

Тиазидные диуретики в лечении артериальной гипертензии: всегда на первой линии

Тиазидные диуретики (ТД) занимают важное место в лечении артериальной гипертензии (АГ) начиная с 1958 г., когда они впервые были внедрены в клиническую практику.

ТД были рекомендованы в качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии уже в первых американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, разработанных в 1977 г., и до сегодняшнего дня сохранили свои позиции во всех международных и национальных руководствах.

В последних рекомендациях Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (Eighth Joint National Committee — JNC VIII) ТД находятся на первом месте среди четырех групп препаратов, предлагаемых для проведения антигипертензивной терапии в общей популяции у пациентов с АГ. ТД также сохраняют лидирующие позиции в рекомендациях Канадского общества гипертензии (2013) и включены в перечень препаратов первого выбора в новых рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013).

Широкое использование во всем мире препаратов этой группы на протяжении многих десятилетий обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью и низкой стоимостью. Кроме того, доказательная база ТД свидетельствует о том, что эти лекарственные средства обладают органопротекторными свойствами и способствуют улучшению исходов АГ (Veterans Administration Cooperative study, 1967; Australian National Blood Pressure, 1980; HDFP, 1979; MRC, 1985; SHEP, 1991). В перечисленных ранних клинических исследованиях ТД применяли в высоких дозах, что обуславливало негативное влияние этих препаратов на показатели липидного, углеводного, электролитного обмена, метаболизм мочевой кислоты (МК) и снижало их эффективность в предотвращении развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Еще и сегодня результаты этих исследований неоправданно используются в качестве аргументов для обоснования заключения о наличии многочисленных ограничений в применении ТД в клинической практике. Однако результаты более поздних исследований с использованием ТД в низких дозах позволили по-другому взглянуть на представителей этой группы лекарственных средств. Назначение низких доз ТД позволяет свести к минимуму риск развития неблагоприятных побочных эффектов, а их сочетание с другими антигипертензивными препаратами (чаще всего — с ингибиторами АПФ) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии. Данный подход сегодня является стандартным для большинства клинических ситуаций, особенно в лечении пациентов высокого и очень высокого СС-риска. Существование такой возможности тем более важно, что сегодня практические врачи все чаще сталкиваются с ситуациями, когда обеспечение эффективного контроля артериального давления (АД) в максимально короткие сроки без применения диуретиков невозможно: например, у пожилых пациентов, у больных со стойкой или резистентной АГ, сахарным диабетом (СД).

В связи с изменением подходов к применению ТД и в целом к проведению антигипертензивной терапии многие вопросы, которые когда-либо возникали в отношении ТД, сегодня следует формулировать совершенно иначе.

Какой вклад вносят ТД в снижение риска СС-осложнений у пациентов с АГ?

В более поздних исследованиях с применением низких доз ТД риск развития коронарных осложнений оказался ниже. При этом было доказано, что ТД по сравнению с другими препаратами не менее эффективны в снижении выраженности гипертрофии левого желудочка сердца. В частности, это было показано в исследовании TOMHS с хлорталидом (1995) и в исследовании B.J. Materson et al. (1993), в котором гидрохлортиазид (ГХТЗ) не уступал в этом отношении ингибитору АПФ, бета-блокатору, антагонисту кальция и препарату центрального действия. При этом ГХТЗ назначали в сравнительно низких дозах, не ассоциирующихся с важными побочными эффектами. Авторы исследования отметили, что, если расценивать уменьшение массы левого желудочка как важную цель антигипертензивной терапии и как

фактор снижения риска СС-заболеваний, то эффективность и экономические преимущества ГХТЗ могут оказывать существенное влияние на здоровье населения.

В исследовании MIDAS ГХТЗ в дозе 12,5–25 мг/сут, (1997) на протяжении 3-летнего наблюдения продемонстрировал сопоставимую с антагонистом кальция эффективность в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшении частоты развития СС-осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть) у пациентов с АГ. Частота других осложнений в группе ГХТЗ оказалась достоверно меньшей.

В известном исследовании ALLHAT именно ТД хлорталидон оказался наиболее благоприятным в прогностическом отношении препаратом по сравнению с ингибитором АПФ и антагонистом кальция. Результаты этого исследования позволили сделать заключение о том, что ТД превосходят другие антигипертензивные средства в отношении предупреждения одной или более форм СС-заболеваний и рекомендовать диуретики как препараты выбора для большинства больных АГ.

Имеет ли тиазидоподобный диуретик индапамид преимущества перед ГХТЗ в отношении безопасности применения?

Тиазидоподобный диуретик индапамид в ранних исследованиях продемонстрировал более низкую частоту метаболических побочных эффектов по сравнению с ТД, в связи с чем возникло мнение о том, что он является более предпочтительным в лечении АГ. Однако в ранних исследованиях сравнивали низкие дозы индапамида (например — 2,5 мг/сут) с высокими дозами ТД, например, дозы для ГХТЗ составляли 50–100 мг/сут.

В настоящее время ГХТЗ применяется в дозах 12,5–25 мг/сут, что позволяет значительно повысить безопасность терапии. Это было показано в том числе в исследованиях, в которых проводились прямые сравнения ГХТЗ и индапамида.

Влияние на липидный профиль и показатели углеводного обмена

В исследовании H. Krum et al. (2003) сравнивали метаболические эффекты ГХТЗ в низкой дозе (12,5 мг/сут) и индапамида, назначаемых пациентам с АГ и СД в дополнение к терапии ингибитором АПФ фозиноприлом. Период лечения составил 8 нед, в течение которых изучали влияние двух вариантов комбинированной терапии не только на уровень АД, но и на концентрацию в плазме крови калия, глюкозы, липидов, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также на уровень альбумина в моче. Несмотря на то что в ходе исследования не было обнаружено достоверных различий между группами терапии в отношении влияния на перечисленные показатели, в целом у пациентов, получавших индапамид, отмечена большая частота неблагоприятных эффектов по сравнению с группой ГХТЗ. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что снижение АД в обеих группах было сопоставимым, а метаболический профиль в группе ГХТЗ 12,5 мг/сут, добавленного к терапии фозиноприлом, был схожим, если даже не лучшим по некоторым параметрам по сравнению с группой, получавшей фозиноприл в комбинации с индапамидом. Результаты этого исследования тем более важны, если учитывать существующее мнение о том, что именно при лечении пациентов с СД назначение ТД является наименее предпочтительным.

В 1999 г. J.D. Spence et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием пациентов с АГ без СС-осложнений в анамнезе, не принимавших ранее антигипертензивных средств или лечившихся формально одним препаратом.

Длительность лечения диуретиками — ГХТЗ в дозе 25 мг/сут и индапамидом в дозе 2,5 мг/сут — составила 6 мес. Согласно результатам исследования ГХТЗ и индапамид продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении АД. Отмечено, что ни один из исследуемых препаратов не ассоциировался с достоверными изменениями уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и соотношения ОХС/ХС ЛПВП. Более того, на фоне лечения индапамидом наблюдали достоверное увеличение уровня триглицеридов крови, тогда как у пациентов, принимавших ГХТЗ, этот показатель не изменился. Немаловажно также, что комплаенс на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах составлял около 95%. Таким образом, пациенты, получавшие ГХТЗ, сохраняли высокую приверженность к терапии, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии его негативного влияния на состояние и качество жизни больных.

Влияние на электролитный баланс

В ходе клинических исследований (William J. Elliott et al., 1991; J. David Spence, 1991) в числе других параметров оценивали влияние ГХТЗ в низких дозах и индапамида на минеральный обмен. Было показано, что оба препарата обуславливают сходное снижение уровня калия и хлоридов в сыворотке крови.

Влияние на уровень МК

Гиперурикемия — еще один известный побочный эффект ТД. Однако в нескольких исследованиях, проведенных в период с 1981 г. (Weidmann et al.) по 1999 г. (Comajda et al.) было показано, что применение индапамида у пациентов с АГ без наличия СД также вызывает некоторое повышение уровня МК. Кроме того, Sampson E.W. et al. (1987) и другие исследователи выдвинули гипотезу о том, что риск развития приступов подагрического артрита на фоне лечения ТД в большей степени зависит от исходного уровня МК до начала лечения, нежели непосредственно от воздействия диуретической терапии. В ходе проверки этой гипотезы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании William J. Elliott et al. (1991) установили, что ГХТЗ в низких дозах и индапамид повышают уровень МК в крови у пациентов с АГ и исходной гиперурикемией (МК в крови >8 мг/дл), возникшей на фоне приема любых доз ТД в предыдущие 6 мес. Авторы исследования сделали вывод о том, что правильный отбор пациентов для назначения ТД или тиазидоподобного диуретика с учетом уже имеющихся в анамнезе приступов подагрического артрита или повышения уровня МК, который легко определить лабораторно, будет способствовать снижению риска развития этих побочных эффектов.

На основании имеющихся данных можно сделать следующие выводы:

- На сегодня есть достоверные сведения, позволяющие с уверенностью утверждать, что индапамид в реальной клинической практике не имеет преимуществ в отношении безопасности по сравнению с ГХТЗ, применяемым в низких дозах (12,5–25 мг/сут).
- Использование ГХТЗ в низких дозах в значительной степени увеличивает его метаболическую безопасность и расширяет круг пациентов, которым можно назначить необходимую диуретическую терапию.
- Назначение ГХТЗ в дозах 12,5–25 мг/сут в составе комбинированной антигипертензивной терапии дает возможность в короткие сроки оптимизировать уровень АД, что особенно актуально для пациентов с высоким СС-риском.
- Низкая стоимость ГХТЗ обуславливает его доступность всем слоям населения, что немаловажно в настоящее время для украинских пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**