

Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии: пора расставить приоритеты

В.А. Бобров, Е.В. Боброва, Н.А. Перепельченко, И.В. Давыдова, О.И. Медведенко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость длительной, по сути, пожизненной медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ). Из всех существующих болезней сердечно-сосудистой системы АГ является наиболее «обеспеченной» с медикаментозной точки зрения и одновременно наиболее сложной с точки зрения выбора конкретного препарата для конкретного больного. Но каким бы мощным ни был препарат, эффективное снижение артериального давления (АД) возможно лишь в том случае, когда больной захочет и будет его регулярно принимать. Наряду с положительным опытом лечения и верой во врача, важнейшей мотивацией к регулярной терапии АГ является безопасность лечения (минимум побочных эффектов) и доступная стоимость препарата(ов). Последний фактор для пациентов Украины часто становится первым.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты. В большинстве исследований именно тиазидные и тиазидоподобные диуретики составляли основу антигипертензивной терапии. В частности, в исследовании ALLHAT показано, что применение тиазидоподобных диуретиков эквивалентно по эффективности ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторам кальциевых каналов в профилактике осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и общей смертности. Основной вывод исследования ALLHAT: низкодозовые диуретики являются препаратами выбора практически у всех больных с АГ из-за преимуществ в профилактике осложнений АГ и меньшей стоимости (ALLHAT Collaborative Research Group, 2000; ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002).

В метаанализе В.М. Psaty и соавторов (1997) показано, что тиазидные диуретики значительно уменьшают вероятность возникновения мозгового инсульта и ИБС, а также снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертонической болезнью. Вероятность развития мозгового инсульта и застойной сердечной недостаточности наиболее значительно снижается при длительном применении сравнимых доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (не менее 50 мг гидрохлоротиазида или хлорталидо-

на в сутки). Риск развития ИБС достоверно снижается у пациентов с гипертонической болезнью лишь при применении тиазидных диуретиков в низких дозах.

В последние годы появились зарубежные и отечественные публикации, касающиеся спорных аспектов применения тиазидных диуретиков как при монотерапии, так и при комбинированной терапии АГ. В этой связи чрезвычайно важно для практического врача понять оптимальный алгоритм их дифференцированного применения. Но прежде всего необходимо ответить на ряд ключевых вопросов, возникших в отношении тиазидных диуретиков и тиазидсодержащих комбинаций.

Следует отметить, что диуретики, применяемые сегодня при лечении АГ, не представляют собой однородную группу.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики характеризуются более умеренным натрийуретическим (и диуретическим) эффектом и более продолжительным действием по сравнению с петлевыми диуретиками, что объясняется местом их приложения в нефрона (дистальные извитые канальцы), а также особенностями фармакокинетики (табл. 1) (Преображенский Д.В. и соавт., 2000; Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., 2002).

Для длительной терапии у пациентов с АГ применяются главным образом тиазидные и тиазидоподобные диуретики,

обладающие более длительным натрийуретическим и антигипертензивным действием, чем короткодействующие петлевые диуретики типа бутетанида и фуросемида (Преображенский Д.В. и соавт., 2002). Наибольший диуретический эффект достигается при применении тиазидных диуретиков в сравнительно низких дозах, то есть они имеют сравнительно низкий «потолок».

Тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих диуретиков) снижают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальциурическое) действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже отмечаются у пациентов с гипертонической болезнью, леченных тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получавшими другие антигипертензивные препараты (Waschnich R.D. et al., 1995; Feskanich D. et al., 1997).

С учетом особенностей почечных эффектов тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, политиазид и др.) и фталimidина (хлорталидон и др.), эффективность и без-

Таблица 1 Фармакокинетические параметры диуретиков, применяемых при лечении гипертонической болезни (Преображенский Д.В. и соавт., 2000)

| Препарат | Биодоступность, % | T _{1/2} , ч | Основной путь элиминации |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|
| Тиазидные диуретики | | | |
| Гидрохлоротиазид | 60–80 | 10–12 (2,5) | Почки |
| Индапамид | 90–100 | 15–25 | Почки + печень (30%) |
| Клопамид | ? | 4–6 | Почки |
| Ксирапамид | 70–90 | 5–7 (14) | Почки + печень |
| Метолазон | 50–60 | 8–14 | Почки + печень |
| Хлорталидон | 60–65 | 24–50 | Почки + печень |
| Хлортализид | 33–65 | 15–27 (1,5) | Почки + печень |
| Петлевые диуретики | | | |
| Бутетанид | 60–90 | 0,3–1,5 | Почки + печень |
| Пиретанид | 80–90 | 0,6–1,5 | Почки + печень |
| Торасемид | 80–90 | 0,8–6,0 | Почки + печень |
| Фуросемид | 10–90 | 0,3–3,4 | Почки + печень (40%) |
| Этакриновая кислота | 30–35 | 12 | Почки + печень |
| Калийсберегающие диуретики | | | |
| Амилорид | 50 | 6–9 (18–22) | Почки + печень (50%) |
| Спиронолактон | 60–90 | 14 (1,5) | Печень + почки (20%) |
| Триамтерен | 50 | 3–5 | Почки + печень |

T_{1/2} – период полувыведения из плазмы крови; в скобках – иные значения T_{1/2}, если они резко отличаются от приведенных.

опасность которых при АГ оценивали в рандомизированных контролируемых исследованиях. Второе поколение включает производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Второе поколение тиазидоподобных диуретиков отличается от первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности (Преображенский Д.В. и соавт., 2004). Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.

Среди тиазидных диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид. Индапамид обычно описывается среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, поскольку он вызывает натрийурез и диурез при применении в высоких дозах. Между тем в дозах до 2,5 мг/сут, рекомендемых для лечения гипертонической болезни, индапамид снижает общее периферическое сосудистое сопротивление на 10–20%, то есть действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при применении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Существует ретардная форма индапамида с улучшенным фармакокинетическим профилем. В Украине зарегистрирован препарат **Хемопамид Ретард** компании Немофарм (Сербия) (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010). Хемопамид Ретард таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия, обеспечивает постепенное и контролируемое высвобождение действующего вещества (рисунок, табл. 2). Данные табл. 2 и рисунка свидетельствуют о том, что из стандартных таблеток (2,5 мг) в первые 4 ч высвобождается 81,9% активного вещества, а из покрытых оболочкой таблеток пролонгированного действия (1,5 мг) на протяжении такого же времени высвобождается только 22,22%. На представленном графике четко виден пик высвобождения индапамида из стандартных таблеток (через 4 ч), тогда как высвобождение из таблеток с пролонгированным действием постепенное, без пиков. На протяжении 24 ч высвобождается 1,5 мг препарата. Прием 1 таблетки пролонгированного действия обеспечивает контроль и стабилизацию АД на протяжении 24 ч. Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Пища не влияет на абсорбцию препарата. Максимальная концентра-



Скорость высвобождения активного вещества из различных лекарственных форм индапамида производства Немофарм (Сербия)

тика практически не изменяется. Не кумулирует.

В ряде клинических исследований доказана сопоставимая гипотензивная эффективность индапамида ретард 1,5 мг и индапамида 2,5 мг как по степени снижения диастолического АД, так и по количеству респондеров (Donnelly R., 1999; цит. по: Леонова М.В., 2010) (табл. 3).

Между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками имеются определенные различия, некоторые из них могут иметь существенное клиническое значение. Так, длительность натрийуретического и антигипертензивного эффектов наиболее часто применяемого тиазидного диуретика гидрохлортиазида составляет 6–18 ч, в то время как длительность действия индапамида и хлорталидона обычно превышает 24 ч.

До недавнего времени тиазидные диуретики не рекомендовалось применять для длительной монотерапии АГ у больных сахарным диабетом (Mancini G. et al., 2007). Это основывалось не только на наличии диабетогенных побочных реакций при применении тиазидных диуретиков, но и на сообщениях о более высокой смертности больных сахарным диабетом, получавших диуретики по поводу АГ. Так, J.H. Warram и соавторы (1991) выявили, что общая смертность больных сахарным диабетом в 5,1 раза выше среди тех, кто получает диуретики в связи с АГ. Отметим, что смертность больных сахарным диабетом, не получавших антигипертензивной терапии, была всего в 1,6 раза выше, чем больных с нормальным АД.

За исключением индапамида, при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками скорость клубочковой фильтрации не изменяется или снижается, в связи с чем эти диуретики не рекомендуется применять в качестве монотерапии у больных с АГ и умеренно нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации от 50 до 80 мл/мин).

Наиболее часто при терапии тиазидными диуретиками наблюдаются метабо-

Таблица 2

Скорость высвобождения активного вещества из различных лекарственных форм индапамида производства Немофарм (Сербия)

| Время, ч | Удельный вес высвобожденного индапамида (%) | |
|----------|---|---|
| | Стандартный индапамид (таблетки 2,5 мг) | Индапамид пролонгированного действия (таблетки 1,5 мг) |
| 4 | 81,90 | 22,22 |
| 8 | 86,77 | 55,97 |
| 12 | 85,37 | 83,96 |
| 16 | 84,66 | 97,30 |

Таблица 3

Гипотензивная эффективность индапамида* в разных лекарственных формах и дозах

| Показатель | Индапамид 2,5 мг | Индапамид ретард 2,5 мг | Индапамид ретард 2 мг | Индапамид ретард 1,5 мг | Плацебо |
|---|------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|---------|
| | 59 | 56 | 55 | 57 | |
| Общее число больных | 59 | 56 | 55 | 57 | 58 |
| Степень снижения диастолического АД, мм рт. ст. | -10,1 | -10,5 | -8,9 | -11,0 | -5,8 |
| Частота нормализации диастолического АД, % | 44 | 54 | 36 | 56 | 22 |

*Прим. ред. Представлены результаты в отношении оригинального индапамида модифицированного высвобождения (пролонгированного действия) — препарата Арифон Ретард (Servier, Франция) (Леонова М.В., 2010).

Результаты фармакокинетических исследований, предоставленные представителем компании «Нижфарм» группы компаний STADA в Украине, свидетельствуют о биоэквивалентности индапамида пролонгированного действия производства Немофарм (Сербия) (покрытые оболочкой таблетки 1,5 мг) и препарата Арифон Ретард производства Servier (Франция) (покрытые оболочкой таблетки 1,5 мг) (Ильина Н.И. и соавт., 2007).

лические (биохимические) побочные реакции: гипокалиемия, гипомагниемия и гиперурикемия. Предполагают, что повышенная частота случаев внезапной смерти пациентов с гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка (по электрокардиографическим критериям) связана с желудочковыми аритмиями, причиной которых является гипокалиемия, вызванная тиазидными или тиазидоподобными диуретиками (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1998).

Не следует забывать и о том, что при длительном применении тиазидных диуретиков отмечают достоверное повышение уровня холестерина (на 5–10%), содержания триглицеридов (на 10–20%) и глюкозы в крови (Ames R.P., 1996).

Учитывая, что среди украинской популяции пациентов с АГ число больных с гиперхолестеринемией достигает приблизительно 80%, по-видимому, имеет смысл у больных с высоким метаболическим риском выбирать для терапии метаболически более нейтральный диуретик — индапамид.

Тиазидные диуретики могут вызывать импотенцию. Частота импотенции значительно возрастает при длительном применении препаратов в средних или высоких дозах (>25 мг/сут гидрохлоротиазида или хлорталидона).

При лечении индапамидом менее выражены атерогенные сдвиги в липидном составе крови и реже отмечаются нарушения половой функции у мужчин.

Описаны случаи развития панкреатита, внутрипечечного холестаза, васкулита, пневмонита, интерстициального нефрита, лейкопении и тромбоцитопении на фоне лечения тиазидными диуретиками.

В данный момент в мировой медицинской общественности идет живая дискуссия по поводу места диуретиков в лечении АГ. Причиной этой дискуссии стала неоднозначность выводов некоторых исследований и их влияния на клиническую практику. В частности, множество вопросов касается обоснованности такого широкого применения гидрохлоротиазида.

Одним из отражений этой дискуссии стал доклад известного американского эксперта д-ра Franz Messerli (Нью-Йорк), который прозвучал во время конгресса Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension/ESH) 7–11 июня 2009 г. в Милане и был посвящен гидрохлоротиазиду. Так, д-р Messerli отметил:

1. Во всех исследованиях, в которых получены значимые результаты с гидрохлоротиазидом, его доза была 50 мг, в то время как в клинической практике максимальная доза — 25 мг из-за выраженных побочных эффектов.

2. Для гидрохлоротиазида нет данных по влиянию на прогноз. Исследования, в которых доказано влияние диуретиков на прогноз, проведены с другими препаратами (SHEP и ALLHAT — с хлорталидоном, PROGRESS — с индапамидом).

3. При 24-часовом мониторировании гидрохлоротиазид снижает систолическое

АД только на 7,5 мм рт. ст. и диастолическое АД — на 4,6 мм рт. ст. Кроме того, препарат не контролирует давление в самые опасныеочные и предутренние часы.

4. Нет данных по уменьшению гидрохлоротиазидом количества сердечных событий и инсультов.

В дискуссии принял участие д-р John Chalmers, который согласился с выводами д-ра Messerli, но отметил, что важно дифференцировать диуретики между собой, поскольку у нас есть признанные доказательства преимущества индапамида и хлорталидона.

Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает некоторыми преимуществами перед гидрохлоротиазидом и хлорталидоном (Kaplan N.M., 1996; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1998). Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что наряду с диуретическим эффектом он оказывает прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии (Campbell D.B., Brackman F., 1990). Периферическая вазодилатация, которая проявляется у индапамида в большей степени, чем натрийуретический эффект, отличает его от всех остальных тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Индапамид усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, то есть обеспечивает вазопротекцию. Сосудорасширяющее действие индапамида объясняют тем, что он является слабым антагонистом кальция.

При такой же, как у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков антигипертензивной эффективности, индапамид не оказывает существенного влияния на липидный состав крови и углеводный обмен. Индапамид не снижает толерантности к глюкозе у больных АГ, в том числе сахарным диабетом, чем выгодно отличается от традиционных диуретиков, которые примерно в 30% случаях вызывают нарушение толерантности к глюкозе (Kaplan N.M., 1996). Высокая эффективность и метаболическая безопасность применения индапамида не вызывают вообще никакого сомнения после опубликования результатов исследований NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HYVET и МИНОТАР. Не исключено, что это отличие от тиазидных диуретиков связано не только с большей метаболической нейтральностью индапамида, но и с наличием у него плейотропных эффектов. В крупном рандомизированном исследовании PATS — Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS Collaborating Group, 1995) в группе больных, леченных индапамидом в дозе 2,5 мг, уровень АД был на 5/2 мм рт. ст. ниже, чем в контрольной группе (плацебо), что сопровождалось снижением риска развития повторного инсульта на 29%. Польза от антигипертензивной терапии была одинаковой у больных АГ и с нормальным уровнем АД. Результаты исследо-

дования PATS послужили основанием для внесения в рекомендации еще одного показания применения диуретиков — вторичная профилактика инсультов.

По способности вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка индапамид не уступает ингибиторам АПФ и антагонистам кальция. Высокая антигипертензивная активность препарата сочетается с безопасностью лечения, электролитные изменения на фоне приема индапамида, в том числе длительного, несущественны, поскольку диуретический эффект препарата является субклиническим. При длительном применении у больных с умеренной АГ и нарушением функции почек индапамид повышал скорость клубочковой фильтрации, тогда как гидрохлоротиазид снижал ее (Madkour H. et al., 1996).

Индапамид — первый диуретик, специально предназначенный для лечения АГ с учетом ассоциирующихся с ней факторов риска. Среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков индапамид является препаратом выбора для лечения АГ у больных с атерогенной дислипидемией, сахарным диабетом и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации >50 мл/мин).

В дозах, применяемых при АГ (0,625–2,5 мг/сут), индапамид действует, прежде всего, как артериальный вазодилататор. При его применении в дозе 2,5 мг/сут суточный объем мочи почти не изменяется. Антигипертензивное действие индапамида выражено больше, чем у других представителей этой группы. В дозе 2,5 мг/сут он снижает систолическое АД в среднем на 9–33 мм рт. ст., а диастолическое — на 3–23 мм рт. ст. (Преображенский Д.В. и соавт., 2004).

Можно думать, что диуретик индапамид сыграл ключевую роль в значительном снижении риска повторного инсульта, которое наблюдалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Комбинация периндоприла и индапамида в дозе 2,5 мг вызывала значительное снижение как АД (в среднем на 12/5 — от 30 до 54%), так и риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 43%.

Известно, что наличие гипертрофии миокарда левого желудочка повышает риск развития всех осложнений АГ в несколько раз, но особенно хронической сердечной недостаточности (в 4–10 раз по данным Фремингемского исследования).

Проявлением органопротекторных возможностей тиазидоподобного диуретика является возможность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Так, по результатам исследования LIVE (Left Ventricular Hypertrophy Regression: Indapamide Versus Enalapril), у больных мягкой и умеренной АГ с гипертрофией левого желудочка при сопоставимом снижении АД установлено более выраженное уменьшение выраженности гипертрофии на фоне лечения индапамидом за медленного высвобождения (sustained

release/SR) по сравнению с эналаприлом (Sheridan D.J., 1999; Gosse P. et al., 2000).

Другой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений — микроальбуминурия, являющаяся ранним маркером нарушения функции почек (Valmadrid C.T. et al., 2000). Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского кардиологического общества (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology — ESH/ESC; Marcia G. et al., 2007), наличие микроальбуминурии свидетельствует о поражении органов-мишеней.

В рандомизированном сравнительном исследовании NESTOR впервые показана способность тиазидоподобного диуретика индапамида существенно (на 35%) снижать микроальбуминурию (Marre M. et al., 2004) у больных АГ с сахарным диабетом 2-го типа. По антипротеинурическому эффекту индапамид не уступал эналаприлу — представителю эталонного нефропротективного класса ингибиторов АПФ.

Остается большой проблемой лечение больных АГ пожилого возраста, особенно с изолированной систолической АГ. Поэтому особый интерес вызвали данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования X-cellent (London G. et al., 2006). В исследовании сравнивались антигипертензивная эффективность и переносимость индапамида SR, амлодипина и кандесартана у больных АГ, в том числе с изолированной систолической АГ. Снижение систолического АД в общей группе и у пациентов с изолированной систолической АГ на фоне терапии исследуемыми препаратами было сопоставимо. Однако в группе лечения индапамидом SR по сравнению с амлодипином и кандесартаном наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД. А известно, что для людей пожилого возраста повышение пульсового АД в настоящее время рассматривается как мощный предиктор смертности.

В рекомендациях ESH/ESC (Marcia G. et al., 2007) отмечалось отсутствие данных по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в возрасте старше 80 лет. Поэтому с особым нетерпением ждали окончания исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial; Beckett N.S. et al., 2008). Полученные результаты превзошли все ожидания. Так, установлено, что на фоне приема индапамида SR (1,5 мг) наблюдалось снижение риска развития фатального и нефатального инсульта на 30%, смерти от всех причин — на 21%, смерти от сердечно-сосудистых причин — на 23%, развития сердечной недостаточности — на 64%. Таким образом, снижение повышенного АД у лиц в возрасте старше 80 лет приводит к значительному снижению общей смертности, частоты фатального инсульта и сердечной недостаточности, улучшению прогноза больных. На основании результатов ис-

следования HYVET, которые вошли в новые рекомендации ESH/ESC, подтверждена необходимость снижения повышенного АД у больных в возрасте старше 80 лет с помощью индапамида замедленного высвобождения в монотерапии или в комбинации с ингибитором АПФ. Тиазидоподобные диуретики особенно показаны для лечения АГ у больных с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также у лиц, перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт.

Кальцийсберегающее действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков делает их антигипертензивными препаратами первого ряда у больных с выраженным остеопорозом (люди пожилого возраста или женщины в менопаузальный период) и нефролитиазом (мочекаменной болезнью). Диуретики усиливают эффективность антигипертензивных препаратов, относящихся к четырем другим основным классам, возможно, за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Наиболее рациональными являются комбинации диуретиков с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. В таких комбинациях диуретики способны контролировать АД у 70–80% больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни.

Препараты, содержащие индапамид, могут иметь дополнительные преимущества, поскольку индапамид имеет более выраженные органопротекторные свойства (снижает степень гипертрофии левого желудочка, степень микроальбуминурии, жесткость сосудов, улучшает эндотелиальную функцию и соотношение толщины сосудистой стенки к его просвету) по сравнению с гидрохлоротиазидом, входящим в состав других комбинированных форм.

Примером такой оптимальной комбинации является нефиксированная комбинация ингибитора АПФ и диуретика в препарате Энзикс компании «Немофарм» (Сербия), содержащем два препарата в одном блистере — эналаприл и индапамид. При применении данного препарата у больных АГ доза диуретика (индапамида 2,5 мг) остается неизменной, а доза ингибитора АПФ может подбираться индивидуально от 20 до 40 мг/сут: Энзикс дуо — 20 мг эналаприла (10 мг утром + 10 мг вечером) при сохраняющейся дозе индапамида (2,5 мг утром), Энзикс дуо форте — 40 мг эналаприла (20 мг утром и 20 мг вечером) и также 2,5 мг индапамида.

С препаратом Энзикс проведено 3 специально спланированных многоцентровых исследования — ЭПИГРАФ (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ, 2003) и ЭПИГРАФ-2 (Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2, 2005) в России под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и ЭПИГРАФ-2 в Украине (Сиренко Ю.М. и співавт., 2007).

В результате исследований установлено, что нефиксированная комбинация эналаприла и индапамида (Энзикс) по-

зволяет в реальной клинической практике достичь адекватного контроля АД у многих пациентов, в том числе старших возрастных групп. Наличие двух антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере способствовало повышению приверженности лечению, а различные дозировки Энзикса — адекватному подбору доз у больных с разной степенью повышения АД. Раннее начало лечения пациентов с АГ нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяло чаще достигать нормализации уровня АД. Кроме того, в группе препарата Энзикс достоверно уменьшилось количество пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшилось качество жизни, уменьшилось количество госпитализаций и дополнительных визитов к врачу.

Сейчас, как никогда, ясно и обоснованно то, что лечение АГ должно проводиться на основании соотношения стоимость/эффективность. Эффективность основных классов антигипертензивных препаратов приблизительно одинакова, на первый план выходят стоимость и удобство лечения, поскольку это основные факторы, обеспечивающие длительную приверженность больных лечению, а значит, и результативность терапии.

В рекомендациях ВОЗ (1999) по лечению АГ отмечено, что в странах с переходной экономикой наиболее оправданным, с точки зрения соотношения эффективность/стоимость, является лечение, включающее препараты с более низкой стоимостью (например брэндовые диуретики и/или блокаторы β-адренорецепторов, генерики ингибиторов АПФ, блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и антагонистов кальция). В исследовании SHEP (Kostis J.B. et al., 2005) также отмечено, что при лечении АГ самое низкое соотношение стоимость/эффективность при применении диуретиков, далее следуют блокаторы β-адренорецепторов, затем — ингибиторы АПФ. Самым высоким это соотношение оказалось для блокаторов кальциевых каналов.

К сожалению, частота применения диуретических препаратов и в моно-, и в комбинированной терапии как в нашей стране, так и в ряде других очень низка: по данным разных исследований не превышает 5–30% (исследования РОСА, ПОЛОНЕЗ, ПИФАГОР, КЛИПП-АККОРД и др.). В то же время при проведении метаанализа (по 42 исследованиям и практически 200 тыс. больным) получены данные о том, что диуретики превосходят по степени снижения риска развития сердечно-сосудистых событий все другие группы антигипертензивных препаратов, по степени снижения риска инсульта — ингибиторы АПФ, риска развития сердечной недостаточности — блокаторы альфа-адренорецепторов, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. Особенно важно более широкое применение диуретиков при лечении пациентов пожилого возраста, поскольку именно у этой категории больных

получены основные данные о положительном влиянии антигипертензивной терапии и на сердечно-сосудистую заболеваемость, и на смертность (исследования EWPHE, STOP, MRC, SHEP, Syst-Eur).

Очень важным фактором при выборе адекватной эффективной терапии АГ является повышение квалификации врача. На XII Европейской конференции по АГ (Прага, 2002) было подтверждено значение образовательной программы в улучшении качества лечения больных АГ. Так, после ее проведения частота применения ингибиторов АПФ не изменилась, составляя 64,7%, диуретиков — повысилась с 40 до 59,6% (причем индапамида ретард — с 28,5 до 48,9%, а гидрохлоротиазида — снизилась с 43,2 до 36,3%, прием фurosемида значительно сократился — с 25,7 до 9,1%).

Однако, каким бы мощным ни был препарат, эффективное снижение АД возможно лишь в том случае, когда большой захочет и будет его регулярно принимать. Наряду с положительным опытом лечения и верой во врача важнейшей мотивацией к регулярной терапии АГ является безопасность лечения (минимум побочных эффектов) и доступная стоимость препарата. Последний фактор для украинских пациентов часто становится первым. Поэтому появление генерического тиазидоподобного диуретика на рынке Украины — **Хемопамид ретард** для пациентов с АГ является клинически обоснованным и экономически выгодным. Монотерапия Хемопамидом ретард ограничена категорией пациентов с АГ I степени и низким или средним риском развития кардиоваскулярных осложнений. В большинстве случаев Хемопамид ретард следует применять в комбинации с другими классами антигипертензивных препаратов, в частности с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, поскольку именно эта комбинация обеспечивает улучшение прогноза у больных АГ. Особую актуальность приобретает назначение диуретика индапамид ретард у пациентов пожилого возраста как в качестве монотерапии, так и в составе комбинаций согласно результатам завершившегося исследования HYGET.

Среди готовых комбинаций гипотензивных препаратов с индапамидом одной из самых эффективных и безопасных является нефиксированная комбинация Энзикс, имеющая ряд преимуществ. Позволяя менять режим гипотензивной терапии в зависимости от достигнутого эффекта и переносимости лекарственной терапии, Энзикс особенно актуален и эффективен у пациентов с коморбидной патологией, у лиц пожилого и старческого возраста, с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Литература

Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2 (2005) Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. Сердце, 4(5): 277–286.

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ (2003) Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Сердце, 2(4): 159–164.

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. (2002) Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Бионика, Москва, 368 с.

Ильина Н.И., Латышева Т.В., Красных Л.М. (2007) Отчет о проведении научно-исследовательских работ по биоэквивалентности препаратов Индапамид («Хемофарм А.Д.», Сербия) и Арифон Ретард («Лаб. Сервье», Франция). Институт иммунологии Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, 30 с.

Компендиум 2010 — лекарственные препараты (2010)
В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2240 с.
(с. Л-1692—Л-1693; <http://compendium.com.ua/info/171171>).

Леонова М.В. (2010) Клиническое значение лекарственной формы индапамида модифицированного высвобождения — Арифон ретард. *Consilium Medicum*, 12(1): 67–71.

Єдина нефіксована комбінація еналаприлу та індапаміду в Україні

Р. В. ЦА/4161/01/02, ЦА/4162/01/02, ЦА/4163/01/02

Р. В. ЦА/2297/01/02 від 18.11.2002

Хемопамід ретард

індапамід 1.5 мг

- Сучасний діуретик з унікальними властивостями
- Оптимальний профіль безпеки
- Контроль артеріального тиску протягом 24 годин
- Прийом один раз на добу

Hemofarm

Це лікарськое призначено для медичного вживання. Виробник: Немофт, Словач. Представництво в Україні м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, офіс 52. Перед застосуванням санованося з інструкцією для медичного застосування. Препаратор має проприєтарне. Дотримуйтесь рекомендовані доз. Зберігайте у місці, недоступному для дітей.

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., Шатунова И.М. (2002) Диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Provisorium*, 2(1): 30–34.

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. (2000) Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*, 2(3): 99–127.

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и соавт. (2004) Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Рос. кардиол. журн.*, 4: 5–13.

Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. (1998) Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть 2. Диуретики как антигипертензивные препараты. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 6(15) (http://www.rmj.ru/numbers_169.htm).

Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д., Амосова К.М. та співавт. (2007) Еналаприл плюс індапамід при лікуванні артеріальної гіпертензії: оцінка ефективності та безпеки раціональної фармакотерапії. Застосування нефіксованої комбінації еналаприлу і індапаміду (ЕНЗІКС®) (результати багаточентрового дослідження ЕПІ-ГРАФ-2 в Україні). *Укр. мед. часопис*, 3(59): 61–70 (<http://www.umj.com.ua/article/231>; <http://www.umj.com.ua/archive/59/pdf/119 Ukr.pdf>).

ALLHAT Collaborative Research Group (2000) Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorothalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, 283(15): 1967–1975.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23): 2981–2997.

Ames R.P. (1996) A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment

of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.*, 77(6): 12b–16b.

Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al.; HYVET Study Group (2008) Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.*, 358(18): 1887–1898.

Campbell D.B., Brackman F. (1990) Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am. J. Cardiol.*, 65(17): 21H–27H.

Donnelly R. (1999) Clinical implications of indapamide sustained release 1.5 mg in hypertension. *Clin. Pharmacokinet.*, 37(Suppl. 1): 21–32.

Feskanich D., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A. (1997) A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporosis Int.*, 7(1): 79–84.

Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. (2000) Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.*, 18(10): 1465–1475.

Kaplan N.M. (1996) Diuretics: cornerstone of antihypertensive therapy. *Am. J. Cardiol.*, 77(6): 3B–5B.

Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., Cosgrove N.M. et al.; SHEP Collaborative Research Group (2005) Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am. J. Cardiol.*, 95(1): 29–35.

London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. (2006) Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am. J. Hypertens.*, 19(1): 113–121.

Madkour H., Gadallah M., Riveline B. et al. (1996) Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 77(6): 23B–25B.

Mancia G., De Backer G., Dominicak A. et al. (2007) 2007 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.*, 28(12): 1462–1536.

Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. (2004) Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.*, 22(8): 1613–1622.

PATS Collaborating Group (1995) Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 108(9): 710–717.

PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 358(9287): 1033–1041.

Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. (1997) Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 277(9): 739–745.

Sheridan D.J. (1999) Left ventricular hypertrophy regression: the LIVE trial. *Cardiologia*, 44 Suppl. 1 (Pt 2): 541–543.

Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. (2000) The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 160(8): 1093–1100.

Warram J.H., Laffel L.M., Valsania P. et al. (1991) Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 151(7): 1350–1356.

Waschnich R.D., Davis J.W., He Y.-F. et al. (1995) A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorothalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporosis Int.*, 5(4): 247–251.

Адрес для переписки:

Бобров Владимир Алексеевич
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, кафедра кардиологии и функциональной диагностики

Реферативна інформація

Ефективность комбінованної антигіпертензивної терапії

Согласно современным данным, в частности рекомендациям 7 съезда U.S. National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, терапию впервые выявленной гипертензии следует начинать с назначения более одного антигипертензивного препарата с целью быстрого достижения оптимальных показателей артериального давления (АД). Однако лишь немногие научные работы посвящены изучению сравнительной эффективности комбинированной и монотерапии артериальной гипертензии (АГ). Одно из недавних исследований, опубликованное в августе 2011 г. в «American Heart Journal», как раз посвящено изучению этого вопроса.

Данное исследование проведено группой ученых из США во главе с доктором медицинских наук Джеймсом Бирдом из Университета Колорадо (James Byrd, University of Colorado). В нем принимали участие 161 585 пациентов, проходивших лечение первично диагностированной гипертензии. Набор участников проходил с 2002 по 2007 г., за этот период количество пациентов, принимавших ≥2 антигипертензивных препарата, возросло с 21,6 до 44,5%. Из них 47,6% принимали комбинацию тиазидных и калийсберегающих диуретиков, 41,4% — сочетание тиазидных диуретиков с ингибиторами аngiotenzinпревращающего препарата (АПФ), 5,3% — тиазидные диуретики с блокаторами β-адренорецепторов и 2,6% — ингибиторы АПФ с блокаторами β-адренорецепторов. Остальные комбинации отмечались значительно реже.

В целом на протяжении 12-месячного периода лечения поддерживать нормальные показатели АД удалось у 62,5%

пациентов. Причем обследуемые, получавшие комбинированную терапию, имели больший шанс контроля АД в сравнении с теми, кто проходил лечение одним препаратом (относительный риск (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,20). Наиболее эффективной в этом отношении была комбинация тиазидных диуретиков с ингибиторами АПФ. Нормализация АД при 12-месячном периоде лечения среди пациентов, принимавших указанную комбинацию, наблюдалась на 25% чаще, в сравнении с монотерапией (ОР 1,25; 95% ДИ 1,19–1,31).

Кроме того, в ходе исследования выявлено, что пациенты с первично установленной гипертензией, изначально проходившие комбинированное лечение, имели меньший шанс замены назначаемых препаратов в связи с недостаточно контролируемыми показателями АД в сравнении с монотерапией. Однако необходимость повышения дозы препаратов в обеих группах возникала одинаково часто (24,6% при комбинированном лечении и 24,9% — при монотерапии).

Результаты данного исследования подтвердили гипотезу о большей действенности применения комбинированной терапии у пациентов с первично установленным диагнозом АГ в сравнении с монотерапией относительно контроля АД. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для повышения эффективности лечения АГ.

Byrd J.B., Zeng C., Tavel N.M. et al. (2011) Combination Therapy as Initial Treatment for Newly Diagnosed Hypertension. *American Heart Journal*, 162: 340–346.

Виталий Безшайко
по материалам www.ahjonline.com, www.medscape.com