

Место нетиазидных сульфонамидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии

И.И. Чукаева, Я.Г. Спирыкина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Коварство артериальной гипертензии (АГ) известно: при достаточно простой диагностике факта ее наличия, при повышении информированности населения, увы, нередко отсутствует представление о том, что повышенное артериальное давление (АД) даже в небольших пределах, обозначенное еще не так давно как «мягкая АГ» (в современной классификации – АГ 1-й степени), влияет на продолжительность жизни. Многочисленными исследованиями было убедительно доказано, что даже небольшое, порой эпизодическое, повышение АД увеличивает риск развития инфаркта, инсульта в несколько раз. АГ является фактором риска №1 в структуре общей смертности в мире, превышая значения таких значимых факторов, как высокий индекс массы тела, злоупотребление алкоголем, последствия незащищенного секса, вместе взятых [1].

Результаты одного из основополагающих для современной гипертензиологии метаанализов [2] показали, что снижение систолического АД (САД) на 2 мм рт. ст. приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и от инсульта соответственно на 7 и 10%.

В России заболеваемость инсультом и смертность от него по-прежнему одни из самых высоких в мире. Ежегодно регистрируется более 4 тыс. инсультов, летальность при которых достигает 35% в течение первого месяца заболевания. И это одна из причин существенного отставания России от стран «западной модели» по показателям смертности в среднем возрасте. Эта разница составляет для мужчин и женщин по болезням системы кровообращения 11,8 и 7,8 года соответственно.

Мощное снижение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в результате улучшения лечения и осведомленности о гипертензии было продемонстрировано впервые в постсоветском пространстве в Чешской Республике. За период с 1985 по 2008 г. снижение сердечно-сосудистой смертности у мужчин составило 43,6%, у женщин – 44%, а снижение смертности от инсульта за тот же период на 63,2 и 63,9% соответственно, 1,7 млн пациентов с гипертензией находятся под постоянным наблюдением врачей первичного звена здравоохранения и врачей-специалистов Чешской Республики по данным 2010 г., и это примерно 16% от 10,5 млн населения страны. При обсуждении полученных результатов было отмечено, что в борьбе с факторами риска

ССЗ не удалось добиться существенного влияния на такие факторы риска, как дислипидемия, курение, избыточная масса тела, в то время как контроль АД позволил достичь обозначенных результатов [3].

Интересные результаты представлены Канадской образовательной программой по гипертензии. Ею впервые была продемонстрирована взаимосвязь между снижением сердечно-сосудистой смертности и увеличением назначений антигипертензивных препаратов [4].

Современные руководства по АГ едины во мнении о том, что основной рациональной гипотензивной терапией является достижение целевых уровней давления. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АГ может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ – инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности. На основании этих исследований были приняты следующие уровни целевого АД: величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст. для всех пациентов. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений (130–139/80–89 мм рт. ст.). А у больных сахарным диабетом рекомендуется снижение АД до уровня ниже 130/80 мм рт. ст. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения САД до 110–115 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) до 70–75 мм рт. ст. [5].

Несмотря на достижения в лечении АГ в Европе и США, по-прежнему успехи в достижении целевого уровня АД невелики. 70% пациентов с АГ не достигают целевого уровня [6].

В метаанализе J. Vague и соавт. (рис. 1), объединяющем 80 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период между 1973 и 2007 гг. с участием 10 818 пациентов, были рассмотрены 19 препаратов, из которых в анализ были включены: гидрохлоротиазид, индапамид замедленного высвобождения (SR) (Арифон ретард), атенолол, амлодипин, лерканидипин, манидипин, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, телмисартан, валсартан и алискирен. Результаты анализа показали, что наиболее эффективным классом снижения САД являются диуретики. Эти препа-

Рис. 1. Метаанализ: выраженность снижения САД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами [11].

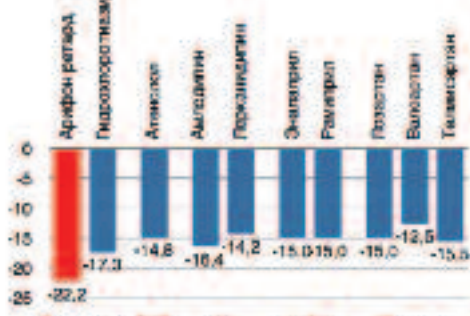
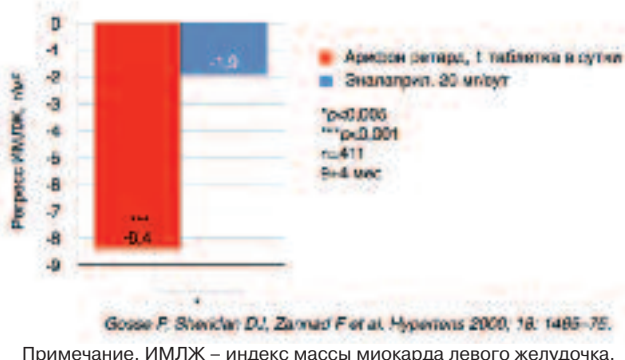


Рис. 2. Частота нормализации АД на фоне лечения Арифоном ретард.



Рис. 3. Сравнительная эффективность в отношении уменьшения ГЛЖ.



Примечание. ИМЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

раты могут иметь особое значение в качестве средств, входящих в начальные схемы антигипертензивной терапии. Наибольшее снижение САД продемонстрировал индапамид SR 1,5 мг/сут. Среднее снижения САД составило 22,2 мм рт. ст. И это значение было больше, чем у любого другого антигипертензивного препарата в анализе [7]. Возможное объяснение кроется в прямом диуретикнезависимом влиянии индапамида на функцию и структуру артерий, что было показано в экспериментальных исследованиях [8]. Тот факт, что индапамид снижал САД значительно гидрохлоротиазида, соответствует выводам J.Eme-riau и соавт. [9] (рис. 2), показавших, что индапамид SR 1,5 мг/сут был эффективней гидрохлоротиазида 25 мг/сут в рандомизированном двойном слепом исследовании. Более того, в 2 рандомизированных исследованиях показано, что гидрохлоротиазид увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности и ИБС по сравнению с плацебо и обычным лечением [10, 11]. Не исключается, что эти различия связаны с демографическими особенностями разных исследований. Но такие крупные исследования, как MRFIT, SHEP, ALLHAT, PROGRESS, HYVET, PATS, убедительно продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых событий при применении хлорталидона и индапамида [10, 12–16].

И, хотя Объединенный национальный комитет по предупреждению, диагностике, оценке и лечению повышенного АД (JNC 7) классифицирует их как «тиазидные диуретики», ни хлорталидон, ни индапамид не соответствуют этой классификации. Существует мнение экспертов о необходимости замены термина «тиазидный диуретик» на «нетиазидный сульфонамидный диуретик». Строение хлорталидона и индапамида полностью отличается от тиазидных диуретиков, так как они не имеют характерной структуры бензотиадиазина диоксида. Кроме того, было показано, что хлорталидон и индапамид подавляют определенные карбоангидразы изоферментов в десятки тысяч раз больше в сравнении с классическими тиазидными диуретиками. По итогам исследования ACCOMPLISH в руководстве по лечению гипертензии, выпускаемом Британским национальным институтом здравоохранения и клинического усовершенствования (NICE), уже определено место тиазидных диуретиков не на первой а на третьей линии лечения АГ. Мнение экспертов таково, что было бы правильно в рекомендациях по лечению гипертензии различать гидрохлоротиазид и нетиазидные сульфонамидные диуретики [17].

Каково же место нетиазидных сульфонамидных диуретиков в лечении АГ?

Индапамид является нетиазидным сульфонамидным диуретиком, имеющим длительную клиническую историю как антигипертензивный препарат с хорошей переносимостью [18, 19]. Существуют также доказательства того, что он проявляет кардиопротекторные свойства [20] и снижает показатели поражения органов-мишеней, такие как микроальбуминурия [21] (рис. 3) и ги-



пертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [22] (рис. 4). В ответ на рекомендации по применению низкодозовой антигипертензивной терапии [23] был разработан индапамид SR, заслуживающий в настоящее время все большее внимание клиницистов по всему миру.

Известно, что применение комбинированной терапии, сочетающей антигипертензивные препараты разных классов, является одним из подходов к повышению вероятности достижения оптимального контроля над АД [24–26]. Диуретики считаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии, и различные руководства рекомендуют использовать их в качестве части эффективного подхода к лечению АД [27–29]. Особое значение тиазидные диуретики имеют для комбинированной терапии АД, так как являются единственным классом антигипертензивных препаратов, способных создавать рациональные комбинации со всеми другими классами [5].

В многоцентровом исследовании NATIVE оценивался индапамид SR (Арифон ретард) у 2050 больных АД, получающих фоновую монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -блокаторами (БАБ), антагонистами кальция (АК), антагонистами рецепторов ангиотензина II. Согласно данному исследованию индапамид SR значительно снижает АД и хорошо переносится пациентами с неконтролируемой АД. В целом 84% пациентов достигли целевого АД (≤ 140 мм рт. ст.), при этом 61% пациентов достигли нормализации АД (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.). Величина снижения АД, достигаемая при приеме индапамида SR, оставалась неизменной независимо от фоновой антигипертензивной терапии. Помимо прямого воздействия индапамида SR на кровеносные сосуды и объем крови это преимущество, как полагают, происходит вследствие фармакологического взаимодействия диуретика с препаратами других терапевтических классов, что находит поддержку и в данных других клинических исследований [29, 30]. Исследование NATIVE показывает, что комбинация Арифона ретард с антигипертензивными препаратами других классов позволяет достигать целевого уровня АД в большинстве случаев [31].

Данные исследования NATIVE о высокой антигипертензивной эффективности Арифона ретард в составе комбинированной терапии нашли подтверждение в проведенном в России исследовании АРГУС-2, которое прошло в 14 регионах Российской Федерации в 1999–2001 гг. Данное исследование, включавшее 1438 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет, 84% из которых имели высокий или очень высокий риск развития ССО, показало, что включение низких доз нетиазидных сульфонамидных диуретиков, в частности индапамида SR (Арифон ретард), в режим комбинированной терапии играет ключевую роль в достижении целевого АД. Так, целевого уровня АД достигли 84,5%. Наряду со снижением САД и ДАД отмечено достоверное снижение пульсового АД [32].

Гипотензивная эффективность и выраженные органопротекторные свойства индапамида SR (Арифон ретард) как яркого представителя класса нетиазидных сульфонамидных диуретиков были наглядно продемонстрированы в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования HYVET с участием 3845 больных с высоким АД из 13 стран мира. Это самое крупное из всех исследований, в котором оценивали роль снижения АД у пациентов пожилого возраста. По результатам исследования целевого уровня АД (150/80 мм рт. ст.) удалось достичь у 20% пациентов из группы плацебо и у 48% из группы, получавшей индапамид SR. Кроме того, при терапии индапамидом SR в ходе исследования было выявлено снижение риска общей смертности на 21%, снижение риска фатального инсульта на 39%, снижение риска сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом на 64%, снижение риска возникновения ССЗ на 34% [15]. Таким образом, с уверенностью можно говорить об эффективности применения Арифона ретард в качестве препарата первой линии современной комбинированной терапии АД.

Не ставя под сомнение необходимость и обоснованность комбинированной терапии АД, нельзя не обратить внимание на сохраняющуюся актуальность монотерапии в ряде случаев, поскольку избыточность лечения представляется столь же опасной, как и его недостаточность. В настоящее время возможно использование 2 стратегий стартовой терапии АД: как низкодозовой комбинированной терапии, так и монотерапии [5]. Известно, что чрезмерное снижение АД в результате активной терапии ведет к росту ССО (U- или J-образная кривая) [33]. Например, при АД 1-й степени и отсутствии ССО возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных [5].

Эффективность Арифона ретард была показана при применении в качестве монотерапии [34]. Назначаемый в низких дозах Арифон ретард показал равную эффективность с более высокими дозами препарата при минимизации случаев неблагоприятных событий [35].

По результатам метаанализа J.Vague и соавт. применение индапамида SR (Арифон ретард) не только позволило снизить САД в большей степени, чем при использовании любого другого оцениваемого препарата, но и показало, что индапамид SR снижал ДАД значительнее всех других диуретиков (среднее изменение по сравнению с исходным $-11,7$ мм рт. ст.) [7]. Данный факт представляется интересным, ведь умеренное снижение ДАД на 5–6 мм рт. ст. течение 2–3 лет связано со снижением частоты инсульта на 42% и сокращением ИБС на 14% [36]. Таким образом, данные крупнейшего метаанализа, проведенного J.Vague и соавт., позволяют рассматривать Арифон ретард в качестве препарата первой линии для монотерапии АД, причем как изолированной систолической АД, так и систолидиастолической АД.

Для длительной антигипертензивной терапии современные руководства рекомендуют использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД. В перспективе такой подход к терапии АД должен эффективнее снижать риск развития ССО и предупреждать поражение органов-мишеней [5]. Кроме того, препараты пролонгированного действия, принимаемые 1 раз в сутки, обеспечивают большую приверженность больных лечению, ведь даже самые эффективные препараты не будут работать у пациентов, которые их не принимают. В этой связи интересны результаты исследования, проведенного в Италии. В исследовании участвовали 131 472 пациента с АД в возрасте от 40 до 80 лет. Исследователи оценили разницу в прекращении лечения между антигипертензивными препаратами одного класса и выяснили, что для про-

должительного выполнения пациентами предписанных рекомендаций имеют значение не только класс назначаемых препаратов, но и конкретные препараты внутри класса [37]. Так, например, показатель скорости прекращения лечения для гипотиозида и хлорталидона был выше, чем для индапамида. Интересно, что добавление гидрохлоротиазида к ИАПФ или антагонисту рецепторов ангиотензина почти всегда приводило к большей скорости прекращения лечения по сравнению с монотерапией блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. Следует подчеркнуть, что это происходило, несмотря на то, что добавленное мочегонное было в форме комбинации фиксированных доз, т.е. без увеличения числа ежедневных таблеток, что могло бы сказаться на прекращении приема [38]. Этого не было отмечено для комбинации фиксированных доз индапамида с ИАПФ [38]. Таким образом, удобная кратность приема, стабильный контроль АД, органопротекторные свойства, метаболическая нейтральность и хорошая переносимость индапамида SR обеспечивают эффективный вариант как для начальной антигипертензивной монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной антигипертензивной терапии первой линии.

Литература

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Cifkova at al. *Atherosclerosis 2011* (2010); p. 677–1.
- NRC. *Campbell Hypertension* 2009; 53 (2): 128–34.
- Чазова ИЕ., Ратова ЛГ., Бойцов СА., Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
- Шальнова СА., Баланова ЮА., Константинов ВВ. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
- Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (11): 734–52.
- London GM. Efficacy of indapamide 1.5 mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 2004; 18 (Suppl. 2): S9–S14.
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5mg and hydrochlorothiazide 25mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 343–50.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group. Mortality after 10.5 years for hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. *Circulation* 1990; 82: 1616–28.
- Leren P, Helgeland A. Oslo hypertension study. *Drugs* 1986; 31: 41–5.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypenensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypenensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypenension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PAT'S Collaborating Group. *Chin Med J* 1995; 108: 710–7.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Dinicolaantonio J. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (6).
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 28 (3): 189–235.
- Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996; 77: 16 (11): 1677–84 (6): 12–16b.
- Campbell DB, Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am J Cardiol* 1990; 65: 11–27H.
- Molyneaux LM, Willey KA, Yue DK. Indapamide is as effective as captopril in the control of microalbuminuria in diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (3): 424–7.
- Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A et al. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): 17–19b.
- Damien G, Huet de Barochez B, Schiavi P. Galenic development and pharmacokinetic profile of indapamide sustained release 1.5 mg. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 13–9.
- Lacourciere Y, Poirier L, Hebert D et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2005; 27: 1013–21.
- Ruilope LM, Malacco E, Khder Y et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. *Clin Ther* 2005; 27: 578–87.
- Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81–6.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139–85.
- Mimran A, Weir MR. Angiotensin-receptor blockers and diuretics – advantages of combination. *Blood Press* 2005; 14: 6–11.
- Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (12): 2929–36.
- Кобалава ЖД., Котовская ЮВ., Выллевалде СБ и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков. *Лечебное дело*. 2007; 3.
- Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31 (23): 2837–40.
- Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fund Clin Pharmacol* 2005; 19: 637–45.
- Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000; 59 (Suppl. 2): 27–40.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335 (8693): 827–38.
- Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011, 29: 1012–8.
- Claxton AL, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–310.

Индекс лекарственных препаратов:

Индапамид ретард; АРИФОН РЕТАРД (Лаборатории Сервье)