

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: фокус на индапамид ретард

О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова, Е.Г.Шорикова, Г.И.Барило, Т.Ф.Тремасов
Московский государственный медико-стоматологический университет

Диуретики прочно заняли свое место в лечении артериальной гипертензии (АГ). Практически невозможно представить себе достижение целевого артериального давления (АД) без использования диуретиков у большинства пациентов, поскольку у многих имеет место объемзависимая форма АГ, особенно у больных пожилого возраста (старше 60 лет) с наличием изолированной систолической гипертензии и женщин в постменопаузе. Существуют разные классификации диуретических средств: по химической структуре, механизму диуретического действия, влиянию на уровень нефрона. Для практикующего врача наиболее понятным и имеющим прикладное значение является разделение диуретиков на три группы, в зависимости от места приложения их действия в нефроне, так как от этого зависит выраженность натрийуретического эффекта. Он выражается в процентах экскретируемого натрия от общего количества натрия, профильтрованного в почечных клубочках.

Сильнодействующие диуретики вызывают экскрецию более 15–20% профильтрованного натрия. К ним относятся производные сульфамилантраиловой кислоты (фуросемид, буметанид, пиретанид, торасемид) и производные феноксисукусной кислоты (этакриновая кислота, индакринон).

Диуретики с умеренно выраженным натрийуретическим действием вызывают экскрецию 5–10% профильтрованного натрия. К ним относятся производные бензотиадиазина (тиазиды) и сходные по механизму канальцевого действия с тиазидными диуретиками гетероциклические соединения: хлорталидон, клопамид, индапамид, ксипамид (их также называют тиазидоподобными диуретиками).

Слабодействующие диуретики вызывают экскрецию менее 5% профильтрованного натрия. К ним относятся калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен, спиронолактон) и ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид).

Основное действие на начальную часть дистальных извитых канальцев, где реабсорбируется около 5–8% профильтрованного натрия, оказывают тиазидные и тиазидоподобные диуретики: хлортиазид, гидрохлортиазид (ГХТ), индапамид и хлорталидон.

Классические тиазидные диуретики занимают вторую позицию по способности выводить как натрий, так и калий. Наряду с калием наблюдается и активное выделение магния. По мере увеличения длительности применения тиазидных диуретиков потеря электролитов только увеличивается, хотя при использовании «идеального» диуретика она должна быть минимальной.

Индапамид и индапамид ретард

Начало XXI в. ознаменовалось широким применением в России и за рубежом нового тиазидоподобного диуретика – индапамида, фармакологические свойства которого специально адаптированы для лечения АГ:

- антигипертензивный эффект препарата обеспечивается благодаря уменьшению вазоконстрикции, которая обусловлена повышенной реактивностью сосудов из-за высокого содержания натрия в их стенке, в ответ на действие катехоламинов;
 - это единственный диуретик, который обладает прямым сосудистым эффектом, развивающимся вследствие уменьшения поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов.
- Следовательно, индапамид помимо свойств классического тиазидного диуретика обладает и свойствами антагониста кальция, что предопределяет его более высокую эффективность и органопroteкцию при АГ благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта.

Следующим шагом в совершенствовании фармакокинетических свойств индапамида стало создание специальной формы – индапамида ретард. Благодаря специальному гидрофильному матриксу (гидропропилин-этилцеллюлоза) он обладает лучшим фармакокинетическим профилем, чем индапамид быстрого высвобождения. Это позволяет пациентам, принимающим индапамид ретард, эффективно контролировать уровень АД в течение 24 ч после приема 1 таблетки в сутки и снизить суточную дозу индапамида до 1,5 мг, что способствует более оптимальному отношению эффективности/переносимости препарата.

Благодаря новой лекарственной форме пролонгированного действия индапамид ретард обладает ровным фармакокинетическим профилем. После приема препарата в крови отсутствует быстрое увеличение концентрации активного начала, которое может приводить к развитию побочных явлений. Вместе с тем эффективная терапевтическая концентрация препарата в плазме крови сохраняется в течение 24 ч и более.

Индапамид ретард обладает уникальными фармакокинетическими свойствами благодаря которым:

- адекватно контролирует АД в течение 24 ч после однократного суточного приема, данные суточного мониторинга АД (СМАД) подтвердили, что уровень АД у больных остается стабильным на протяжении 24 ч и соответствует физиологическому циркадному ритму;
- сглаживает раннее утреннее пиковое повышение АД, которое считается чрезвычайно опасным в плане развития сердечно-сосудистых осложнений;
- даже при пропуске очередной дозы обеспечивает адекватный контроль АД в течение 32 ч после последнего приема.

Еще одним клинически важным достоинством индапамида ретард является его исключительно высокое отношение минимальной/максимальной эффективности (коэффициент Т/Р), характеризующее степень снижения АД в период максимального действия препарата и через 24 ч после приема. Согласно требованиям FDA (American Food and Drug Administration) коэффициент Т/Р должен быть



не менее 50%, если антигипертензивный препарат назначается 1 раз в сутки. У индапамида ретард отношение минимальной/максимальной эффективности по систолическому АД (САД) и диастолическому (ДАД) составляет 89 и 85% соответственно, и он является единственным диуретиком, соответствующим критериям FDA для антигипертензивных препаратов с однократным суточным приемом.

Все это позволяет констатировать, что индапамид ретард – вершина эволюции диуретиков, предназначенных для лечения АГ.

Эффективность антигипертензивной терапии диуретиками

По данным сетевого метаанализа, базирующегося на результатах почти 50 крупных рандомизированных клинических исследований, В.Ptsay и соавт. выявили, что по всем показателям исходов низкодозовые диуретики превосходят плацебо и β-адреноблокаторы. При применении низких доз диуретиков по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) наблюдается более низкий риск сердечно-сосудистой смертности, инсульта и застойной сердечной недостаточности; с блокаторами кальциевых каналов и α-адреноблокаторами – сердечно-сосудистой смертности и застойной сердечной недостаточности. Достоверных различий по сравнению с блокаторами рецепторов ангиотензина II не выявлено. В метаанализ были включены больные АГ, но без хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Длительность антигипертензивной терапии составляла не менее 1 года. Таким образом, диуретики как минимум не уступают другим классам антигипертензивных препаратов по влиянию на жесткие точки, а у лиц пожилого возраста оказываются более эффективными, чем β-адреноблокаторы.

При всей важности данных метаанализов необходимо учитывать и результаты прямых сравнительных исследований (ALLHAT, ASCOT, ANBP-2, INSIGHT, TONMS) диуретиков с другими классами антигипертензивных препаратов по влиянию на жесткие конечные точки. Эти исследования можно разделить на 3 группы: продемонстрировавшие преимущества (ALLHAT), отсутствие различий (TONMS, INSIGHT) и недостатки (ASCOT, ANBP-2) диуретиков по отдельным позициям в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Одной из возможных причин различий в результатах исследований ALLHAT (диуретики – хлорталидон – лучше ИАПФ) и ANBP-2 (диуретики – ГХТ – хуже ИАПФ) рассматриваются существенные различия между ними в длительности антигипертензивного эффекта. Классические тиазидные диуретики не обладают преимуществами перед другими классами антигипертензивных препаратов, но и не уступают по влиянию на конечные точки.

Метаболическая безопасность диуретиков

Полемика в отношении лидирующего положения диуретиков и их метаболической безопасности по сравнению с другими основными классами антигипертензивных средств продолжается как в России, так и за рубежом. Необходимо обозначить суть вопроса. Существует 2 разные проблемы:

- применение диуретиков для снижения АД у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом (СД);
- повышение риска развития СД при терапии АГ диуретиками (в том числе и у проблемных пациентов с повышенным риском развития СД, например больные ожирением).

В первом случае значение возможных метаболически неблагоприятных эффектов отходит на 2-й, если не на 3-й план, так как пациенты с СД получают терапию ги-

погликемическими препаратами, которые полностью компенсируют возможное повышение уровня глюкозы на фоне лечения тиазидными диуретиками. На 1-м плане у этой категории больных – достижение целевого уровня АД и эффективная кардио- и нефропротекция.

Рекомендации всех экспертных групп подчеркивают, что медикаментозная терапия АГ у больных СД в большинстве случаев должна быть комбинированной, т.е. включать 2 и более антигипертензивных препарата и обязательно препарат из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вторым препаратом может являться антагонист кальция и/или тиазидный/тиазидоподобный диуретик.

Равел СР, программа БОЛЕРО

В условиях российской клинической практики эффективность применения индапамида ретард (Равел СР, KRKA, Словения) у больных СД типа 2 изучена в рамках исследовательской программы БОЛЕРО. Анализировалась эффективность снижения АД у мужчин и женщин с СД (258 больных, или 16% от общего числа больных с неконтролируемой АГ, включенных в программу). Показано, что через 8 нед терапии добавление индапамида ретард к ранее проводившейся монотерапии АГ или использование диуретика в виде монотерапии позволило достичь существенного снижения АД (-29/-15 мм рт. ст., или 15–17% от исходного уровня), что соответствовало степени снижения АД у больных без диабета. Отмечено, что величина снижения САД обратно коррелировала с его исходным уровнем, т.е. чем выше было САД на момент включения в программу, тем большего его изменения удавалось достичь в результате 8-недельной терапии. Частота достижения уровня АД < 140/90 мм рт. ст. была наибольшей в группе женщин без СД, одинаковой у мужчин вне зависимости от наличия СД и наименьшей – у женщин с СД. Причем у женщин без СД вероятность достичь целевого снижения АД на фоне лечения препаратом Равел СР была на 45% выше (скорректировано с учетом возраста и исходного АД), чем у мужчин, и практически не отличалась (при аналогичной коррекции) от таковой у женщин с СД – отношение шансов составило 0,84 (0,56–1,24). Интересно, что при сопоставимом снижении величины АД качество жизни женщин, особенно страдающих СД, на фоне добавления диуретика к терапии повышалось в большей степени, чем у мужчин.

В исследовании БОЛЕРО около 60% больных СД получали комбинированную терапию, причем более 2/3 из них – комбинацию диуретика с ИАПФ. Именно эта комбинация позволяла достичь дополнительного снижения АД по сравнению с другими вариантами лечения (комбинация диуретика с β-блокаторами, антагонистами кальция или антагонистами рецепторов к ангиотензину II). Такое сочетание антигипертензивных препаратов (диуретик + ИАПФ) считается одним из наиболее эффективных, в том числе и у больных СД.

Применение препарата Равел СР при АГ и ожирении

Повышение АД при ожирении бывает более чем у 1/2 пациентов. При этом с увеличением тяжести ожирения возрастает частота АГ. Особенностями патогенеза АГ являются дисфункция эндотелия сосудов, повышение активности симпатико-адреналовой системы (высокий уровень лептина), спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса, усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдвигания почеч жировой тканью), задержка жидкости и гиперволемиа, повышенное содержание натрия и кальция в стенке сосудов, ночное obstructивное ап-



Режим дозирования

РАВЕЛ СР (индапамид)

Препарат принимают внутрь, по 1,5 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы, запивая достаточным количеством жидкости.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

ноэ. У подавляющего большинства пациентов с АГ и ожирением имеется инсулинорезистентность. Но несмотря на инсулинорезистентность жировой и мышечной тканей, почки при ожирении остаются чувствительными к инсулину. Во же время гиперинсулинемия вызывает задержку натрия: 50% пациентов с АГ и ожирением имеют гиперинсулинемию.

У этих больных также наблюдаются раннее поражение органов-мишеней, гипертрофия миокарда левого желудочка, достаточно быстро приводящая к дисфункции миокарда, повышение жесткости крупных артерий, гипофильтрация в почках и микроальбуминурия. Типичными метаболическими нарушениями при АГ являются нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов, холестерина и мочевой кислоты. Все эти особенности существенно влияют на выбор гипотензивных препаратов для коррекции АД у больных ожирением.

Особенности патогенеза АГ при ожирении: задержка натрия и жидкости, развитие гиперволемии, повышенное содержание натрия в стенке сосудов и вазоконстрикция – делают диуретики одним из наиболее предпочтительных классов антигипертензивных препаратов, причем не только по снижению АД, но и массы тела пациентов.

С другой стороны, возможные негативные эффекты (в частности на углеводный и липидный обмен) тиазидных диуретиков существенно ограничивают их широкое применение, в особенности у пациентов с повышенным риском развития СД, к которым относятся больные АГ и ожирением.

Возможным решением проблемы негативных метаболических эффектов тиазидных диуретиков является использование вместо них метаболически нейтрального индапамида ретард.

Особый интерес представляет исследование, выполненное под руководством профессора С.В.Недогода, по сравнению терапевтической эффективности и метаболической нейтральности ГХТ и индапамида СР (Равел СР, KRKA, Словения). В открытое клиническое исследование были включены 40 пациентов в возрасте 18–60 лет, имеющие индекс массы тела (ИМТ) более 27 кг/м². Пациентов разделили на 2 группы: в 1-й принимали индапамид ретард в суточной дозе 1,5 мг, во 2-й – ГХТ в суточной дозе 25 мг на протяжении 12 нед, а затем переводились на терапию индапамидом ретард в суточной дозе 1,5 мг.

С.В.Недогода и соавт. отметили, что через 12 нед на фоне соблюдения рекомендаций по диете и здоровому образу жизни, по данным СМАД, при лечении индапамидом ретард наблюдалось достоверное и выраженное снижение среднесуточного САД и ДАД на 12,1 и 16,8% соответственно, а при терапии ГХТ – на 5,7 и 8,7%. Эти различия между группами были статистически достоверны. Целевой уровень АД был достигнут у 56% пациентов, принимавших Равел СР, и у 41% – принимавших ГХТ. При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД в группе больных, получавших индапамид ретард, он составил 67,1%, а ГХТ – 41,2%.



Снижение АД наблюдалось на фоне уменьшения ИМТ у пациентов из группы индапамида ретард на 1,9 кг/м², а из группы ГХТ – на 2,0 кг/м² (все изменения достоверны). Однако только в группе индапамида ретард выявлено достоверное уменьшение жировых отложений на 4,9% (в группе ГХТ оно было недостоверным).

Повышение АД при ожирении часто сочетается с компонентами метаболического синдрома – нарушениями углеводного и липидного обмена, а это приводит к экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений. На фоне терапии индапамидом отмечено достоверное снижение уровней триглицеридов (на 18,5%) и повышение липопротеинов высокой плотности (на 20,1%). Достоверные изменения других показателей липидного обмена в группе ГХТ отсутствовали.

На фоне терапии индапамидом ретард С.В.Недогода и соавт. отметили достоверное снижение уровня глюкозы в крови натощак и после нагрузочного теста на 10,7 и 13,1% соответственно. В группе пациентов, получавших ГХТ, выявлено достоверное повышение уровня глюкозы в крови натощак и после нагрузочного теста на 4,5 и 11,2% соответственно.

Препарат Равел СР не влиял на уровень калия и мочевой кислоты в крови, в то время как ГХТ вызывал достоверное снижение калия на 15,5% и достоверное повышение уровня мочевой кислоты на 8,9%.

Через 24 нед лечения индапамидом ретард, по данным СМАД, наблюдалось дальнейшее достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД на 18,8 и 26,1% соответственно. Перевод пациентов с ГХТ на индапамид ретард позволил добиться дополнительного снижения САД и ДАД на 7 и 10,9% соответственно. При этом целевой уровень АД был достигнут у 68% пациентов, изначально принимавших препарат, и у 54% – ранее принимавших ГХТ.

Терапия индапамидом ретард в течение 24 нед не приводила к дальнейшему снижению ИМТ (2,0 кг/м²), но при этом отмечено достоверно уменьшение жировых отложений на 5,5% по сравнению с исходным уровнем. Не выявлено изменения ИМТ и после перевода больных с ГХТ на пролонгированную форму индапамида, однако в этом случае также отмечено достоверное уменьшение жировых отложений (на 3,7%).

Анализ изменения лабораторных показателей подтвердил позитивные эффекты индапамида ретард на уровень триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и глюкозы. Перевод пациентов с ГХТ на индапамид ретард способствовал улучшению показателей липидного обмена, глюкозы и калия, однако при этом они оставались хуже, чем в группе пациентов, изначально получавших индапамид ретард. После перевода пациентов с ГХТ на индапамид выявлялась отчетливая тенденция к снижению лептина и дальнейшее снижение его уровня при продолжении терапии индапамидом ретард.

Полученные результаты еще раз подтвердили существенные различия между диуретиками – индапамидом (Равел СР) и ГХТ – на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, уровень глюкозы в крови натощак и после нагрузки, а также нарушение липидного спектра крови.

Имеющиеся данные позволяют практически однозначно говорить о Равеле СР как о препарате выбора среди диуретиков для лечения АГ при ожирении, учитывая не только его высокую антигипертензивную активность, но и спектр положительного влияния на эластичность сосудов, гипертрофию миокарда и метаболические показатели. Терапия ГХТ еще раз подтвердила обоснованность опасений в отношении ее негативных метаболических последствий.