полученные результаты превзошли все ожидания. Так, было показано, что на фоне приема ретардной формы индапамида в дозе 1,5 мг (Арифон ретард) с или без присоединения периндоприла (2–4 мг) наблюдалось снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений: фатального и нефатального инсульта на 30%, снижение риска смерти от всех причин на 21%, снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 23% и снижение риска развития сердечной недостаточности на 64% (рис. 1).

Таким образом, снижение повышенного АД у лиц старше 80 лет приводит к значительному снижению общей смертности, частоты фатального инсульта и сердечной недостаточности, улучшению прогноза больных. На основании результатов исследования HYVET, которые вошли в новую редакцию рекомендаций ESH/ESC (2009), была подтверждена необходимость снижения повышенного АД у больных старше 80 лет с помощью индапамида замедленного высвобождения (Арифон ретард) в монотерапии или в комбинации с периндоприлом.

К сожалению, частота использования диуретических препаратов и в моно-, и в комбинированной терапии как в нашей стране, так и в ряде других очень низка: по данным разных исследований, не превышает 5–30% (исследования РОСА, ПОЛОНЕЗ, ПИФАГОР, КЛИПП-АККОРД, АРГУС-2 и др.).

Очень важным фактором при выборе адекватной эффективной терапии АГ является повышение квалификации врача. На XII Европейской конференции по АГ (Прага, 2002) было подтверждено значение образовательной программы в улучшении качества лечения больных АГ. Так, после его проведения частота использования ингибиторов АПФ не изменилась, составляя 64,7%, диуретиков — увеличилась с 40 до 59,6% (причем ретардной формы индапамида с 28,5 до 48,9%, а гидрохлоротиазида уменьшилась с 43,2 до 36,3%, прием фуросемида значительно сократился — с 25,7 до 9,1%). Как показала программа АРГУС-2, через 3 месяца после включения Арифона ретард в состав терапии целевого АД достигли 91,9% больных с ИСАГ, 74,8% больных с СД, 75,6% — с хронической болезнью почек и 85,1% — с метаболическим синдромом. Моделирование ситуации 100% назначения диуретика (Арифона ретард) в амбулаторной практике больным с анамнезом трудноконтролируемой АГ показало возможность достижения контроля АД практически у всех пациентов (рис. 2).

В условиях Украины лечение Арифоном ретард для пациентов с АГ является клинически обоснованным и экономически выгодным.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 1. Основные результаты исследования HYVET

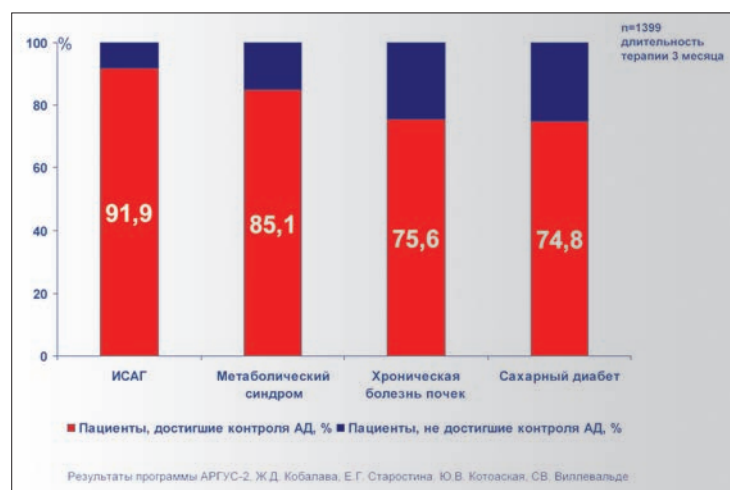


Рис. 2. Частота достижения целевого АД при назначении Арифона ретард