

## ДИУРЕТИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АНГЕЛЫ И ДЕМОНЫ

Недогода С. В.

В работе приводится сравнение данных исследований по влиянию антигипертензивных препаратов из класса диуретиков по влиянию на различные клинические показатели у больных с артериальной гипертензией: жесткость сосудов и конечные точки, гипотензивный эффект, органопroteкцию и уровень калия, а также метаболические эффекты

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 62-66

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диуретики, индапамид-ретард, сравнительный анализ.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. – д. м.н., проф., зав.кафедрой терапии и эндокринологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

ГХТЗ – гидрохлортиазид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое артериальное АД, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ПАД – пульсовое АД, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СПВ – скорость пульсовой волны, МАУ – микроальбуминурия, СД – сахарный диабет, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, МС – метаболический синдром.

Рукопись получена 13.05.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Сегодня диуретики являются одним из наиболее дискуссионных классов антигипертензивных препаратов. Достаточно сказать, что в последних британских рекомендациях NICE они утратили позиции в качестве препаратов первой линии при лечении артериальной гипертензии. Причем в значительной мере это произошло в связи с выявленной низкой антигипертензивной активностью, высоким диабетогенным и гипокалиемическим потенциалом гидрохлортиазид (ГХТЗ) [1].

Практически сразу, как только в широкой клинической практике стали использовать ГХТЗ и хлорталидон, предпринимались попытки выбрать среди них лучший диуретик. Несколько позднее ГХТЗ стали сравнивать с индапамидом. В настоящее время такое прямое и опосредованное сравнение стало особенно актуальным в связи с тем, что компрометация ГХТЗ бросает тень на все диуретики, причем и те, которые имеют принципиальные отличия от него – индапамид и хлорталидон [2].

В этой связи представляется важным для практического врача представить систематизированный сравнительный анализ эффективности, органопroteкции и безопасности применения различных диуретиков при артериальной гипертензии.

	Арифон ретард	Тиазид (ОР, 95%ДИ)	Лизиноприл (ОР, 95%ДИ)
Общая смертность	0,79 (0,82) (0,65-0,95)	1,31 (0,75-2,27)	1,14 (0,65-2,27)
Сердечно-сосудистая смертность	0,77 (0,75) (0,60-1,01)	1,17 (0,64-2,14)	1,09 (0,58-2,03)
Не сердечно-сосудистая смертность	0,81 (0,62-1,06)	2,20 (0,51-8,51)	1,48 (0,35-6,21)
Смертельный+ несмертельный инсульт	0,70 (0,49-1,01)	0,34 (0,13-0,85)	0,61 (0,29-1,31)

Рис. 1. HVET против HVET-PILOT.

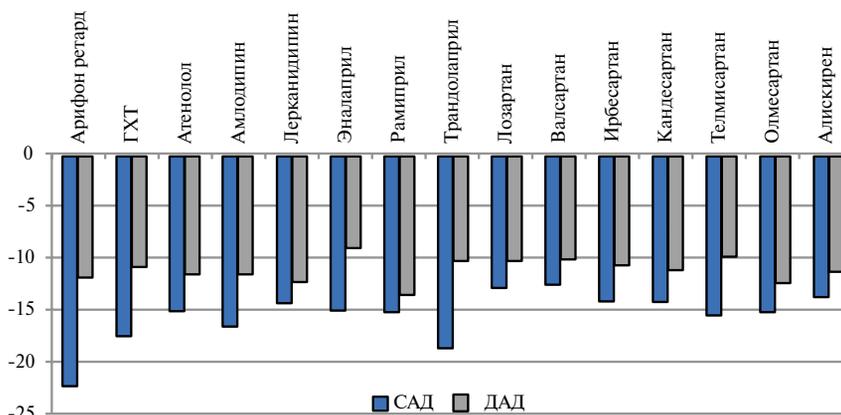
### Влияние на жесткие конечные точки

Данные о наличии различий между диуретиками по влиянию на конечные точки противоречивы [3, 4].

Однако очень редко вспоминают о том, что ГХТЗ, как минимум в двух крупных исследованиях, повышал риск сердечно-сосудистой смертности и ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с плацебо и обычной терапией [5, 6].

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) участвовало 12866 пациентов, которые получали обычную антигипертензивную терапию (реальная клиническая практика) или ГХТЗ или хлорталидон, которые назначались по усмотрению врача. В группе, пациентов, которые получали ГХТЗ, смертность была на 16%, а частота ИБС на 44% выше по сравнению с обычной терапией. В то же время на фоне терапии хлорталидоном имело место снижение смертности на 41% и частоты ИБС на 58% по сравнению с обычной терапией. Более того, нефатальные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда встречались достоверно реже у пациентов, получавших хлорталидон по сравнению с ГХТЗ (соответственно  $p=0,0017$  и  $p=0,0001$ ;  $p=0,0103$ ). В этой связи Data Safety Monitoring Board (структура, отвечающая за безопасность исследования в соответствии со стандартами GCP) рекомендовал перевести пациентов с ГХТЗ на хлорталидон. После этого перевода было выявлено достоверное снижение риска ИБС на 28% ( $p<0,04$ ) [7, 12].

В Oslo Hypertension Study участвовало 785 лиц, получавших диуретик (95% получали ГХТЗ) или плацебо. Смертность от ИБС через 10 лет – 14% против 3% ( $p<0,01$ ), соответственно на ГХТЗ и плацебо. При том, что ГХТЗ снизил артериальное давление (АД) на 17/10 мм рт.ст. (больше, по сравнению с плацебо), смертность на классическом тиазидном диуретике была почти в 5 (!) раз выше [13, 15].



Baguet JP et al., ClinDrug Investig 2007, 27 (11): 735-53

**Рис. 2.** Мета-анализ: Выраженность снижения АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами.

**Примечание:** 80 исследований 1973-2007 гг, 10818 пациентов.

Непрямое сравнение ГХТЗ и хлорталидона возможно при сравнении результатов исследований ALLHAT, в котором хлорталидон был эффективнее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла в снижении риска ИБС, сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций в связи с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инсультом (у афро-американцев) и Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2), в котором, по сходным конечным точкам, ГХТЗ оказался хуже эналаприла [14, 17].

Но наиболее наглядно различия между диуретиками были продемонстрированы в исследованиях HYVET и HYVET-PILOT, в которых на одинаковой популяции пациентов индапамид оказывал принципиально иное благоприятное влияние на конечные точки по сравнению с бендрофлуметиазидом [16, 19] (рис. 1).

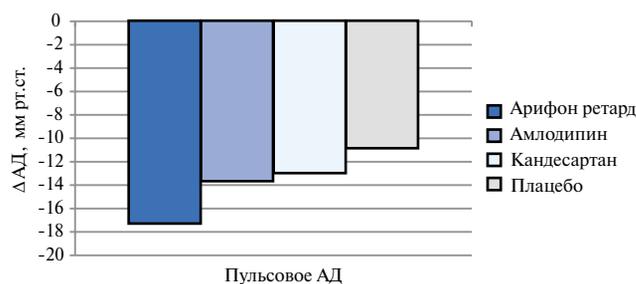
Парадоксально, но крупных исследований, доказавших положительное влияние ГХТЗ в режиме монотерапии на жесткие конечные точки (сердечно-сосудистые осложнения и общая смертность) практически нет. В то время как такие исследования как MRFIT, the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), ALLHAT, HYVET и Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) продемонстрировали положительное влияние хлорталидона и индапамида на указанные жесткие конечные точки [18, 21].

### Гипотензивный эффект

Несколько мета-анализов однозначно показали, что по своей антигипертензивной активности хлорталидон превосходит ГХТЗ в среднем на 4,5–6,2 мм рт.ст. по систолическому и 2,9–6,7 мм рт.ст. по диастолическому АД по данным СМАД. По данным рутинного измерения АД, 25 мг хлорталидона в сравнении с 50 мг ГХТЗ, по данным того же

Доза ГХТЗ (мг)	ГХТЗ Снижение САД/ДАД, мм рт.ст.	Арифон ретард Снижение САД/ДАД, мм рт.ст. (1,5 мг)
>25	18,8/11,0	22,3/11,7
12,5-50	10,7/7,9	
50	19,3/14,0	

**Рис. 3.** Дозозависимые эффекты диуретиков (мета-анализ).



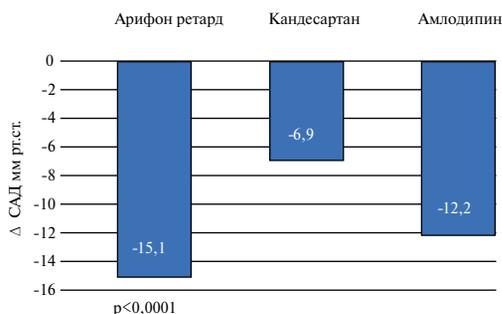
London G. et al., Amer. J.Hypert2006, 19: 113 -121

**Рис. 4.** Снижение пульсового АД у больных с ИСАГ.

**Примечание:** Рандомизированное, двойное слепое, плацебо – контролируемое исследование, n=1758 человек (ИСАГ n=388), средний возраст – 59 лет, продолжительность терапии – 12 недель.

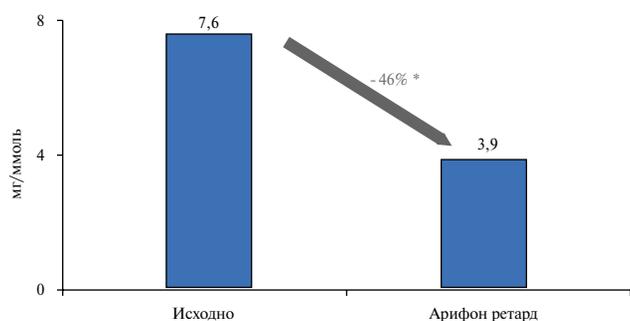
СМАД, снижает суточное систолическое АД на 12 против 7 мм рт.ст. и ночное – на 13 и 6 мм рт.ст. соответственно [8, 9].

Еще более выраженные различия имеются между индапамидом и ГХТЗ. По данным мета-анализа, было выявлено два важных для клинической практики факта. Во-первых, индапамид SR, в отличие от гидрохлортиазида, оказался наиболее эффективным гипотензивным препаратом при сравнении его с представителями других классов антигипертензивных препаратов (рис. 2). Во-вторых, был еще раз убедительно



G. London, C. Calvo R. Schmieder Journal of Hypertension 2004, Vol 22 (suppl 2) S384/113

**Рис. 5.** Снижение аортального пульсового АД у больных с ИСАГ.



Garcia Puig J, Marre M, Kokot F. Am J Hypertens. 2007;20:90-97.

**Рис. 7.** Снижение микроальбуминурии при лечении Арифоном ретард.

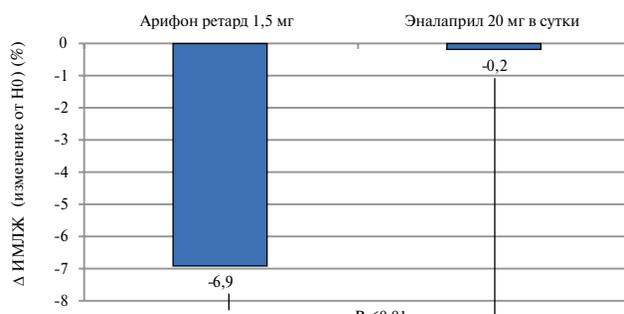
**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

продемонстрирован дозозависимый гипотензивный эффект для гидрохлортиазида (рис. 3) [22].

При этом необходимо отметить, что по положительному влиянию на величину пульсового АД (ПАД), которое в настоящее время рассматривается как важный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и, особенно, инсульта, индапамид единственный из диуретиков имеет доказательную базу. В исследовании X-CELLENT было включено 2418 пациентов с ИСАГ (средний возраст – 59 лет), которые были рандомизированы на четыре группы, получавшие Арифон ретард 1,5 мг/сутки (440 пациентов), кандесартан 8 мг/сутки (435 пациентов), амлодипин 5 мг/сутки (444 пациента) и плацебо (439 пациентов) на протяжении 12 недель. Как видно из представленных данных (рис. 4, 5), из всех препаратов только Арифон ретард оказывал достоверное положительное влияние на величину ПАД [20, 23].

### Органопротекция

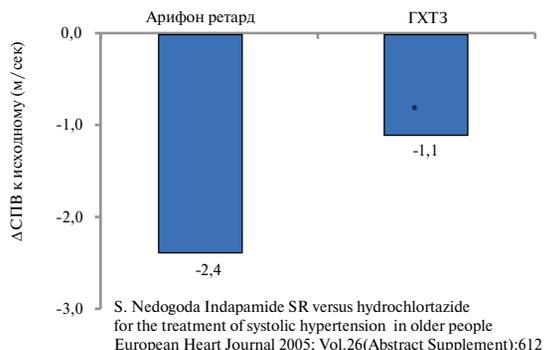
Если опосредованно сравнить влияние Арифона ретард и тиазидных диуретиков на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), то становится очевидным, что тиазидные диуретики выглядят на порядок хуже Арифона ретард (рис. 6).



Gosse P, Dubourg O, Guéret P, et al. J Hypertens. 2000;18(suppl 4):S58.

**Рис. 6.** LIVE: Регресс ММЛЖ при концентрическом типе ГЛЖ.

**Примечание:** n=142 пациента.



S. Nedogoda Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people European Heart Journal 2005; Vol.26(Abtract Supplement):612

**Рис. 8.** Влияние Арифона ретард и ГХТЗ на скорость пульсовой волны (СПВ) при ИСАГ.

**Примечание:** в каждой группе по 52 пациента. Длительность терапии 24 недели. \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с Арифоном ретард.

Если сопоставить способность хлорталидона и ГХТЗ уменьшать гипертрофию миокарда левого желудочка, то нельзя не обратить внимания на то, что при одинаковой длительности (исследование TONMS и данные Gottdiener JS) терапия хлорталидоном на порядок мощнее ГХТЗ по этому показателю.

Применительно к нефропротекции – последняя присуща только индапамиду, что доказано в исследовании NESTOR (рис. 7). Так, в исследовании ALLHAT положительного влияния на функцию почек у хлорталидона выявлено не было, а для ГХТЗ вообще нет ни одного исследования по нефропротективному действию.

Кроме этого, только Арифон ретард обладает положительным влиянием на эластичность сосудов (рис. 8), в то время как ГХТЗ вызывает увеличение толщины комплекса интима-медиа (рис. 9).

В исследовании было продемонстрировано, что у 56 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа имеет место различие режимов комбинированной терапии квиналаприл+индапамид и квиналаприл+ГХТЗ. Так, комбинация с использованием индапамида улучшала эндотелиальную функцию на 19%, уменьшала микроальбуминурию (МАУ) на 30% и снижала СПВ на 4% больше, чем при использовании ГХТЗ [10].

### Влияние диуретиков на уровень калия

В августе 2006г был опубликован обзор американских исследователей [11], в котором были проанализированы результаты 59 исследований в период с 1966 по 2004гг о влиянии тиазидных диуретиков на уровень глюкозы и калия крови. Авторы приходят к однозначному выводу о том, что имеется прямая зависимость между отрицательным влиянием тиазидных диуретиков на уровень калия и степенью повышения глюкозы крови (коэффициент корреляции между уровнем глюкозы и калия крови Pearson's был равен 0,54 (95% ДИ от -0,67 до -0,36;  $p < 0,01$ ). В мета-анализе была выявлена интересная зависимость. Если пациенты на фоне терапии тиазидными диуретиками получали препараты калия, то уровень калия снижался, в среднем, на 0,23 ммоль/л, а глюкоза повышалась на 0,18 ммоль/л. При терапии тиазидными диуретиками без "калиевой защиты" его уровень снижался в среднем уже на 0,37 ммоль/л, а глюкоза повышалась на 0,33 ммоль/л.

Авторы мета-анализа рекомендуют целенаправленно восполнять дефицит калия, возникающий при терапии тиазидными диуретиками и не допускать снижения его уровня ниже 4,0 ммоль/л.

В отношении Арифона ретард проблема гипокалиемии встречается крайне редко (рис. 9). В исследовании МИНОТАВР было продемонстрировано не только отсутствие повышения уровня глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом (МС) при терапии Арифоном ретард, но и не было развития гипокалиемии (средний уровень калия в группе был выше 4 ммоль/л).

### Метаболические эффекты диуретиков

Благодаря исследованию ALLHAT и ряда других, хлорталидон и ГХТЗ однозначно скомпрометированы.

Наиболее наглядно это продемонстрировал ГХТЗ у пациентов с СД (рис. 10).

Арифон ретард у этой категории пациентов выглядит наиболее предпочтительным (рис. 11), а на пожилых пациентов он вообще оказывает положительное влияние (рис. 12). Более того, по данным исследования МИНОТАВР, Арифон ретард у пациентов с МС уменьшает индекс атерогенности.

Таким образом, можно констатировать, что индапамид SR по своим фармакодинамическим (рис. 13)

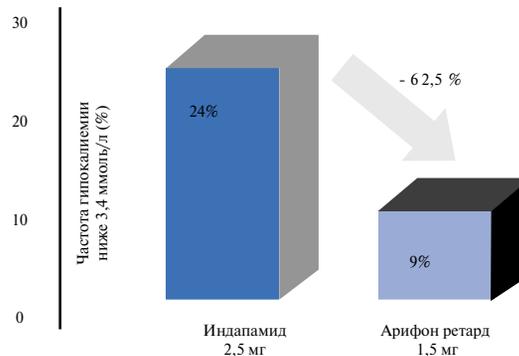


Рис. 9. Арифон ретард обеспечивает более высокую безопасность в отношении гипокалиемии.

Показатель*	Изменение в % к исходному в сравнении с плацебо
Глюкоза натощак	+25
Инсулин натощак	+44
HbA1c	+20
Базальная продукция глюкозы печени	+47
Инсулин-индуцированная утилизация глюкозы	-20

Рис. 10. Влияние ГХТЗ на ось глюкоза-инсулин у больных СД 2 типа и избыточной массой тела.

Примечание: \* – изменение всех показателей достоверно.

Показатель	Арифон ретард	Эналаприл
Глюкоза	-1,1%	+3,1%
Мочевая кислота	+9,1%	+1,8%
Холестерин	+3,8%	-1,8%
Триглицериды	+14,1%	+10,5%

Рис. 11. Влияние Арифона ретард на биохимические показатели у больных СД 2 типа.

Сахар крови	-10,9%
HbA1c	-6/6%
ТГ	-6,0%
ХС	-6,5%
Калий	-0,14 ммоль/л

Рис. 12. Применение Арифона ретард у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией.

Препарат	Начало эффекта, ч	Пик действия, ч	Период полувыведения, ч	Длительность действия, ч
ГХТЗ	2	4-6	6-9 при однократном 8-15 при постоянном	12 при однократном 16-24 при постоянном
Хлорталидон	2-3	2-6	40 при однократном 45-60 при постоянном	24-48 при однократном 48-72 при постоянном
Арифон ретард				

Рис. 13. Фармакокинетика и фармакодинамика диуретиков.

и метаболическим эффектам у больных с артериальной гипертензией, доказательной базе и возможности применения при СД опережает хлорталидон и принципиально отличается от ГХТЗ.

Еще одним принципиальным отличием ГХТЗ от индапамида и хлорталидона является то, что два последних являются липофильными и ингибируют изоформы карбоангидразы в 10000 эффективнее ГХТЗ, что обеспечивает не только длительный мощный антигипертензивный эффект, но и способность влиять на адипоциты, которые играют важную роль в кардио-метаболическом континууме.

### Литература

1. Yach D., Hawkes C., Gould L., Hofman K. J. The Global Burden of Chronic Diseases. Overcoming Impediments to Prevention and Control. *JAMA*. 2004; 291:2616–22.
2. Arima H., Barzi F., Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens*. 2011; Suppl 1: S3–7.
3. Psaty B. M., Lumley T., Furberg C. D. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292 (1):43–4.
4. Dorsch M. P., Gillespie B. W., Erickson S. R., et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4):689.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 12 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990; 82:1616–28.
6. Leren P. and Helgeland A. Oslo Hypertension Study. *Drugs*. 1986; 31:41–5.
7. Dorsch M. P., Gillespie B. W., Erickson S. R., et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011; 57:689–94.
8. Ernst M. E., Carter B. L., Zheng S., et al. Meta-analysis of dose response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010; 23:440–6.
9. Ernst M. E., Carter B. L., Goerdts C. J., et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47 (3):352–8.
10. Ciobanu A O., Dulgheru R., Magda S. Eur J Echocardiography Abstracts Supplement, December 2011.
11. Zillich A. J., Garg J., Basu S., et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*, 2006; 48 (2):219–24.
12. Eaton S. B., Konner M. Paleolithic nutrition. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:283–8.
13. Chockalingam A., Balaguer-Vintro I. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol*. 2000 Feb; 16 (2):227–9.
14. Intersalt Cooperative Research Group INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.* 1988; 297:319–28.
15. Penner S. B. et al. Dietary sodium and cardiovascular outcomes: a rational approach. *Can. J. Cardiol*. 2007; 23:567–72.
16. Mattes R. D., Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr*. 1991; 10:383–93.
17. Health Reports, Vol. 18, No 2, May 2007
18. Scientific Advisory Committee on Nutrition Salt and Health, The Stationery Office, London. 2003 ([http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_salt\\_final.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_salt_final.pdf))
19. Adrogu e H. J., Madias N. E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1966–78.
20. Kawano Y. et al. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of Salt Intake in the Management of Hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30:887–93.
21. Mohan S., Campbell N. Salt and high blood pressure. *Clin Sci* 2009; 117:1–11.
22. Bague J. P., Legallier B., Auquier P. et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig*. 2007; 27 (11):735–53.
23. London G., Schmieder R., Calvo C. et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006; 19:113–21.

### Diuretics in arterial hypertension: angels and demons

Nedogoda S. V.

This paper compares the results of multiple studies on antihypertensive diuretics and various clinical parameters in patients with arterial hypertension, including vascular stiffness, end-points, hypotensive effects, organ protection, potassium levels, and metabolic effects.

История диуретиков сегодня — самая продолжительная среди всех классов антигипертензивных препаратов, но именно диуретики стали прорывом в достижении эффективного контроля над АД и ангио-хранителями (индапамид и хлорталидон) для врачей и пациентов. Но, как и в Ветхом Завете, третья часть ангелов стала падшими, то есть они перестали творить только добро. Собственно, это произошло и с ГХТЗ. Более того, он, скорее всего, сегодня является демоном гипертензиологии, поскольку для него не прослеживается связь исключительно с силами зла или добра.

**Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 62-66**

**Key words:** arterial hypertension, diuretics, indapamide retard, comparative analysis.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.