

Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии

Э.В. Супрун, д.мед.н., профессор,

кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ) и осложнения, к которым приводит это заболевание, рассматривают как одну из наиболее важных медицинских и социальных проблем. Современные кардиологические рекомендации обращают внимание лечащих врачей на необходимость выбора гипотензивной терапии, которая улучшает не только самочувствие пациентов, но и отдаленный прогноз. В настоящее время для достижения целевого артериального давления возможно использование двух стратегий терапии АГ – монотерапии и комбинированного лечения. Во многих странах диуретики являются первой и основной лекарственной группой в лечении АГ. Диуретики отличаются от гипотензивных препаратов других классов приемлемым соотношением эффективности и переносимости, а также низкой стоимостью. Индапамид относится ко второму поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. По основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие. Доказано усиление антигипертензивного действия индапамида при комбинированной терапии, особенно с препаратами, ингибирующими активность ренин-ангиотензиновой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, диуретики, индапамид.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний человека, на долю которых в целом приходится от 80 до 90% всех случаев смерти. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает АГ как наиболее важную из потенциально предотвратимых причин смерти в мире. Последние рекомендации по лечению АГ, созданные Европейским обществом по гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), были представлены в 2013 г. Эти рекомендации сохраняют преемственность и приверженность принципам доказательной медицины: основаны на результатах должным образом выполненных исследований, найденных при всестороннем анализе литературы; учитывают приоритет данных рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов исследований, а также результатов обсервационных и других исследований должного качества, класс рекомендаций и уровень доказательности [8].

Новые эпидемиологические данные по АГ свидетельствуют о тенденции к увеличению распространенности заболеваний сердца и сосудов в большинстве стран современного мира, однако в Украине они наиболее заметны. Так, по данным эпидемиологического исследования, среди взрослого населения Украины показатели АГ остаются

стабильными на протяжении последних двух десятилетий: повышенные значения артериального давления (АД) выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [10].

АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений во всех возрастных группах, при этом результаты многочисленных исследований подтверждают, что осведомленность пациентов о наличии АГ и адекватное ее лечение способствуют существенному снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных [25].

При этом даже в странах Запада примерно 50% больных АГ не знают о наличии у них повышенного АД (т. е. диагноз АГ у них не установлен), а среди лиц с АГ лишь около 10% достигают контроля АД в пределах целевых значений. Осведомленность больных о наличии у них АГ в Украине к 2008 г. выросла до 83,9% у мужчин и до 87,1% у женщин, в то время как в 1994 г. она регистрировалась на уровне 37,1 и 58,9% соответственно. Частота проведения антигипертензивной терапии также

увеличилась с 59,4% в 1994 г. до 69,5% в 2008 г., а эффективность лечения – с 21,5 до 27,3% соответственно. Частота достижения целевых показателей АД в Украине значительно ниже, чем в большинстве развитых стран. В 2006 г. этот показатель составлял 21,5%, в 2008 г. – 23,2%, в то время как в США еще в 2000 г. – 34%. На фоне подобных достижений в США в период с 1999 по 2010 гг. достигнуто снижение смертности от заболеваний сердца на 25,5%, от цереброваскулярной болезни – на 30,2%. В странах Западной Европы также отмечается снижение частоты инсультов и смертности от них, в то время как в восточноевропейских странах, в том числе в Украине (данные ВОЗ с 1990 по 2006 гг.), смертность от инсульта до последнего времени увеличивалась и только в последние 3 года стала снижаться [23].

АГ по-прежнему остается самым распространенным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, принципиально определяющим величину сердечно-сосудистой смертности. Стандартом является выделение (и указание при формулировании диагноза) степеней дополнительного сердечно-сосудистого риска при АГ – в соответствии с Фремингемскими критериями, термины «низкий», «средний», «высокий» и «очень высокий» риск означают 10-летнюю вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (смертельных и несмертельных) < 15, 15-20, 20-30 и > 30% соответственно. При этом выделяют факторы сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней и сопутствующие заболевания при АГ, в том числе сахарный диабет (СД) [7].

Начало антигипертензивной терапии и целевые значения АД. Фремингемское исследование подтвердило, что повышение АД вносит самостоятельный вклад в сердечно-сосудистый риск – при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает в 1,95 раза (Prospective Studies Collaboration, 1995). Контроль АД и необходимость снижения его уровня при АГ имеет под собой убедительную доказательную базу и признаны практически всеми врачами. Эффективность снижения АД до целевых значений подтверждена результатами крупнейших клинических исследований и увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ [22].

Современные кардиологические рекомендации обращают внимание лечащих врачей на необходимость выбора гипотензивного лечения, улучшающего не только самочувствие пациентов, но и отдаленный прогноз. Под этим подразумевается [25]:

- снижение частоты фатальных и нефатальных осложнений основного заболевания (для АГ это мозговые инсульты, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность, тромбозы и тромбоземболии артерий жизненно важных органов);

- уменьшение риска развития сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, СД, атеросклероз церебральных и периферических артерий);
- снижение потребности в госпитализациях и сохранение работоспособности.

Выбор антигипертензивной терапии. Современная антигипертензивная терапия должна воздействовать на различные системы, участвующие в регуляции АД в организме человека: симпатoadреналовую, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), обмен кальция, натрия. В последних рекомендациях ESH/ESC, как и в предыдущих, сохраняется утверждение об отсутствии превосходства какого-либо класса антигипертензивных препаратов над другими, так как основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как таковым. В связи с этим новые рекомендации подтверждают использование диуретиков (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), β -блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина в качестве начальной и поддерживающей, моно- и комбинированной терапии. Таким образом, не существует какого-либо универсального ранжирования антигипертензивных препаратов в связи с отсутствием их предпочтительности [8].

В настоящее время возможно использование двух стратегий терапии АГ для достижения целевого АД: монотерапии и комбинированного лечения. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний.

Например, при АГ 1-й степени и отсутствии высокого риска осложнений возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных. Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском, при этом она базируется на поиске оптимального для больного препарата, и переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта монотерапии. При АГ 2- и 3-й степени и наличии факторов высокого риска в большинстве случаев может потребоваться комбинация двух или трех препаратов. Комбинации двух препаратов в низких дозах следует отдавать предпочтение у больных с высоким или очень высоким риском осложнений. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия [24].

Диуретики традиционно используются для лечения АГ, причем исторически являются наи-

более ранними антигипертензивными средствами. Во многих странах диуретики являются первой и основной лекарственной группой в лечении АГ – согласно действующим рекомендациям, в США диуретики предлагаются как стартовая терапия при неосложненной АГ. Диуретики отличаются от гипотензивных препаратов других классов приемлемым соотношением эффективности и переносимости, а также низкой стоимостью, что особенно важно при постоянном многомесячном или многолетнем приеме препарата в соответствии с основным принципом гипотензивного лечения. Специалисты предполагают, что именно диуретики могут оказаться пригодными для длительного и непрерывного лечения АГ, особенно в качестве монотерапии у пациентов с АГ 1-й степени [14].

Группы диуретиков различаются механизмом действия и точкой приложения активного вещества в нефроне – действующие на восходящую часть петли Генле, на кортикальный сегмент и на дистальный каналец. Для регулярного лечения АГ применяют гидрохлортиазид, хлорталидон, бендрофлюметиазид, индапамид и др., которые делят на собственно тиазидные препараты (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид и др.) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид и др.) [18].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД) снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Интерес к ТД связывают также с тем, что в современных международных рекомендациях по лечению АГ диуретик является обязательным компонентом комбинированной антигипертензивной терапии, которая применяется уже на начальном этапе лечения больных с АГ. Кроме того, в последние годы существенно пересмотрена тактика применения диуретиков для длительного лечения АГ с целью повышения отдаленной безопасности [3].

История применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при лечении АГ начинается с 50-х годов прошлого века. Первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, – хлортиазид – был синтезирован в 1956 г., а самый современный представитель этой группы – индапамид – в 1974 г. Индапамид относится ко второму поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Механизм его антигипертензивного действия связан с торможением реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, падению сердечного выброса и, соответствен-

но, снижению уровня АД. Это быстрый механизм снижения АД, который работает в первые 1-1,5 месяца лечения и не приводит к существенному изменению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). В последующем индапамид способствует уменьшению концентрации натрия и кальция внутри клеток гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к расслаблению и дилатации (расширению) последней и снижению ОПСС (отсроченный механизм). Доказано, что при длительной терапии индапамидом отмечается регресс гипертрофии мышечного слоя артерий и снижение сосудистого тонуса, то есть развивается периферическая вазодилатация. Таким образом, индапамид традиционно относят к диуретикам, учитывая тот факт, что его назначение в высоких дозах усиливает натрийурез и диурез. Однако в дозах, используемых при АГ (0,625-2,5 мг/сутки), он действует в основном как артериальный вазодилататор, при этом суточный объем мочи почти не изменяется. Таким образом, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие. Являясь слабым антагонистом кальция, индапамид способен оказывать прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии: усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, то есть обеспечивает комплексную вазопротекцию. В отличие от гидрохлортиазида, индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной функцией почек, так и при различных стадиях почечной недостаточности [4].

Основные исследования по эффективности/безопасности индапамида. Было проведено много отечественных и международных клинических исследований (NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HYVET, PATS, МИНОТАВР и др.) по оценке антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и влияния на риск развития осложнений индапамида в монотерапии и в комбинации с другими АГП, в основном с иАПФ.

Эффективность **антигипертензивного** эффекта, позитивное влияние на прогноз больных с АГ и безопасность применения индапамида подтверждены в российском исследовании МИНОТАВР – снижение систолического и диастолического АД в результате 12-недельной терапии с применением индапамида составило 21 и 13 мм рт. ст., в исследовании АРГУС – 20 и 13% от исходного уровня, АРГУС-2 – 27 и 12 мм рт. ст. соответственно. Целевой уровень АД при этом был достигнут у 64, 52 и 85% пациентов с АГ соответственно. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT, включившем 1758 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет с систолодиастолической или изолированной

систолической АГ (ИСАГ), сравнивалась антигипертензивная эффективность индапамида, антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана и антагониста кальция амлодипина. Установлено, что терапия индапамидом по сравнению с амлодипином сопровождалась более выраженным снижением пульсового АД (на 9,3 и 7,3 мм рт. ст. соответственно). У больных с ИСАГ в группе лечения индапамидом по сравнению с амлодипином и кандесартаном также наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД (на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт. ст. соответственно) вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД. На фоне терапии индапамидом у больных с ИСАГ не отмечено существенной динамики диастолического АД по сравнению с исходными значениями в отличие от терапии амлодипином и кандесартаном (снижение на 3,0 и 2,6 мм рт. ст. соответственно) [7].

Важным компонентом антигипертензивного профиля индапамида является его эффективность при изолированной систолической АГ, в том числе у *лиц пожилого и старческого возраста*, что было продемонстрировано результатами исследования HYVET, в котором приняли участие 3845 больных, 60,5% из которых составили женщины в возрасте $83,5 \pm 3,1$ года. Результаты данного исследования показали, что терапия препаратом индапамид приводит к выраженному снижению систолического АД (САД) на 29,5 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 12,9 мм рт. ст. Через 2 года наблюдения (исследование было закончено досрочно из-за положительных эффектов индапамида на прогноз) в группе индапамида было достигнуто достоверное снижение на 30% частоты всех случаев инсультов, на 39% – фатальных инсультов и на 64% – случаев сердечной недостаточности. Отмечено достоверное снижение риска развития инсультов, смерти от сердечно-сосудистых причин и сердечной недостаточности. Лечение индапамидом хорошо переносилось, причем частота нежелательных явлений была выше в группе плацебо. Результаты этого исследования подтверждают необходимость снижения повышенного АД у больных старше 80 лет с помощью индапамида в монотерапии или в комбинации с иАПФ [26].

В многоцентровом исследовании Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) на примере группы из 505 пациентов с мягкой и умеренной АГ и повышенной массой миокарда левого желудочка изучалось влияние индапамида против эналаприла на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). В исследовании лечение продолжалось 48 недель. Масса миокарда левого желудочка определялась с помощью ультразвукового исследования сердца, которое проводилось не менее 4 раз. Проведенное исследование показало, что у больных, получавших индапамид, индекс массы миокарда левого желудочка снизился достоверно значительно по сравнению с эналаприлом

($-4,3 \text{ г/м}^2$, $p = 0,049$), несмотря на то что гипотензивный эффект был одинаковым в обеих группах. При этом оказалось, что эналаприл способствовал уменьшению толщины только задней стенки ЛЖ, в то время как индапамид уменьшал внутренний диаметр ЛЖ, а также толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки. Данные экспериментальных исследований показали, что этот эффект индапамида обусловлен регрессом гипертрофии кардиомиоцитов и уменьшением отложения белков внеклеточного матрикса на фоне его применения. Таким образом, **кардиопротекторное** действие индапамида в уменьшении массы миокарда левого желудочка у больных с АГ и ГЛЖ оказалось более эффективным, чем у эналаприла [19].

Нефропротективный эффект индапамида изучался в исследовании NESTOR, в котором участвовали 570 больных АГ и СД 2 типа. Нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов заключается в предупреждении развития хронической почечной недостаточности. Маркерами нефропротективного эффекта являются влияние на микропротеинурию – наиболее ранний признак нарушения функции почек, клиренс креатинина и индекс альбуминурия/креатинин (ИАК $> 3,4$). ИАК в 3 раза выше у больных с АГ и в 9 раз выше у больных с СД и, как и микропротеинурия, является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Пациенты были рандомизированы в группы, принимающие индапамид или эналаприл в течение 1 года лечения. Различий в гипотензивной эффективности между препаратами не было: степень снижения САД/ДАД составила 23,8/13 мм рт. ст. в группе индапамида и 21/12,1 мм рт. ст. – в группе эналаприла. ИАК у больных, включенных в исследование, составил 6,16, а скорость экскреции альбуминов – 58 мкм/мин, при этом нарушения клиренса креатинина не отмечалось. Через 1 год лечения наблюдалось снижение ИАК до 4,03 (на 35%) в группе индапамида и до 3,74 (на 39%) – в группе эналаприла, а скорость экскреции альбуминов снизилась на 37% и 45% соответственно. Таким образом, нефропротективный эффект индапамида оказался сопоставимым с таковым эналаприла [16].

Риск развития **дизэлектролитных нарушений** (в первую очередь гипокалиемии и гипомagneмии) является стандартным осложнением терапии диуретиками и определяется исходным содержанием микроэлементов в организме, уровнем потребления соли во время лечения, дозами диуретиков. Дисбаланс микроэлементов (натрия, калия, магния, кальция) оказывает существенное влияние на ритм сердца, сосудистый тонус. Совокупный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, при снижении содержания калия и магния в миокарде создаются условия для развития тяжелых аритмий. Дефицит магния повышает риск раз-

вития гипертонической болезни, приводит к увеличению агрегации тромбоцитов и риска тромбоэмболических осложнений. Европейское эпидемиологическое исследование по сердечно-сосудистым заболеваниям определило гипомагниемия как важный фактор риска смерти от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, важно компенсировать дефицит калия и магния у пациентов с АГ, входящих в группу риска развития инсульта, особенно у получающих диуретики. Доказано, что в отсутствие в таких случаях гипокалиемии при назначении индапамида не было отмечено увеличения частоты возникновения или тяжести желудочковых аритмий, которые могли бы в условиях гипокалиемии быть причиной внезапной смерти [20].

К положительным метаболическим эффектам ТД, которые практически не обсуждаются, относятся их способность повышать плотность кости. ТД оказались способны предотвращать переломы, что особенно важно у пожилых пациентов с остеопорозом (не является отдельным показанием, рассматривается как дополнительный положительный метаболический эффект). По данным когортного исследования с участием 7891 пациента старше 55 лет (средний возраст 68,9 лет), терапия ТД в течение года сопровождалась статистически значимым снижением риска переломов бедра по сравнению с лицами, не получавшими лечения диуретиками. Однако через 4 месяца после прекращения терапии ТД риск переломов соответствовал таковому до лечения.

В новых Европейских рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией появился раздел, который призывает по-новому оценить возможности антигипертензивной терапии в долгосрочной перспективе. Речь идет об учете ее *метаболических* эффектов [15]. Одни классы препаратов, усугубляя метаболические нарушения (липидного и углеводного обмена), которые довольно часто встречаются при АГ, могут повысить риск развития СД типа 2, а другие классы метаболически более благоприятны. В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии β-адреноблокаторами (БАБ) и диуретиками в плане предупреждения ССО. Как известно, БАБ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля уровня АД, но и в плане снижения риска ССО. С другой стороны, указанный мета-анализ показал, что реальное снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчитанного на основании снижения уровня АД). В числе основных причин этого явления рассматривались и отрицательные метаболические эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам БАБ и диуретиков относят усугубление инсулино-

резистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе. Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектами антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе – и ССО [27].

Влияние АГП на углеводный обмен и риск развития СД 2 типа изучались во многих исследованиях. Частота развития СД типа 2 на фоне применения антагониста кальция – верапамила SR в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study), иАПФ – лизиноприла в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) и АРА – лозартана в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) была достоверно ниже, чем в группе получавших БАБ и диуретики. Более того, в опубликованном в 2007 г. мета-анализе 22 исследований, который включал более чем 160 000 пациентов, установлено, что применение БАБ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо [9]. ТД также могут вызвать нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена и гиперурикемию. Наибольшее клиническое значение имеет их диабетогенный эффект – потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в β-клетках островкового аппарата поджелудочной железы под воздействием тиазидов приводит к нарушению секреции инсулина, усилению инсулинорезистентности тканей и развития гипергликемии. При дозе гипотиазида выше 50 мг/сутки риск СД типа 2 достигал 7 % (исследование MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1986). Индапамид не нарушает чувствительности периферических тканей к инсулину и является безопасным препаратом для лечения АГ у пациентов с сахарным диабетом. В отличие от других тиазидных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов. Такие атерогенные изменения могут предрасполагать к развитию атеросклероза, сахарного диабета и таких проявлений, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Неблагоприятные эффекты ТД в отношении липидного обмена являются дозозависимыми.

На современном этапе индапамид используется в дозах, безопасных с точки зрения влияния на липидный обмен, а также обладает минимальным эффектом в отношении метаболизма глюкозы и липидов, т.е. метаболически нейтрален, поэтому рекомендуется для лечения больных АГ с метаболическим синдромом и/или СД [21].

Изучение влияния ТД на ССО проводилось в исследовании ALLHAT, которое завершилось в 2002 г. и стало наиболее крупным исследованием по применению диуретиков для лечения АГ. В течение 5 лет более 40 тыс. больных с АГ и фактором риска атеросклероза, разделенных на группы, получали лечение хлорталидоном (12,5-25 мг/сут), амлодипином (2,5-10 мг/сут), лизиноприлом (10-40 мг/сут) или доксазозином. Основным препаратом сравнения был хлорталидон. Снижение систолического АД оказалось максимальным именно у больных, получавших хлорталидон. Смерть от сердечно-сосудистых причин в сочетании с нефатальным инфарктом миокарда (первичная конечная точка исследования) оказалась идентичной в трех первых группах. Частота ухудшения течения сердечной недостаточности оказалась выше у леченных амлодипином и лизиноприлом, чем у получавших хлорталидон. Лизиноприл также уступал хлорталидону в предотвращении инсультов и по так называемой комбинированной сердечно-сосудистой конечной точке, к которой относили все случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, процедуры реваскуляризации и госпитализации в связи с нестабильной стенокардией. Таким образом, именно ТД оказался наиболее благоприятным в прогностическом отношении препаратом, поэтому именно результаты исследования ALLHAT позволили рекомендовать диуретики как препараты выбора для большинства больных АГ [11].

В процессе фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III изучались предпочтения практических врачей в выборе антигипертензивной терапии. Результаты были сопоставлены с предшествующим этапом исследования ПИФАГОР I в 2002 г. По результатам опроса врачей структура антигипертензивных препаратов, которые назначаются пациентам с АГ в реальной практике, представлена 5 основными классами: иАПФ (25%), β -адреноблокаторами (23%), диуретиками (22%), антагонистами кальция (18%) и блокаторами ангиотензивных рецепторов. Класс диуретиков, используемых врачами для лечения АГ, представлен двумя диуретиками – индапамидом в двух лекарственных формах (обычной и ретардной) и гидрохлортиазидом, доля фуросемида существенно меньше. В сравнении с данными 2002 г. отмечается существенное увеличение доли индапамида, что согласуется с результатами крупных исследований по доказательству ее эффективности и безопасности [6].

Общепризнанно, что удовлетворенность пациента результатами назначенного лечения сердечно-сосудистого заболевания повышает его приверженность к продолжению приема лекарственных средств. И наоборот, неудовлетворенность больного проводимым лечением резко повышает вероятность отказа от выполнения врачебных предписаний и рекомендаций, увеличивает риск развития тяжелых и затратных осложнений, в том числе тре-

бующих стационарного лечения и увеличения продолжительности пребывания в стационаре. Таким образом, удовлетворенность пациента проводимым лечением можно рассматривать не только как простой фактор качества жизни, но и как важный социально-экономический показатель современного здравоохранения. В этом аспекте стоит рассмотреть разные варианты применения препарата – в виде монотерапии или комбинации с другими препаратами. И у того, и у другого подхода имеются определенные преимущества и недостатки.

Преимущества **монотерапии** против комбинированной терапии выделяют следующие:

- У большинства, если не у всех, больных с артериальной гипертензией лечение должно назначаться ступенчато и достижение целевого давления достигаться прогрессивно в течение нескольких недель.
- Для достижения целевых значений АД большая доля больных требует назначения комбинированной терапии.
- Ориентируясь на исходный уровень АД и на наличие или отсутствие осложнений, имеет смысл начинать лечение с одного препарата или с низкодозовой комбинации двух препаратов.

Интересными являются результаты изучения Л.Ш. Хафизовой и соавт. клинической и кардиопротективной эффективности 12-недельной монотерапии индапамидом у больных с мягкой и умеренной АГ в Республиканском специализированном центре кардиологии МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент. В исследование были включены 33 больных эссенциальной гипертензией I-II стадии с АГ 1-2-й степени, средний возраст которых составил $47,61 \pm 9,62$ года, а средняя длительность заболевания — $6,21 \pm 4,31$ года. В качестве антигипертензивной терапии назначался индапамид в дозе 2,5 мг/сут. При оценке факторов риска в 70% случаев выявлена дислипидемия, в 47,4% случаев – курение, у 46,9% больных – ожирение. В процессе 12-недельной монотерапии индапамидом в средней дозе 2,5 мг/сутки на фоне стабилизации САД и ДАД отмечалось значительное улучшение общего клинического состояния больных, что ассоциировалось с уменьшением головных болей, головокружения, тяжести в затылке. В целом переносимость препарата характеризовалась как хорошая. Результаты исследования подтвердили, что на фоне 12-недельной терапии индапамидом отмечается достоверная регрессия ГЛЖ, ассоциируемая прежде всего с уменьшением толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, со степенью снижения индекса массы миокарда левого желудочка, что характеризует антиремоделирующую эффективность препарата [4].

Известно, что ранее результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали превосходство иАПФ и антагонистов кальция в уменьшении ГЛЖ. Однако результаты двойных слепых рандомизированных исследова-

ний с включением в одну из групп терапии диуретиков показали иные результаты, в частности при сравнении с иАПФ и антагонистами кальция. Так, в исследовании LIVE показано, что индапамид снижает выраженность ГЛЖ в большей степени, чем эналаприл. В экспериментах показано, что индапамид снижает объем кардиомиоцитов и содержание белков коллагенового матрикса. Л.Ш. Хафизова и соавт. сделали вывод, что индапамид рекомендуется больным эссенциальной гипертензией I-II степени в режиме монотерапии в качестве антигипертензивного препарата, обладающего кардиопротективной и антиремоделлирующей эффективностью [4].

Достижение целевого уровня АД (для всех пациентов менее 140/90 мм рт. ст., для пациентов с СД и поражением почек не выше 130/80 мм рт. ст.) с помощью одного антигипертензивного препарата возможно лишь у 30-50% больных с I и II степенью тяжести АГ. У пациентов с III степенью тяжести АГ при наличии поражения органов-мишеней, СД, признаков ССО монотерапия эффективна лишь в редких случаях. В большинстве крупных клинических исследований добиться целевого снижения АД у больных АГ удавалось лишь при применении у части больных комбинации двух препаратов и более. Основные принципы комбинированной терапии АГ были разработаны в России еще в начале 1960-х годов, но только сейчас нашли свое убедительное подтверждение. Так, еще в 1961 г. выдающийся клиницист академик П.Е. Лукомский в своей лекции, посвященной гипертонической болезни, отмечал, что «применение гипотензивных средств должно быть длительным, практически постоянным. Целесообразна комбинация гипотензивных средств с различными механизмами действия, что позволяет применять каждое из них в меньших дозах. Кроме того, удобна комбинация с салуретиками, способствующими более энергичному выведению натрия из организма» [5].

Применение двух препаратов, безусловно, отражается на приверженности больных к лечению. Следует подчеркнуть, что преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся сочетания диуретика с иАПФ (одно из наиболее частых сочетаний), диуретика с β -блокатором или блокатором рецепторов ангиотензина II, диуретика с антагонистом кальция; антагониста кальция с иАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II, антагониста кальция (дигидропиридинового ряда) и β -блокатора; α - и β -блокатора.

С какими же диуретиками лучше сочетать иАПФ? Как уже говорилось выше, тиазидные и тиазидоподобные диуретики хорошо сочетаются с иАПФ, представляя собой рациональную комбинацию. Во многих исследованиях использовали такое комбинированное лечение. При этом либо диуретик

добавлялся вторым препаратом, либо к диуретику добавляли иАПФ. В 2011 году вышли рекомендации Национального британского института клинического совершенствования (NICE) по лечению АГ. В них указывалось, что длительное использование тиазидоподобных диуретиков (индапамид, хлорталидон) является более привлекательным, чем тиазидов (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид).

Существуют два способа комбинирования лекарственных средств – фиксированные дозы (препараты находятся в одной таблетке) или свободные дозы (препараты назначаются в отдельных формах с разнообразными сочетаниями доз). Для практикующего врача очевидны недостатки фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Основная проблема связана с отсутствием возможности изменения дозы или кратности приема одного из компонентов, что бывает очень актуально на этапе подбора эффективной дозировки или при изменении течения заболевания [12].

Преимущества использования комбинации свободных доз:

- 1) индивидуальный подбор дозировок лекарств;
- 2) возможность при необходимости отменить или заменить компоненты лекарственной комбинации на другие;
- 3) возможность разделения схемы приема компонентов по времени суток.

Нельзя отрицать, что чаще всего при проведении комбинированной антигипертензивной терапии врачи назначают свободные комбинации АГП, реже – фиксированные комбинации, 29% предпочитают применение низкодозовых комбинаций. Эти данные согласуются с современными тенденциями повышения роли комбинированной терапии в лечении АГ, основанной на результатах последних крупных клинических исследований (ASCOT-BLA, ACCOMPLISH).

Эффективность диуретиков в улучшении прогноза АГ и снижения риска развития коронарных осложнений в первых клинических исследованиях была доказана, но оказалось меньше, чем изначально прогнозировалось. Эксперты объяснили это применением сравнительно высоких доз тиазидных диуретиков, что влечет за собой более высокую частоту развития побочных эффектов. Особое значение имеет развитие электролитных нарушений (гипокалиемии и др.), которые могут приводить к увеличению риска возникновения аритмий и внезапной аритмической смерти. Кроме того, при лечении большими дозами диуретиков в качестве монотерапии отмечаются такие серьезные побочные эффекты, как риск развития гиперурикемии и гипергликемии, что заставляет пациентов отказываться от их использования. Также при этом активируются контррегуляторные нейрогуморальные механизмы, ослабляющие гипотензивные свойства препаратов, что требует наращивания дозы и способствует большей выраженности побочных эффектов.

Современные рекомендации однозначны – лечение должно начинаться с малых доз, которые постепенно при необходимости можно повышать. Кроме того, длительный прием гипотензивного препарата является принципом рационального лечения АГ.

Конечно, комбинированная терапия необходима для достижения и поддержания целевого уровня АД, однако следует помнить, что комбинированная терапия – это прием как минимум двух лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть разной.

Особого внимания заслуживают результаты оценки эффективности гипотензивной терапии по нормализации суточного ритма АД. Повышенный уровень артериального давления в ночные часы и недостаточная степень ночного снижения (СНС) АД сопровождаются повышением риска развития ССО. Влияние гипотензивных препаратов на уровень АД в ночные часы и СНС АД зависит от времени приема (утром после пробуждения или вечером перед сном). Для обозначения вечернего приема гипотензивных препаратов с целью нормализации суточного профиля АД был предложен термин «ночная хронотерапия» («bedtime chronotherapy») АГ. С целью проспективного изучения влияния ночной хронотерапии на контроль АД и риск ССО в сравнении с традиционной терапией, при которой все препараты принимаются после пробуждения утром, R.C. Hermida et al. было проведено исследование МАРЕС (Monitorizacion Ambulatoria para Prediccion de Eventos Cardiovasculares), в которое было включено 2156 пациентов (1044 мужчины, 1112 женщин) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $55,6 \pm 13,6$ года). Пациенты с резистентной АГ были рандомизированы в две группы: в одной группе производилась замена одного из гипотензивных препаратов на новый, при этом утреннее время приема всех препаратов сохранялось, в другой группе время приема одного из гипотензивных препаратов переносилось на вечер. После рандомизации врачам разрешалось назначать дополнительные гипотензивные препараты (в группе утреннего приема) или последовательно сдвигать прием гипотензивных препаратов ко времени перед сном (в группе вечернего приема) [17].

Многие современные гипотензивные препараты 24-часового действия с устойчивым гипотензивным эффектом на протяжении суток (высоким отношением остаточного гипотензивного эффекта препарата к максимальному – trough-to-peak ratio) в равной степени снижают АД на протяжении суток, как в дневные, так и в ночные часы, оказывая минимальное воздействие на СНС АД. Однако такой терапевтический подход, по-видимому,

не является оптимальным для пациентов с недостаточным снижением АД во время ночного сна, так как у этих пациентов важно оказать влияние на повышенный риск ССО, связанный с ночной АГ. У пациентов с недостаточным ночным снижением АД предпочтительным является назначение гипотензивных препаратов в вечернее время. Такой подход приводит к более значительному снижению АД во время ночного сна и возвращению суточного ритма АД к нормальным значениям. Исследование МАРЕС является первым проспективным клиническим исследованием, в котором было продемонстрировано снижение риска ССО и общей смертности на фоне приема гипотензивных препаратов в вечернее время, снижения уровня АД во время ночного сна и нормализации суточного профиля АД [13].

Учитывая результаты исследования МАРЕС, а также необходимость в большинстве случаев назначения комбинированной гипотензивной терапии для адекватного контроля уровня АД, определенные преимущества имеет применение нефиксированных комбинаций гипотензивных препаратов, что позволяет варьировать дозы и время приема препаратов в зависимости от показателей суточного профиля АД. По данным Ф.Т. Агеева и соавт., количество приверженных к лечению пациентов в группе приема нефиксированной комбинации индапамида и эналаприла увеличивалось с 11,1 до 59,3% ($p = 0,0003$), тогда как в группе приема свободной комбинации этих же препаратов увеличение количества комплаентных пациентов не было статистически достоверным (с 28 до 48%; $p = 0,14$). Таким образом, результаты, полученные в проспективном клиническом исследовании МАРЕС, продемонстрировали важность дифференцированного подхода к назначению гипотензивных препаратов в определенное время суток. Прием гипотензивных препаратов в вечернее время в большей степени влияет на уровень АД во время ночного сна и СНС АД, что, в свою очередь, важно для снижения риска ССО. Применение нефиксированной комбинации индапамида и эналаприла позволяет учитывать результаты СМАД и варьировать не только дозу, но и время приема иАПФ эналаприла, что наряду с гипотензивным и органопротективными эффектами входящих в состав этой комбинации препаратов позволяет снизить риск ССО у больных с недостаточным снижением АД во время сна [2].

Из большого количества зарегистрированных в России индапамидов только один подтвердил свою состоятельность в сравнительном исследовании с оригиналом. Проведенное в Москве и Ярославле перекрестное исследование позволило сравнить Индап (индапамид, PRO.MED. CS Praha a.s., Чехия) с оригинальными препаратами Арифон и Арифон-ретард (индапамид, Les Laboratoires Servier, Франция). Дизайн исследования предполагал поочередное сравнение дже-

нерика с каждым из оригинальных препаратов. В качестве конечных точек фиксировались АД, частота сердечных сокращений, частота и выраженность побочных эффектов. По антигипертензивной эффективности сравниваемые препараты не продемонстрировали достоверных отличий. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами также выявлено не было ($p > 0,05$). Эффективность проводимой терапии, по оценке исследователей, была довольно высокой. Результаты исследования позволили авторам заключить, что «назначение в повседневной клинической практике препарата Индап, для которого, наряду с хорошими данными по биоэквивалентности, имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ тиазидоподобный диуретик индапамид» [1].

Таким образом, тиазидные диуретики остаются одним из основных эффективных и доступных классов антигипертензивных препаратов. Современный тиазидоподобный диуретик Индап, показавший полную биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату в сравнительном исследовании, применяется в малых дозах и, в отличие от тиазидов, гораздо меньше влияет на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладает минимальным калий-выводящим действием. Многочисленные исследования подтверждают, что высокая антигипертензивная эффективность и свойства периферического вазодилататора, выраженный кардио- и нефропротективный потенциал, метаболическая нейтральность, наличие широкой доказательной базы позволяют считать индапамид препаратом выбора в лечении пациентов с АГ в качестве моно- и комбинированной терапии.

Список литературы

1. Изучение эффективности препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Открытое, рандомизированное перекрестное исследование / Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якушев В.В. // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2008. – №3. – С. 6-10
2. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и диуретиками в лечении артериальной гипертензии: приверженность лечению в амбулаторных условиях / Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д. и др. // Фарматека. – 2008. – 15 (169). – С. 86-91.
3. Маколкин В.И. Включение тиазидного диуретика в комбинированную антигипертензивную терапию целесообразно / В.И. Маколкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – 7 (8). – С. 88-92.
4. Оценка антигипертензивной и кардиопротективной эффективности индапамида у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в режиме монотерапии / Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З. и др. // Артериальная гипертензия. – 2014. – 2 (34). – С. 45-50.
5. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия: место нефисированных комбинаций препаратов // Системные гипертензии. – 2007. – № 2. – С. 26-29.
6. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю.,

Штейнберг Л.Л. и др. // Consilium Medicum. – Системные гипертензии. – 2010. – № 1.

7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНдрОмом – эффективность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертензии) // Consilium medical. – 2006. – 8 (11). – С. 11-15.

8. 2013 ESH/ESC 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) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 2159-2219.

9. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al // JAMA. – 2003. – 290 (21). – P. 2805-16.

10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 10. – P. 829-840.

11. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.

12. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris et al. // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122. – P. 290-300.

13. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension/ Fagard R.H., Celis H., Thijs L. et al. // Hypertension. – 2008. – 51 (1). – P. 55-61.

14. Diuretic treatment of hypertension / E. Grossman, P. Verdecchia, A. Shamiss et al. // Diabet. Care. – 2011. – Vol. 34 (Suppl. 2). – P. 313-319.

15. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes / Harrower ADB, McFarlane G, Donnelly T et al. // Hypertension. – 1985. – 7 (Suppl. II). – P. 161-3.

16. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study / Marre M., Puig J. G., Kokot F. et al. // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1613-1622.

17. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study / Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fernández J.R. // Chronobiol Int. – 2010. – 27 (8). – P. 1629-1651

18. Intratubular Renin-Angiotensin System in Hypertension / L.G. Navar, H. Kobori, M.C. Prieto, R.A. Gonzalez-Villalobos // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 355-362.

19. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

20. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension / Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A et al. // Am J Cardiol. – 1990. – 65. – P. 67-71.

21. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results // JAMA. – 1982. – 248. – P. 1465-1477.

22. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease / R. Minutolo, R. Agarwal, S. Borrelli et al. // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 1090-1098.

23. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. // Blood Pressure. – 2009. – Vol. 18 (6). – P. 308-347.

24. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice / G. Corrao, A. Parodi, A. Zamboni et al. // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28. – P. 1584-1590.

25. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M.H. Olsen, R.S. Cooper et al. // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1424-1431.

26. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887-1898.

27. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug Safety. – 2001. – 24. – P. 1155-65.