

Тиазидоподобные диуретики: расширенные показания к применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

М.Н.Мамедов¹, Р.Г.Дидигова², К.К.Бадейникова²

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва;

²Ингушский государственный университет

Известно, что диуретики в зависимости от точки приложения в почечных канальцах и механизма действия делятся на шесть групп: тиазиды, тиазидоподобные, петлевые, калийсберегающие, осмотические и ингибиторы карбоангидразы. Тиазидоподобные диуретики относятся к молодому поколению мочегонных препаратов. Они применяются в малых дозах и в отличие от тиазидов гораздо меньше влияют на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладают минимальным калийвыводящим свойством. Эти обстоятельства позволяют рассуждать об отсутствии у тиазидоподобных диуретиков отрицательного метаболического и диабетогенного эффекта.

Благодаря тиазидоподобным диуретикам к эффекту эти препараты широко применяются в качестве антигипертензивного препарата в виде монотерапии и в сочетании с другими гипотензивными препаратами. Антигипертензивные эффекты монотерапии индапамидом достаточно хорошо изучены как зарубежными учеными, так и российскими исследователями. В частности, в многоцентровом исследовании АРГУС-2 была изучена эффективность индапамида у больных изолированной систолической артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД), хронической нефропатией и метаболическим синдромом (n=1438). Препарат в качестве монотерапии был назначен 13,7% пациентам, как замена неэффективной – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 47,6%. Через 3 мес лечения целевые уровни артериального давления (АД) достигнуты у 84,5% пациентов.

В одном из первых российских исследований, посвященном эффективности индапамида, изучалось изменение не только офисного АД, но и суточного профиля АД. В исследование под руководством профессора Ю.А.Карпова были включены 19 пациентов в среднем возрасте 49±3,7 года с мягкой АГ. Индап с высокой степенью достоверности снижал систолическое АД (САД), измеренное во время посещения врача, через 2 мес лечения в среднем на 22 мм рт. ст., через 3 мес – в среднем на 28,8 мм рт. ст.; диастолическое АД (ДАД) снижалось через 2 мес в среднем на 13,1 мм рт. ст., через 3 мес – в среднем на 13,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), через 3 мес лечения индапамидом было получено достоверное снижение среднего САД (дневного – на 17 мм рт. ст., ночного – на 15 мм рт. ст.) и среднего ДАД (дневного – на 10 мм рт. ст., ночного – на 8 мм рт. ст.). Индекс нагрузки САД и ДАД достоверно снизился: в среднем на 39 и 27%, соответственно, днем и на 48 и 27%, соответственно, ночью. Степень ночного снижения АД существенно не изменилась. После лечения индапамидом у всех больных вариабельность АД, как систолического, так и диастолического, была нормальной. Частота сердечных сокращений существенно не из-

менялась и составила в среднем 68,4±9,02 в 1 мин до лечения и 65±8,02 в 1 мин после 3 мес лечения. Наряду с этим было показано, что на фоне терапии значимых колебаний уровня калия, глюкозы, общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не отмечалось.

Одним из важных эффектов индапамида является его органопротективное действие. Как действует антигипертензивная терапия с использованием тиазидоподобного диуретика – Индапа на состояние органов-мишеней? В клиническом исследовании с участием 32 пациентов с АГ 2-й степени оценивалась динамика параметров СМАД, эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровня микроальбуминурии на фоне 6-месячной терапии Индапом в дозе 2,5 мг. В конце курса терапии у 69% пациентов достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД, среднесуточное САД у больных до начала терапии составило 184,25±2,6 мм рт. ст., ДАД – 96,25±3,7 мм рт. ст. Через 6 мес лечения средние уровни САД и ДАД достоверно снизились. На фоне приема Индапа наблюдалось снижение индекса времени по САД и ДАД на 48,6 и 32,2% соответственно, а также уменьшение вариабельности САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Лечение Индапом сопровождалось регрессом ремоделирования миокарда. Отмеча-

Режим дозирования



Индап

Препарат назначают в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки утром. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.



ется достоверное снижение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) с $193,26 \pm 9,1$ до $173,76 \pm 8,5$ г и индекса массы миокарда ЛЖ с $125,8 \pm 6,6$ до $109,9 \pm 4,1$ г/м², толщины задней стенки ЛЖ – на 16,1%, толщины межжелудочковой перегородки – на 10,4%, что свидетельствует о регрессе гипертрофии миокарда ЛЖ. У 40% больных на фоне лечения Индапом наблюдалось исчезновение микроальбуминурии, при этом препарат не оказал негативного влияния на углеводный, липидный и электролитный обмены.

Полученные результаты согласуются с данными исследования LIFE, в котором индапамид сравнивался с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом. На фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ уровень АД снизился одинаково ($25/13$ мм рт. ст.), при этом индапамид снизил индекс массы миокарда ЛЖ в 4,4 раза больше, чем у больных, принимающих эналаприл.

В серии клинических исследований было продемонстрировано, что в большинстве случаев высокий сердечно-сосудистый риск обусловлен не только выраженностью АГ, но и наличием метаболических нарушений. Под термином «метаболические нарушения» подразумеваются нарушения жирового, углеводного и липидного обменов.

Одним из трех требований к антигипертензивным препаратам, применяемым у больных с высоким коронарным риском и метаболическими нарушениями, является метаболическая нейтральность. В начале 1990-х годов на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. В частности, было показано, что при длительном применении β -блокаторов и диуретиков реальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений оказалось ниже ожидаемого, что отчасти обусловлено отрицательным метаболическим эффектом этих препаратов. По мнению ведущего американского ученого N.Karlan, положительный гипотензивный эффект препарата не должен конкурировать с проатерогенным и продиабетическим действием, поскольку возрастает риск развития СД и эффективность терапии в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений может снижаться.

С этой точки зрения изучение метаболических эффектов тиазидоподобных диуретиков представляется весьма интересным. По данным М.Е.Стаценко и соавт., у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста ($n=40$) Индап в суточной дозе 2,5 мг на протяжении 12 мес не оказал негативное действие на метаболические параметры. В частности, в рамках исследования изучалась динамика уровня общего ХС ($5,9 \pm 0,2$ ммоль/л до и $6,1 \pm 0,4$ ммоль/л после лечения), ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП ($1,2 \pm 0,1$ ммоль/л до и $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л после лечения), триглицеридов ($1,6 \pm 0,1$ ммоль/л до и $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л после лечения), глюкозы ($5,0 \pm 0,1$ ммоль/л до и $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л после лечения), мочевой кислоты ($351,0 \pm 15,5$ мкмоль/л до и $397,5 \pm 21,4$ мкмоль/л после лечения), концентрации калия

в крови ($4,6 \pm 0,1$ ммоль/л до и $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л после лечения). Таким образом, на фоне длительной терапии с применением Индапа показатели липидного, углеводного и пуринового обменов, а также калия не подверглись статистически значимым изменениям.

В реальной практике для максимального снижения суммарного сердечно-сосудистого риска вряд ли можно ограничиваться применением только антигипертензивного препарата. Слабopоложительный или нейтральный метаболический эффект не решает проблемы нормализации другого мощного фактора атеросклероза – дислипидемии. С этой точки зрения представляет интерес изучение метаболических эффектов индапамида в сочетании с липидснижающими препаратами. В отделе метаболических

нарушений ГНИЦ ПМ была изучена эффективность трех вариантов сочетанной антигипертензивной и липидснижающей терапии у больных с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе: 1-я группа – периндоприл 4 мг + аторвастатин 10 мг; 2-я – амлодипин 10 мг + симвастатин 10 мг; 3-я – индапамид 2,5 мг + симвастатин 10 мг. Исходно пациенты имели мягкую АГ, в результате 8-недельной терапии в 1-й группе уровень САД/ДАД снизился в среднем на 11/8%, во 2-й – в среднем на 16/16%, а в 3-й – на 15/13%. Интересные результаты получены по липидному спектру. Так, уровень наиболее атерогенных частиц – ХС ЛПНП – на фоне сочетанной терапии снизился следующим образом: 1-я группа – на 44%; 2-я – на 29%; 3-я – на 33%. Также снизилась концентрация триглицеридов: 1-я группа – на 18%; 2-я – на 16%; 3-я – на 7%. При этом в группе больных, получивших периндоприл 4 мг + аторвастатин 10 мг, ХС ЛПВП практически не изменяется, в группе получавших амлодипин 10 мг + симвастатин 10 мг этот показатель нарастает на 18%, тогда как в группе получавших индапамид 2,5 мг и симвастатин 10 мг ХС ЛПВП увеличивается на 20%. Уровень глюкозы натощак и через 2 ч после теста толерантности к глюкозе во всех 3 группах практически не подвергся изменению. Аналогичные данные получены и по уровню иммунореактивного инсулина. Таким образом, при 8-недельной терапии сочетание индапамида с симвастатином оказало хороший антигипертензивный, липидснижающий эффекты, при этом показатели углеводного обмена практически не изменились. В результате сочетанной терапии индапамида с симвастатином прогнозируемый риск развития осложнений ишемической болезни сердца снизился в среднем на 64%. Необходимо отметить, что полученные результаты вполне сопоставимы с сочетанием статинов с другими антигипертензивными препаратами.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в по-

следние 10-летия в мире наблюдается тенденция к глобальному «постарению» населения. Так, через 15 лет численность людей старше 60 лет превысит 1 млрд человек, что составит 15% всего населения планеты. Среди лиц старших возрастных групп резко увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь АГ. У 30–70% населения в возрасте 65 лет и старше имеет место АГ.

Сложность лечения АГ у лиц старших возрастных групп определяется не только ее большой распространенностью, но и особенностью течения заболевания, полиморбидностью, частыми побочными эффектами гипотензивной терапии. В связи с этим эффективность и безопасность лечения АГ у пожилых определяется не только адекватным снижением АД, но также эффективной коррекцией сопутствующих модифицируемых факторов риска и протекторным действием антигипертензивных препаратов на органы-мишени. Как было указано, антигипертензивная терапия, в первую очередь тиазидные и тиазидоподобные диуретики у лиц пожилого и старческого возраста, предотвращает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность.

Согласно данным российских исследователей Индап является эффективным и безопасным препаратом для длительной терапии больных АГ пожилого и старческого возраста. М.Е.Стаценко и соавт. в исследовании с участием 40 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста изучали влияние Индапа в суточной дозе 2,5 мг (70% пациентов получали монотерапию) на параметры СМАД, ЭхоКГ, функционального состояния почек, биохимических показателей и на качество жизни. Через 12 мес терапии Индапом достигнута стойкая нормализация целевых значений АД. При этом отмечено снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицатель-

ного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Показано, что терапия Индапом в течение 12 мес приводит к улучшению упругоэластических свойств магистральных сосудов, достоверно снижает массу миокарда ЛЖ, а также улучшает функциональное состояние почек. Более того, по результатам опросника MOS SF-36 отмечено положительное влияние проводимой терапии Индапом на уровень качества жизни у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста. Прирост общего балла оценки составил 23% ($p < 0,05$). Терапия Индапом улучшала оценочный балл по шкалам: ролевого физического, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья, шкале боли и жизнелюбия, что является особенно важным для лиц пожилого и старческого возраста. На фоне 12-месячной терапии Индапом у больных АГ отмечался прирост суммарного оценочного балла состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета, а также отсроченного воспроизведения.

Заключение

Таким образом, у больных АГ и сопутствующими нарушениями тиазидоподобные диуретики оказывают антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты. Наряду с этим Индап не оказывает негативно-го влияния на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора для лечения пациентов с коморбидным состоянием. В сочетании с липидснижающими препаратами индапамид показывает сопоставимый с другими антигипертензивными препаратами эффект на суммарный сердечно-сосудистый риск.

Еще одним из важных показаний к применению индапамида являются больные пожилого возраста. Терапия с применением индапамида не только улучшает суточный профиль АД, но и позитивно влияет на качество жизни пожилых пациентов.

