

CONSILIUM MEDICUM UKRAINA № 7, 2010 г. репринт

ЖУРНАЛ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

артериальная гипертензия

**Использование диуретиков
у больных с артериальной гипертензией**

Michael E. Ernst, Pharm.D., Marvin Moser, M.D.
The new england journal of medicine

Использование диуретиков у больных с артериальной гипертензией

Michael E. Ernst, Pharm.D., Marvin Moser, M.D.
The new england journal of medicine

Тиазидные диуретики наиболее часто применяют для длительной терапии артериальной гипертензии; также кратко рассматриваются петлевые диуретики и калийсберегающие средства. Они появились в клинической практике с конца 1950-х годов и стали первыми эффективными пероральными гипотензивными средствами с приемлемым профилем побочных эффектов. Спустя пятьдесят лет тиазиды остаются важными средствами для лечения артериальной гипертензии. Тиазидные диуретики при монотерапии уменьшают артериальное давление, усиливают эффективность других гипотензивных средств и уменьшают связанные с артериальной гипертензией осложнения и летальность.

Клиническая фармакология тиазидов и механизм действия

Диуретическая терапия артериальной гипертензии началась с открытия в 1937 году того факта, что сульфамиды, ингибируя карбоангидразу в проксимальной петле, приводят к ацидемии и умеренному диурезу. При поиске более мощных ингибиторов карбоангидразы был выделен хлоротиазид, производный бензотиадиазина. Хлоротиазид оказался эффективным мочегонным средством и также неожиданно увеличивал экскрецию хлоридов, но не бикарбонатов. Это влияние на экскрецию хлоридов, в конечном счете, привело к тому, что восходящая часть дистальной петли стала рассматриваться как главный участок приложения тиазидов, где они взаимодействуют с реабсорбцией натрия, ингибируя электронейтральный транспорт хлористого натрия. Влияние на карбоангидразу хотя и осуществляется некоторыми тиазидами, не считается основным механизмом действия, тогда как натрий, который проксимально не транспортируется, повторно реабсорбируется в петле.

Фармакокинетика

Фармакокинетические особенности тиазидов не одинаковы. Все они

применяются перорально. Тиазиды экстенсивно связываются с плазменными белками, что ограничивает их фильтрацию клубочками, удерживая мочегонное средство в сосудистом русле и разрешая его поступление к секреторным участкам проксимальных клеток. Органические переносчики анионов также способствуют концентрации тиазидов в трубчатом пространстве.

Для большинства тиазидов начало действия возникает приблизительно через 2-3 часа, с небольшим натрийуретическим эффектом через 6 часов. Метаболизм, биодоступность и период полувыведения тиазидов разные. Последние две фармакокинетические характеристики являются наиболее клинически значимыми, поскольку они определяют дозу и частоту назначения. Хлоротиазид мало растворим в липидах, поэтому чтобы достигнуть уровня, достаточного для воздействия на область воздействия, необходимы его большие дозы. Гидрохлортиазид имеет от-

Фармакодинамика

Гемодинамический эффект

Гемодинамический эффект тиазидов разделяется на кратковременную и отдаленную фазы. Начальное снижение артериального давления объясняется уменьшением внеклеточной жидкости и объема плазмы, что приводит к понижению кардиальной преднагрузки и выброса. Назначение декстрана в течение этой кратковременной фазы восстанавливает объем плазмы и артериальное давление до уровня, характерного периоду до начала лечения. Антирегуляторная активация симпатической нервной системы и системы альдостерон-ангиотензин-ренин вызывает кратковременное повышение периферического сосудистого сопротивления, хотя этого обычно недостаточно, чтобы понизить уменьшение давления. Комбинация тиазида с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) может преодолеть это кратковременное повышение сосудистого сопротивления и усилить гипотензивную реакцию.

Комбинация тиазида с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) может преодолеть это кратковременное повышение сосудистого сопротивления и усилить гипотензивную реакцию.

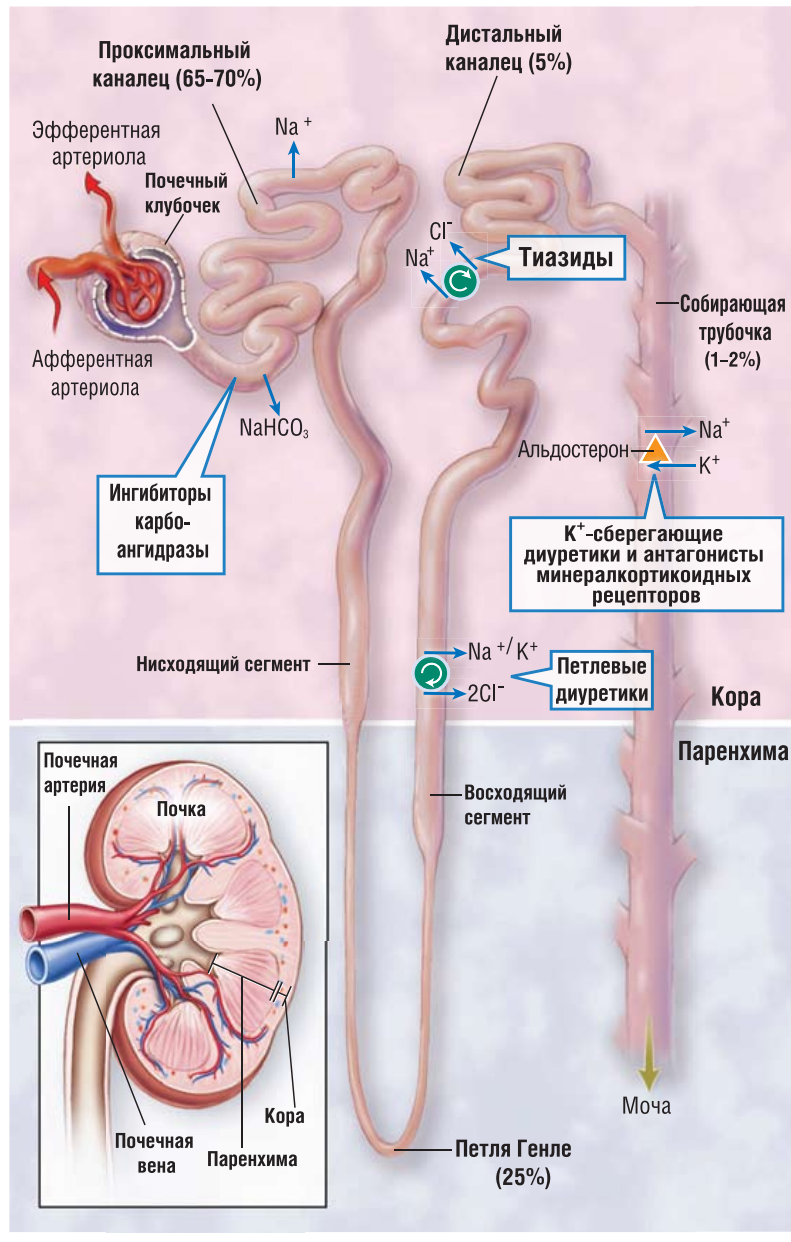
носителем большую биодоступность; приблизительно 60-70% его абсорбируется, прием пищи усиливает его абсорбцию. Некоторые тиазиды проходят длительный метаболизм, тогда как другие экскретируются почти неизменными с мочой. У больных с сердечной недостаточностью наблюдается снижение абсорбции гидрохлортиазидов на 50%. Относительно мало известно о влиянии тиазидов на фармакокинетику других препаратов.

Большинство тиазидов имеет период полувыведения приблизительно 8-12 часов, делая возможным эффективное применение 1 раз в день.

Отдаленная гипотензивная реакция на тиазиды не может точно зависеть от начального уменьшения объема плазмы, которое, в конечном счете, возвращается почти к нормальным уровням. Увеличение объема вследствие использования декстрана на этой стадии не восстанавливает артериальное давление до уровня начала лечения. Более вероятное объяснение длительного гипотензивного эффекта большинства тиазидов – общее уменьшение сопротивления в большом круге кровообращения, хотя точные механизмы неясны. Еще не ясно, обладают ли тиазиды прямым сосудорасширяющим свойством или вызывают обратный фе-

Рисунок 1. Нефрон: механизмы действия диуретиков.

Калий-сберегающие диуретики действуют на эпителий дистальных почечных канальцев, ингибируя натриевые каналы (например – амилорид, триамтерен) и минералокортикоидные рецепторы (например – спиронолактон и эплеренон). Натрий реабсорбируется в дистальных канальцах посредством воздействия на альдостерон-чувствительные натриевые каналы и активации АТФ-зависимого калий-натриевого насоса. Оба механизма обуславливают секрецию калия в просвет канальцев для поддержания нейтрального электролитного баланса. Ингибиторы натриевых каналов удерживают натрий воздействуя на калий-натриевый насос, тогда как антагонисты минералокортикоидных рецепторов сберегают калий благодаря ингибированию альдостерона



номен саморегуляции; как предполагается, они приводят к структурным изменениям мембран или изменяют ионные градиенты. Более простое объяснение состоит в том, что низкий уровень удлинённого диуреза вследствие длительного назначения тиазида может поддерживать исходный объём, таким образом поддерживая нисходящую регуляцию сосудистого сопротивления.

Тиазиды обладают остаточными явлениями после прекращения

приёма. Быстрое увеличение объёма, увеличение веса и снижение уровня ренина отмечаются после отмены тиазидов, но повышение артериального давления происходит медленно и не достигает быстро уровня до лечения. При модификации образа жизни (например, снижении веса, уменьшении приёма натрия и алкоголя) почти 70% пациентов могут не требовать применения гипотензивного лечения в течение до 1 года после окончания терапии на основе тиазидов.

Переносимость диуретиков

Использование диуретиков способствует краткосрочной и отдалённой адаптации с целью защиты внутрисосудистого объёма. Кратковременная переносимость может быть результатом начального уменьшения объёма внеклеточной жидкости, соответствующего снижению уровня лекарственного средства в плазме ниже диуретического порога. Активация системы альдостерон-ангиотензин-ренин и симпатической нервной системы, так же как супрессия секреции предсердного натрийуретического пептида и почечного простагландина, вносит вклад в кратковременную переносимость. Задержка натрия после применения значительно определяется диетическим поступлением натрия. Ограничение поступления натрия вызывает негативный баланс натрия и усиливает терапевтическую реакцию на тиазиды, тогда как длительное высокое диетическое поступление натрия уменьшает этот эффект. Долговременная диуретическая адаптация или эффект торможения характеризуют постепенное восстановление баланса хлористого натрия до электротейтрального уровня. Длительное уменьшение объёма вызывает длительную активацию системы альдостерон-ангиотензин-ренин, увеличивая уровень циркулирующего ангиотензина II, который, в свою очередь, вызывает увеличение проксимальной реабсорбции натрия и ограничивает общую доставку натрия к дистальному отделу. Также могут быть вовлечены и другие независимые от объёма механизмы, включая апрегуляцию нисходящего потока переносчиков натрия от первичного места диуретического действия и гипертрофию структур дистальных сегментов нефрона.

Рефрактерность к диуретикам может быть преодолена применением более высоких доз или комбинации мочегонных средств. Например, синергичный диурез возникает при добавлении тиазида к петлевой монотерапии у больных с отеком. Скрытое увеличение объёма может развиваться у больных с устойчивой артериальной гипертензией, несмотря на применяемую диуретическую терапию; увеличение дозы мочегонных средств может улучшить артериальное давление. Большие дозы и комбинации мочегонных средств должны использоваться осторожно, чтобы избежать повреждения почек и значительных нарушений электролитов.

Диуретическая терапия для гипертензивных пациентов

Многие врачи рассматривают тиазиды как мочегонные средства выбора для долговременной терапии. В

среднем, после учета эффекта влияния при приеме плацебо, тиазиды вызывают уменьшение систолического и диастолического давления на 10-15 и 5-10 мм рт.ст. соответственно. Артериальная гипертензия, отвечающая избирательно на тиазиды, является низкорениновой или чувствительной к уровню натрия артериальной гипертензией. Пожилые, чернокожие пациенты и пациенты с высоким сердечным выбросом (например, при ожирении) имеют тенденцию демонстрировать этот тип артериальной гипертензии. Тиазиды также уменьшают артериальную гипертензию и отклонения уровней электролитов, связанные с псевдоальдостеронизмом 2 типа (синдром Гордона), редкой формы артериальной гипертензии, при которой транспортер хлористого натрия является чрезмерно активным. Тиазиды потенцируют действие других гипотензивных средств, когда они используются в комбинации, часто демонстрируя аддитивное уменьшение артериального давления. Добавление тиазида минимизирует расовые различия, обычно наблюдаемые в ответ на монотерапию ингибиторами системы альдостерон-ангиотензин-ренин, использование

пациентов; при 50 мг в сутки 80-90% пациентов должны демонстрировать измеримое уменьшение давления. Увеличение потери электролитов при более высоких дозах мочегонных средств может препятствовать их использованию.

Для достижения целевых показателей артериального давления у многих пациентов с гипертензией будет необходимо применение нескольких препаратов. Комбинированные препараты (режимы), которые включают тиазид, позволяют достигать терапевтической синергии наряду с уменьшением частоты неблагоприятных эффектов.

Диуретики при почечных нарушениях

Тиазиды обычно считают неэффективными, когда клубочковая скорость фильтрации уменьшается ниже 30 мл в минуту при поверхности тела 1,73 м², хотя прямых данных недостаточно. Небольшие исследования показали, что тиазиды могут продемонстрировать гипотензивную реакцию у больных с хронической почечной недостаточностью. Однако их использование у больных с тяжелым почечным повреждением является ограниченным.

верхности тела 1,73 м²) или при перегрузке объемом (например, при застойной сердечной недостаточности или нефротическом синдроме); у больных с такими осложнениями петлевые мочегонные средства обеспечивают длительный натрийурез и диурез.

Калийсберегающие средства и антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Калийсберегающие средства вызывают только минимальный натрийурез и относительно неэффективны для понижения давления. Их первичное значение – способность уменьшать потерю калия при использовании с тиазидами. Они также предотвращают потерю магния, так как восстановление магниевого баланса необходимо для оптимального восстановления гипокалиемии. Триамтерен обычно применяется с гидрохлортиазидом, хотя другие комбинации тиазидов и калийсберегающих средств также доступны.

Феномен утечки альдостерона, вследствие которого активность альдостерона не полностью ингибируется у гипертензивных пациентов, которые получают ингибиторы системы альдостерон-ангиотензин-ренин, могут вести к увеличению уровня натрия и задержке жидкости. Средства, которые блокируют альдостерон, применяются для лечения этого состояния. Спиринолактон, неизбирательный антагонист минералокортикоидных рецепторов, хорошо абсорбируется и имеет длительный период полувыведения (приблизительно 20 часов). Спиринолактон не только уменьшает потерю калия и магния, но также в низких дозах (12,5-50 мг в сутки) обеспечивает аддитивный гипотензивный эффект у больных, резистентных к лечению. Спиринолактон остается эффективным при нарушениях функций почек, но пациенты должны тщательно мониторироваться на гиперкалиемию.

Диуретики в испытаниях с оценкой сердечно-сосудистых показателей

Эффективность тиазидов для уменьшения риска основных сердечно-сосудистых событий была установлена в 1967 г. в исследовании Veterans Affairs Cooperative Study. Далее режимы с тиазидами оказались очень эффективными для профилактики инсульта, коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности.

Комбинированные метаисследования и систематические обзоры сообщают, что, по сравнению с плацебо, терапия на основе тиазидов уменьшает показатели сердечной

Однако тиазиды теперь используются в меньших дозах, и определение «тиазид в низкой дозе» стало синонимом использования гидрохлортиазида в дозе 12,5-25 мг в сутки

такого ингибитора может уменьшить степень гипокалиемии и метаболических нарушений, которые могут быть вызваны тиазидами.

Стратегия дозирования тиазидов развивалась параллельно изучению и пониманию их механизма действия и соотношения доза – ответ. Ранее использование больших доз было основано на убеждении, что их эффективность непосредственно связана с почечной экскрецией натрия и уменьшением объема плазмы; чем больше доза, тем больше уменьшение давления. Однако тиазиды теперь используются в меньших дозах, и определение «тиазид в низкой дозе» стало синонимом использования гидрохлортиазида в дозе 12,5-25 мг в сутки. Приблизительно 50% пациентов отвечают на эти низкие дозы. В программе Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) хлорталидон, применяемый в дозе 12,5 мг в сутки, контролировал давление в течение нескольких лет более чем у 50% пациентов. Увеличение дозы гидрохлортиазида от 12,5 до 25 мг в сутки может привести к ответу у дополнительных 20% (приблизительно) па-

Метолазон, производное хиназолина, является исключением среди тиазидов, потому что сохраняет эффективность у больных с почечной недостаточностью. Его эффект обеспечивается медленной абсорбцией. Метолазон может быть назначен в комбинации с петлевыми мочегонными средствами у больных с избыточным объемом, у которых объем жидкости и баланс электролитов хорошо мониторируются.

Петлевые мочегонные средства

Мочегонные средства, действующие в петле Генле, понижают давление, но менее эффективны при длительной терапии, чем тиазиды. Большинство петлевых мочегонных средств имеет короткую продолжительность действия (приблизительно 6 часов). Общий нейтральный баланс натрия или даже положительный баланс может возникать при использовании петлевых мочегонных средств. Эти средства адекватны для лечения артериальной гипертензии, которая осложнена сниженной клубочковой фильтрацией (<30-40 мл в минуту при по-

недостаточности (на 41-49 %), инсульта (на 29-38 %), коронарной болезни сердца (на 14-21 %) и смерти от любой причины (10-11%). Польза от применения тиазидов подобна другим гипотензивным препаратам. Самое большое рандомизированное слепое исследование Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) сравнивало начальное лечение хлорталидоном в дозе 12,5 мг в сутки с терапией амлодипином, лизиноприлом или доксазацином. В исследовании ALLHAT приняло участие 42418 больных с высоким коронарным риском в возрасте 55 лет или старше, из них 35 % – чернокожие пациенты. Лечение доксазацином было преждевременно остановлено вследствие значительно большей частоты коронарных событий и случаев сердечной недостаточности, чем при применении хлорталидона. В конце исследования значительные различия между группой хлорталидона и другой

группой лечения в частоте комбинированного первичного конечного результата в виде фатальной коронарной болезни сердца или нефатального инфаркта миокарда не наблюдалось; однако хлорталидон был лучше в нескольких вторичных конечных результатах, включая сердечную недостаточность (в сравнении с амлодипином и лизиноприлом) и инсульт (в сравнении с лизиноприлом). Исследования данных, стратифицированных на основе расы и метаболического статуса, последовательно доказывают, что хлорталидон, используемый при начальной терапии, не был превзойден ни одним из трех препаратов сравнения по гипотензивной эффективности или уменьшению частоты неблагоприятных случаев.

Оптимальная роль диуретиков – начальная терапия или доведение к терапии?

Несмотря на длительный период наблюдения эффективности, роль тиазидов в терапии артериальной гипертензии продолжает вызывать дебаты. Основываясь на клинической выгоде, наблюдаемой в исследованиях, в которых тиазиды использовались в качестве начальной терапии, по сравнению со средствами, которые добавлялись последовательно, рекомендации по терапии артериальной гипертензии в США предлагают тиазиды в качестве на-

чальной терапии с 1977 года. Напротив, британские руководства рекомендуют диуретики более избирательно. Европейские руководства поддерживают несколько гипотензивных средств, включая диуретики, в качестве начальной терапии. Более 1/3 пациентов в США, которые могут получать терапию тиазидами, фактически получают ее. Плейотропные эффекты в дополнение к понижающему артериальное давление эффекту более характерны для ингибиторов АПФ и БАР, чем для тиазидов. Кроме того, существует дискуссия о важности неблагоприятных изменений электролитов и метаболических изменений при применении тиазидов, что снижает предпочтительность этих препаратов.

Накопленные данные испытаний предполагают, что величина снижения артериального давления – самый важный определяющий фактор в уменьшении сердечно-сосудистых рисков, связанных с артериальной гипертензией. Поскольку для дости-

жения целевых уровней артериального давления применение мочегонных средств, в конечном счете, требуется у многих гипертензивных пациентов, дебаты о их роли в качестве начальной или дополнительной терапии могут быть преимущественно академическими.

Безопасность и неблагоприятные эффекты тиазидов

Большая часть критиков тиазидов указывают на их профиль неблагоприятных эффектов, однако тиазиды в низких дозах обычно хорошо переносятся пациентами и эффективно улучшают их качество жизни. Большинство осложнений терапии тиазидами связано с высокой дозой и длительной продолжительностью использования.

Тиазиды могут уменьшать экскрецию кальция и мочевой кислоты и, таким образом, увеличивать их плазменные уровни. Также препараты увеличивают калиевую и магниевую экскрецию, потенциально приводя к гипокалиемии и гипомagneмии. В среднем уменьшение уровня калия в плазме составляет примерно до 0,3-0,4 ммоль на литр при обычном дозировании при монотерапии тиазидами, но одновременное назначение ингибитора АПФ или БАР может уменьшить гипокалиемию. В исследовании ALLHAT средний уровень калия среди пациентов, получавших

хлорталидон, уменьшился с 4,3 до 4,1 ммоль на литр за 4 года. Уровень калия в плазме должен измеряться до начала монотерапии тиазидами; калийсберегающее средство необходимо применять, если начальный уровень калия меньше 3,8 ммоль на литр.

Поддержание калиевого гомеостаза является крайне необходимым, гипокалиемия участвует в патогенезе тиазидных дисглициемий. Важность калиевого баланса также была подчеркнута результатами исследования SHEP, в котором частота коронарных событий среди пациентов с уровнем калия ниже 3,5 ммоль на литр была снижена на меньший показатель, чем среди пациентов с более высокими уровнями калия. Гипокалиемия может преодолеваться использованием калийсберегающих средств или введения хлористого калия. Диетическое ограничение соли также может минимизировать тиазидную потерю калия.

Ранее было сообщено о выявленном впервые диабете у больных, получавших тиазиды; однако недавно диагностированный диабет часто встречается у многих гипертензивных пациентов независимо от используемого гипотензивного средства.

В исследовании ALLHAT показатели фатального и нефатального инфаркта миокарда были подобными среди пациентов, получавших хлорталидон, несмотря на то что недавно диагностированный диабет был более частым в группе хлорталидона (11,6% пациентов), чем в группе амлодипина (9,8%) или лизиноприла (8,1%). До настоящего времени данные исследования ALLHAT не указывали на то, что развитие диабета уменьшает эффективность тиазидов.

Было отмечено несколько клинически значимых взаимодействий лекарственных средств при применении тиазидов; часто нестероидные противовоспалительные препараты уменьшают терапевтический эффект тиазидов, приводя к задержке натрия. Тиазиды могут увеличивать серологические уровни липидов, прежде всего общего холестерина и липопротеина низкой плотности, приблизительно на 5-7 % в первый год терапии.

Заключение

Диуретики – гетерогенный класс гипотензивных препаратов, которые продемонстрировали долговременную эффективность в уменьшении артериального давления и риска сердечно-сосудистых событий.

Тщательный выбор диуретического препарата, подбор дозы и контроль действия препарата позволяет быстро достигать и удерживать целевые уровни артериального давления.

ХАРТИЛ®

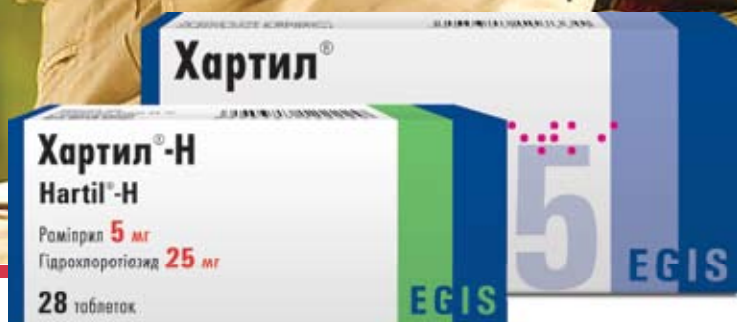
РАМИПРИЛ

Защищая сосуды,
продлевает жизнь...



Один раз в сутки

- Лучший выбор при АГ и ИБС
- Не только предупреждает, но и уменьшает гипертрофию сосудов
- Препятствует повреждению и гибели клубочков почек



ВАТ фармацевтический завод Эгис
Будапешт, Венгрия
Представительство "ЭГИС Нюрт" в Украине:
03680, Киев, ул. Машиностроительная, 44
Тел./факс: (044) 247-41-01

Хартил 2,5 мг №28
5 мг №28
10 мг №28

Хартил-Н 2,5/12,5 мг №28
5/25 мг №28

