

# ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Е.Л. Трисветова, А.А. Бова*

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, индапамид.

Необходимость длительного пожизненного лечения артериальной гипертензии (АГ) с целью снижения частоты сосудистых осложнений и смертности доказана результатами многоцентровых исследований. В последние годы обобщен опыт применения антигипертензивных средств и опубликованы рекомендации по ведению больных с АГ [10, 12]. Контролируемые клинические исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев при неосложненной АГ показаны тиазидные и тиазидоподобные диуретики в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Исследование ALLHAT, длившееся почти пять лет и завершившееся в 2002 году, показало, что группы больных с АГ, принимавших хлорталидон, лизиноприл, амлодипин, не отличались по частоте случаев фатальной ишемической болезни, нефатальной инфаркта миокарда, общей смертности, терминальной стадии почечной недостаточности.

Тиазидные диуретики для приема внутрь применяют в лечении АГ, начиная с 50-х годов прошлого столетия. Первый тиазидный диуретик хлортазид синтезирован в 1956 году. Спустя два года был создан более мощный — гидрохлортиазид, который быстро вытеснил предшественника из клинической практики. В 1959 году появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 году — индапамид [11].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, где у здоровых людей реабсорбируется до 5—8 % отфильтрованного натрия. Они угнетают активность специального натриево-хлорного транспортера и способствуют повышенному выведению ионов натрия, хлора, а также воды, ионов калия, магния [15].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики оказывают умеренный и продолжительный диуретический (+30...+50 % исходного) и гипотензивный эффекты. В начале лечения увеличение диуреза сопровождается снижением объема внеклеточной жидкости на 10—15 % и снижением сердечного выброса. Механизмы, регулирующие гумораль-

ные и внутриклеточные процессы, поддерживают баланс между потреблением и экскрецией ионов натрия. При длительном (4—6 нед) применении препаратов объем плазмы и внеклеточной жидкости нормализуется. За счет прямого и косвенного вазодилатирующего эффектов диуретиков отмечается снижение АД, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, венозного возврата к сердцу [4, 8].

Сравнительно низкие дозы диуретиков (12,5—50 мг/сут гидрохлортиазида) вызывают снижение АД. Действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков начинается через 1—2 часа после приема внутрь и продолжается у большинства пациентов 12—24 часа.

Клинический опыт применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков показал, что выраженность антигипертензивного эффекта зависит от пола и возраста больного [16]. Отмечена большая эффективность препаратов у женщин с АГ, чем у мужчин, у пожилых людей (старше 60 лет) — чем у более молодых пациентов.

Следует отметить метаболическое действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Применение в высоких дозах препаратов вызывает гипокалиемию, гипوماгниемию, гипонатриемию, гиперкальциемию, гиперурикемию. Возникновение желудочковых аритмий и нарушение углеводного обмена при АГ связывают с гипокалиемией и гипوماгниемией. Для предотвращения этих побочных проявлений рекомендуют использовать небольшие дозы тиазидных диуретиков либо сочетать их с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Кальцийсберегающее действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков имеет большое значение в лечении больных с АГ с сопутствующим остеопорозом.

Поскольку прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сопровождается нарушением экскреции мочевой кислоты, препараты не применяют при подагре и гиперурикемии [2].

Тиазидные диуретики могут влиять на углеводный обмен, вследствие чего повышается содержа-

ние в сыворотке крови концентрации глюкозы и гликолизированного гемоглобина. Гипергликемия при лечении тиазидными диуретиками редко достигает клинически значимого уровня. Гиперинсулинемия возникает в ответ на снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина. При сахарном диабете лечение тиазидными диуретиками изредка является причиной декомпенсации заболевания. Влияние на углеводный обмен оказывают средние и высокие дозы тиазидных диуретиков [5, 6].

В случае применения тиазидных диуретиков в крови увеличивается содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов.

Тиазидные диуретики малоэффективны у больных с нарушением функции почек. При почечной недостаточности следует выбирать диуретики других групп.

Таким образом, метаболические изменения, возникающие на фоне применения тиазидных диуретиков, свидетельствуют о необходимости мониторинга в процессе лечения в сыворотке крови показателей электролитного баланса, липидного, углеводного обменов, уровня мочевины, креатинина. К побочным эффектам тиазидных диуретиков относят снижение сексуальной активности, фоточувствительность, они исчезают после прекращения приема препаратов.

В то же время при стандартном лечении АГ низкими дозами тиазидных диуретиков, дающих максимальный гипотензивный эффект, отмечают минимальные изменения биохимических показателей.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно условно разделить на два поколения. Первое поколение: производные бензотиадиазина: гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид; и производные фталимидина: хлорталидон и другие. Второе поколение: производные хлорбензамида: индапамид, ксипамид; и производные квиназалина: метолазон. Второе поколение тиазидоподобных диуретиков по своим характеристикам напоминает петлевые диуретики. Индапамид, ксипамид, метолазон оказывают натрийуретический и диуретический эффекты при почечной недостаточности.

Основные показатели фармакокинетики и дозы препаратов представлены в таблице.

Особое место в группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков занимает тиазидоподобный диуретик индапамид («Акрипамид», «Арифон», «Индап», «Натриликс», «Флюдекс»).

Терапевтическая эффективность индапамида обусловлена его двойным действием.

Во-первых, индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия, хлора, в меньшей степени — калия и магния в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона.

Во-вторых, индапамид устраняет избыточное содержание ионов натрия в сосудистой стенке, повышает синтез простагландина E<sub>2</sub> и J<sub>2</sub>, угнетает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в результате возникает расширение сосудов и снижение их чувствительности к вазопрессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану) [17].

Индапамид оказывает диуретический эффект при применении дозы 5 мг/сут, суточный диурез увеличивается на 20 %. В дозах 1,25—2,5 мг/сут препарат действует, главным образом, как периферический артериальный вазодилататор. По гипотензивной активности индапамид превосходит в 30 раз действие спиронолактона, в 100 раз — фуросемида, в 30 раз — хлорталидона в случае применения в сопоставимых дозах. К тому же его антигипертензивная эффективность 2,5 мг/сут не уступает 20 мг/сут эналаприла или 5 мг/сут амлодипина [3, 9].

Общее периферическое сосудистое сопротивление при лечении индапамидом 2,5 мг/сут снижается на 10—15 %. По данным суточного холтеровского мониторирования АД, на фоне лечения отмечают равномерное снижение АД в течение суток, нет подъема в ранние утренние часы [1].

Препарат эффективен при нормальной и нарушенной функции почек.

Антигипертензивное действие индапамида отмечается при нетяжелой АГ примерно у 70 % больных. Антигипертензивный эффект проявляется через несколько дней лечения и постепенно нарастает. При длительной терапии у 60 % пациентов сохраняется антигипертензивное действие этого препарата.

Установлено, что индапамид не оказывает побочных метаболических влияний, свойственных тиазидным диуретикам. Он не воздействует отрицательно на углеводный обмен, не повышает

Таблица. Показатели фармакокинетики и дозы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

| Препарат        | Биодоступность, % | Время полувыведения, ч | Основной путь элиминации | Средние дозы, мг/сут |
|-----------------|-------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| Гидрохлортиазид | 60—80             | 10—12                  | Почки                    | 12,5—50              |
| Хлорталидон     | 60—65             | 24—50                  | Почки + печень           | 25—100               |
| Индапамид       | 90—100            | 15—25                  | Почки + печень           | 1,25—5               |
| Ксипамид        | 70—90             | 5—7                    | Почки + печень           | 10—40                |
| Клопамид        | 60—80             | 4—6                    | Почки                    | 10—20                |

уровень атерогенных липидов крови. Исследователи отметили, что на фоне лечения индапамидом снижается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и увеличивается показатель холестерина липопротеидов высокой плотности [14].

Помимо антигипертензивного действия, индапамид вызывает регресс гипертрофии левого желудочка больных с АГ. Шестимесячная терапия индапамидом 2,5 мг/сут приводила к уменьшению индекса массы левого желудочка на 13,3 % [13].

Индапамид обладает нефропротективным действием в отличие от тиазидных диуретиков. Длительное (2 года) лечение этим препаратом пациентов с АГ и функциональной недостаточностью почек сопровождалось увеличением скорости клубочковой фильтрации на 28 % [7]. При диабетической нефропатии улучшение микроциркуляции на фоне лечения индапамидом приводило к уменьшению экскреции альбуминов с мочой.

Таким образом, индапамид среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является средством выбора для лечения больных с АГ и дислипидемией, сахарным диабетом и умеренной почечной недостаточностью.

Следует отметить фармако-экономические аспекты применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Низкая стоимость препаратов по сравнению с другими антигипертензивными средствами является преимуществом диуретиков. Доступность лекарственного препарата, предназначенного для длительной пожизненной терапии, повышает приверженность пациентов к лечению.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучали антигипертензивную эффективность и переносимость индапамида («Индап», PRO.MED.CS Praha a.s.) у больных с АГ. В исследовании участвовали 32 мужчины в возрасте 56—69 лет (средний возраст  $(60,1 \pm 2,9)$  года) с АГ II и III степени. Длительность заболевания составила  $(11,7 \pm 7,2)$  года.

Всем больным до лечения и через 12 нед от начала лечения проводили клиническое обследование, включавшее суточное мониторирование АД, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ-исследование. АД измеряли ежедневно утром и вечером в течение 3 нед, в дальнейшем — 3 раза в неделю в утренние и вечерние часы. Исследовали электролиты сыворотки крови (Na, K, Ca), содержание глюкозы и толерантность к глюкозе, уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов.

Больные получали «Индап» в дозе 2,5 мг/сут и эналаприл. Доза эналаприла титровалась в зависимости от эффективности действия препаратов, контролируемого по величине АД.

Оценивали переносимость «Индапа» по субъективным признакам, на которые указывали больные, и объективным, регистрируемым лечащим врачом.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что «Индап» является эффективным антигипертензивным средством. Снижение АД систолического до  $(148,9 \pm 2,35)$  мм рт. ст. у большинства больных отмечено на 14-й день лечения, в дальнейшем у 21 пациента оно уменьшилось ниже 140 мм рт. ст. АД диастолическое снижалось медленнее, через 12 нед от начала лечения оно достигло уровня  $(82,5 \pm 2,9)$  мм рт. ст.

Результаты суточного мониторирования АД через 12 нед на фоне лечения указанными препаратами свидетельствовали о нормализации АД в течение суток. При достоверном снижении среднесуточных и средненочных значений АД систолического и АД диастолического уменьшался индекс времени гипертензии.

Данные ЭхоКГ через 12 нед наблюдения показали тенденцию к уменьшению конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, также уменьшилась толщина межжелудочковой перегородки. Фракция выброса левого желудочка за время лечения препаратами увеличилась на 6,9 %.

Анализ лабораторных показателей свидетельствовал о том, что уровень биохимических показателей не отличался от исходных значений. Углеводный, липидный обмены, уровень мочевого кислоты в сыворотке крови не изменялись в течение 12 нед на фоне лечения «Индапом» и эналаприлом.

При анализе ЭКГ не отмечено изменений, связанных с приемом препаратов.

Побочные эффекты в виде головокружения, головной боли были у 3 пациентов. Исследование не закончили 4 больных из-за неприверженности к лечению.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, исследования показали высокую антигипертензивную эффективность «Индапа» у больных с АГ. Препарат отличается хорошей переносимостью и не вызывает метаболических изменений при использовании невысоких доз в течение 12 нед.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афаунов Р.Х., Конради А.О. Влияние длительной терапии индапамидом-ретард на показатели липидного спектра и уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией. *www.Consilium-medicum* 2002.— 8 (1).

2. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // *Рус. мед. журн.*— 2002.— Т.10, № 11.— С. 86—491.

3. Смирнов А.А., Маренич А.В., Уваров А.В. и др. Новые аспекты клинической эффективности индапамида при

лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // Рос. кард. журн.— 1999.— № 5.— С. 36—39.

4. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки: Пер. с англ.— М.: Восточная книжная компания, 1997.— 224 с.

5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом и методы их коррекции // Рос. мед. журн.— 2002.— Т. 10, № 11.— С. 480—485.

6. Achimast A., Liberopoulos E., Nikas S. et al. The effects of the addition of micronised fenofibrate on uric acid metabolism in patients receiving indapamide // Curr. Med. Res. Opin.— 2002.— № 18 (2).— P. 59—63.

7. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg SR indapamide: results of randomized double-blind controlled studies // J. Hypertension.— 1998.— Vol. 8.— P. 23—30.

8. Braunwald E. Heart Disease. 6 th edition Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.— P. 981—983.

9. Bulpitt C.J., Emeriau J.P., Knauf H. et al. Equivalence study of antihypertensive effect of indapamide sustained-release 1,5 mg, hydrochlorothiazide 25 mg, and amlodipine 5 mg in hypertension // J. Hypertension.— 1997.— Vol. 15 (suppl. 4).— P. 51—30.

10. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Gusman W.C. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // JAMA.— 2003.— N 21, Vol. 289 (19).— P. 2560—2571.

11. Curry C.L., Robinson H., Brown R. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Results of 6 month treatment with indapamide // Amer. J. Hypertension.— 1996.— Vol. 9.— P. 828—832.

12. 2003. European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

13. Gosse F., Shesidan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // J. Hypertension — 2000.— № 18 (10).— P. 1465—1475.

14. Grimm R.H. Jr. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration // Am. Heart. J.— 2001.— Vol. 122.— P. 910—918.

15. Madkour H., Gadallah M., Rivelino B. et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension // Am. J. Cardiol.— 1996. № 77.— P. 23B—25B.

16. Opie Z.H. Drugs for the heart.— 4 th ed.— Philadelphia, 1995.— P. 56—60.

17. Weidman P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies // Drug. Saf.— 2001.— N 24 (15).— P. 1155—1165.

## ТІАЗИДНІ ТА ТІАЗИДОПОДІБНІ ДІУРЕТИКИ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Е.Л. Трисветова, А.А. Бова

Продемонстровано високу антигіпертензивну ефективність «Індапу» у хворих з артеріальною гіпертензією. Препарат добре переносять пацієнти, він не викликає метаболічних змін у разі використання невисоких доз протягом 12 тиж.

## THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

E.L. Trisvetova, A.A. Bova

The high antihypertensive efficacy of Indap has been demonstrated in patients with arterial hypertension. This drug was well tolerated by the patients, it does not cause the metabolic changes in the case of the use of low doses during 12 weeks.