

РЕНЕССАНС МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – МЕСТО ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

Адашева Т. В., Задонченко В. С., Гринева З. О., Щикота А. М.

В настоящее время выбор рациональной тактики назначения антигипертензивной терапии имеет решающее значение. Накопленная в течение последних пяти лет информация позволяет подвергнуть пересмотру устоявшееся отношение к тактике моно- и комбинированной терапии. Необходимо более четко индивидуализировать подход к назначению монотерапии и комбинированных схем на основании анализа клинического статуса пациента.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 105-111

Ключевые слова: артериальная гипертензия, терапия.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии и семейной медицины, Москва, Россия.

Адашева Т. В.* – д. м. н., профессор, Задонченко В. С. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Гринева З. О. – к. м. н., доцент, Щикота А. М. – к. м. н., ассистент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): adashtv@mail.ru, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГХТЗ – гидрохлортиазид, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ – рандомизированные клинические исследования, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТД – тиазидные диуретики, Т2 СД – сахарный диабет тип 2.

Рукопись получена 21.08.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Совершенствование методов лечения артериальной гипертензии (АГ) является важнейшей задачей современной кардиологии. В течение последних лет подверглись пересмотру некоторые аспекты тактики антигипертензивной терапии – целевые цифры АД, назначение комбинированной терапии, рациональные комбинации. Эти позиции отражены в пересмотре европейских рекомендаций АГ 2009 года и в национальных рекомендациях 2010 года [1, 2].

Активные дебаты вокруг проблемы выбора – монотерапия или комбинированная терапия АГ – в настоящее время, казалось бы, завершены, не так ли? И закончились они полной победой комбинированной терапии. Однако стоит взглянуть назад и вспомнить историю вопроса.

История комбинированной терапии АГ. Показания к назначению комбинированной терапии изменялись при каждом пересмотре рекомендаций по АГ. В национальных рекомендациях по ведению АГ 2001 года (ВНОК 2001 г) добавление второго препарата допускалось только в случае недостаточной эффективности первого. Во втором пересмотре рекомендаций (ВНОК 2004 г) допускалась равная возможность использования 2 стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и комбинированной терапии. В предыдущих национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ЕСН 2007, ВНОК 2008) комбинация двух препаратов в низких дозах была назначена всем больным с АГ 2–3 степени, с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и планируемыми низкими значениями целевого АД [3, 4]. В пересмотре европейских рекомендаций 2009 года делается вывод, что присоединение препарата другого класса более эффективно, чем удвоение дозы. Назначение комбинации препаратов в качестве стартовой терапии ассоциируется с более быстрым достижением контроля АД,

лучшей переносимостью и приверженностью терапии [1]. В то же время в британских рекомендациях по АГ (BHS–NICE. Guidelines, 2006 и 2011 гг) на первой ступени терапии АГ присутствует только монотерапия. В рекомендациях Canadian Hypertension Educational Program (СНЕР, 2010) комбинированная терапия в качестве стартовой назначается, если САД более чем на 20 мм рт.ст., а ДАД на 10 мм рт.ст. превышают целевые значения АД.

У интернистов четко сформировалось мнение, что монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ. Но так ли это на самом деле? Давайте обратимся к некоторым результатам клинических исследований. Так, в российских исследованиях Пифагор III и КЛИП-АККОРД монотерапию получали 26% и 33% пациентов с АГ, соответственно. В исследовании ALLHAT 37% пациентов через 5 лет наблюдения продолжали получать монотерапию АГ с контролем АД на целевом уровне. На монотерапии Арифеном ретард в исследовании HUYET находилась четверть пациентов старше 80 лет с достижением целевого уровня АД (ниже 150/80 мм рт.ст.). Рисунок 1 обычно используется для иллюстрации эффективности и необходимости комбинированной терапии АГ. Однако, если взглянуть с другой стороны, по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), в среднем 41% пациентов находились на монотерапии АГ.

В соответствии с современными отечественными и европейскими рекомендациями по-прежнему в качестве стартовой терапии АГ возможно использование двух стратегий: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии, с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости [1, 2]. Согласно современным представлениям, монотерапия на старте лечения может быть выбрана для

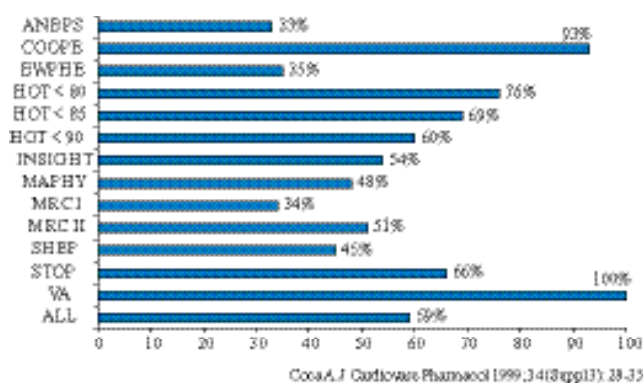
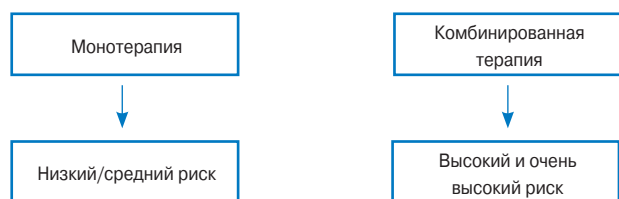


Рис. 1. Количество пациентов на комбинированной гипотензивной терапии в контролируемых исследованиях.



«Комбинация двух антигипертензивных препаратов может иметь преимущество особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых может быть желательным быстрое снижение АД» EHS 2010.

Рис. 2. Выбор тактики терапии АГ.

пациентов с низким или средним риском. Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Отличием этой точки зрения от предыдущих рекомендаций является выдвигание в качестве основного критерия инициации комбинированной терапии не уровня АД, а наличия высокого сердечно-сосудистого риска, то есть поражения органов-мишеней, сахарного диабета (СД), заболевания почек или сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Основанием для этого послужили следующие соображения: необходимость быстрого контроля АД в группе пациентов высокого риска, так как риск сердечно-сосудистых катастроф в этой группе чрезвычайно высок и защитные мероприятия должны осуществляться без задержки (рис. 2). В группе больных со средним и низким риском есть возможность постепенного подбора препарата с возможной сменой препаратов и увеличением дозы [1, 2], но в настоящее время критическому переосмыслению подвергается и этот постулат.

История гипертензиологии наглядно демонстрирует смену наших представлений и подходов к тактике антигипертензивной терапии, дифференцированному подходу (индивидуализации) не только схем терапии, но и определения целевых цифр АД у конкретного пациента. Так, в первом докладе экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии в 2000 г происходило ужесточение целевых цифр АД

(менее 120/75 мм рт.ст.) по мере прогрессирования поражения почек (рис. 3). На рисунке 4 отражена смена представлений европейских экспертов по АГ. Обращает на себя внимание ужесточение целевых цифр АД в рекомендациях 2007 г по сравнению с 2003 г (включение в группу больных с низкими целевыми цифрами пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском). Эти процессы тесно связаны с позиционированием комбинированной терапии. Чем жестче цель, тем более агрессивно мы должны вмешиваться с ранним использованием комбинированных схем.

Победное шествие раннего и агрессивного контроля АД с помощью комбинированной антигипертензивной терапии началось после результатов целого ряда исследований, особую роль в которых заняли выводы исследования VALUE. В этом исследовании было показано преимущество быстрого снижения АД при более широком применении комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты последующих исследований, как это часто бывает, оказали отрезвляющее действие.

Феномен J-кривой. В последнее время наблюдается некоторый отказ от чрезмерного энтузиазма по поводу агрессивного снижения АД, основанный как на данных некоторых исследований [5, 6], так и на post hoc анализе результатов других исследований с участием пациентов высокого риска [7–9]. Получены данные, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском снижение АД до 120–125/70–75 мм рт.ст. или ниже может сопровождаться увеличением частоты коронарных осложнений, то есть может иметь место феномен J-кривой. Предыдущие исследования у пациентов, изначально не имевших сердечно-сосудистых заболеваний, показывают, что имеется линейная зависимость между АД и частотой сердечно-сосудистых осложнений, сохраняющаяся до очень низких значений АД (около 110/70 мм рт.ст.), которые ниже, чем даже самые жесткие цели при антигипертензивной терапии [10].

В российских рекомендациях по ведению АГ 2010 г и пересмотре европейских рекомендаций присутствует уже более взвешенная позиция. Так, по мнению европейских экспертов, целесообразно рекомендовать снижение САД и ДАД до значений в пределах 130–139/80–85 мм рт.ст. или как можно ближе к низким значениям в диапазоне у всех пациентов с АГ. В российских рекомендациях («Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 4-й пересмотр 2010 г) впервые обосновывается применение этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости антигипертензивной терапии, определены допустимые значения нижней границы АД при проведении антигипертензивной терапии (110–115/70–75 мм рт.ст.) [1, 2].

В недавно опубликованной статье Johannes A. N. Dorresteijn et al. также анализируется феномен J-кривой у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены больные, име-

ющие манифестное сердечно-сосудистое заболевание (ИБС – 47%, цереброваскулярная болезнь – 20%, атеросклероз сосудов нижних конечностей – 13%, сочетанная патология – 20%). В течение пяти лет эксперты анализировали новые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Была продемонстрирована взаимосвязь между исходным уровнем САД, ДАД, пульсового АД и сердечно-сосудистыми событиями в виде J-кривой, с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий при АД выше и ниже 143/82 мм рт. ст. Подобная же нелинейная зависимость была обнаружена для ДАД и всех случаев смертности. В соответствии с результатами этого исследования, повышенное АД не было ассоциировано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с установленным диагнозом ИБС, старше 65 лет и имеющих пульсовое АД более 60 мм рт.ст. Таким образом, был сделан вывод, что АД выше и ниже 143/82 мм рт.ст. является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у больных с манифестной сердечно-сосудистой патологией. Среди предположительных механизмов феномена J-кривой обсуждаются следующие: снижение АД может приводить к повреждению тканевой перфузии, особенно у пациентов с атеросклеротическим повреждением сосудов; низкое АД во время диастолы может также уменьшать коронарную перфузию с риском миокардиальной ишемии. Это предположение подтверждается тем фактом, что снижение ДАД более тесно связано с увеличением риска смертности и сердечно-сосудистых событий, чем снижение САД [11] (рис. 5, 6).

Вывод из вышеизложенного очевиден – необходим переход от однозначно агрессивной тактики антигипертензивной терапии с ранним использованием комбинированных схем и жесткими целевыми цифрами АД к взвешенному, дифференцированному подходу с максимальной индивидуализацией схем терапии.

В настоящее время в клиническую практику вошли и заняли лидирующие позиции высокоэффективные антигипертензивные препараты, уже имеющие бесспорную и солидную доказательную базу. Использование в качестве стартовой и последующей монотерапии этими препаратами-лидерами (индапамид, периндоприл) является однозначно эффективным и перспективным.

Тиазидные диуретики. В соответствии с современными рекомендациями по ведению АГ (JNC7, ВНОК 2010, ESH/ESC 2009) тиазидные диуретики (ТД) следует использовать как средства инициальной терапии АГ. Ведущее место ТД в антигипертензивной терапии является предметом постоянных дискуссий. Однако также ни у кого не вызывает сомнений способность ТД уменьшать риск всех сердечно-сосудистых осложнений. ТД имеют отличную доказательную базу по влиянию на «жесткие» конечные точки (сердечно-сосуди-

Группы больных	Целевое АД
Общая популяция больных с АГ	< 140/90 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия < 1 г/сут	< 130/85 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия > 1 г/сут	< 120/75 мм рт. ст.
АГ + ХПН	< 120/75 мм рт. ст.

Рис. 3. Целевые уровни АД (ДАГ I, 2000).

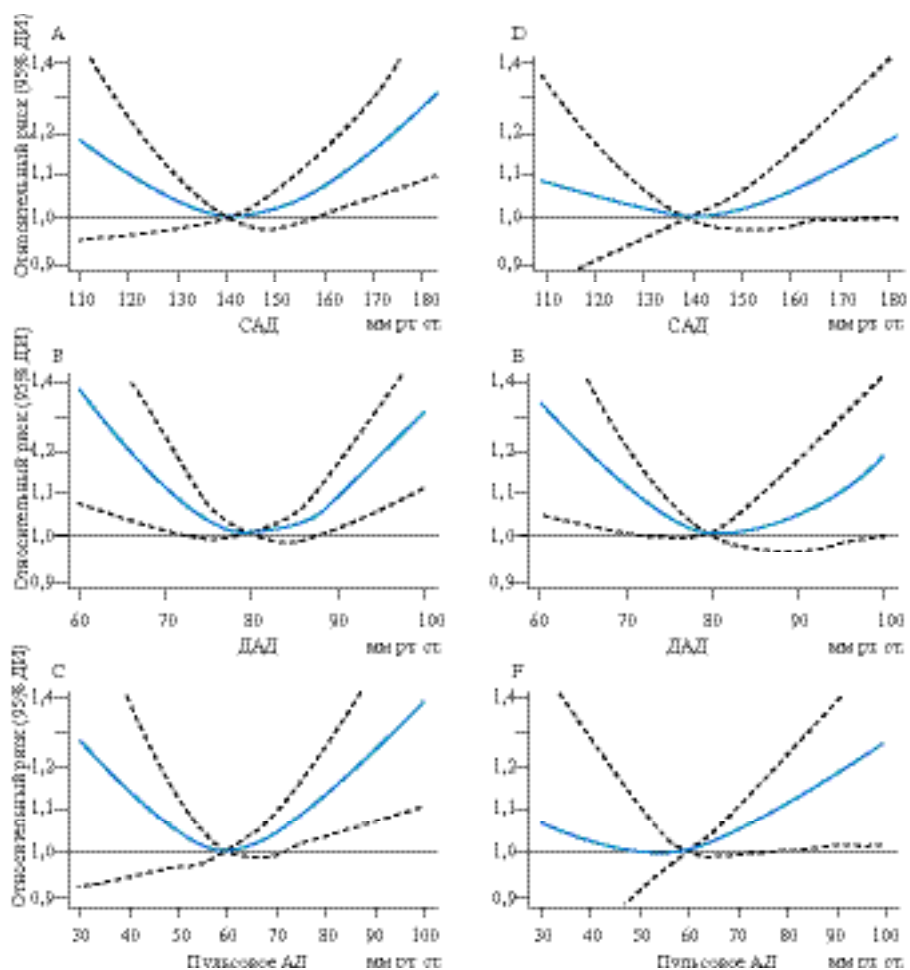
ESH	Целевое АД, мм рт. ст.	
ESC	<140/<90	<130/<80
2003 г	Все больные АГ	Сахарный диабет Хроническая нефропатия
2007 г	Все больные АГ	Сахарный диабет Высокий / очень высокий риск, в т.ч. с сопутствующими клиническими состояниями Инсульт Инфаркт миокарда Почечная дисфункция Протеинурия
2009 г	Все больные АГ – 130-139/80-85 мм рт. ст. Не менее 120/75 мм рт. ст., особенно у больных с прогрессирующим атеросклеротическим поражением сосудов	

Рис. 4. Смена представлений европейских экспертов по АГ.

стые события, смертность), которая продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях (SHER, MRCII, STOP-2, INSIGHT, NORDIL, ALLHAT). Недостаточно данных относительно органопротективных эффектов ТД. По кардиопротективным эффектам (регресс гипертрофии ЛЖ), вазопротективным эффектам (улучшение эластических свойств сосудистой стенки) ТД уступают представителям других классов, в частности ИАПФ и антагонистам кальция. Метаанализ Wright G.M., Musini V.M. (2009 г) показал, что благоприятное влияние диуретиков на «жесткие» конечные точки проявляется в малых, а не в высоких дозах [12].

Клинические ситуации в пользу выбора ТД остаются практически неизменными: недостаточность кровообращения, пожилой возраст, систолическая АГ, АГ у афроамериканцев. Однако список относительных противопоказаний увеличивается. В результате накопления научной и клинической информации о неблагоприятных метаболических эффектах этого класса препаратов в качестве относительных противопоказаний к их назначению включены нарушения обмена углеводов и метаболический синдром (МС). Именно со способностью антигипертензивных препаратов влиять на метаболический статус связаны современные изменения в списке показаний и противопоказаний к назначению ТД (рис. 7).

Однако при обсуждении эффектов диуретиков нельзя говорить о «классспецифических» эффектах в приложении к антигипертензивной эффективности, органопротективным воздействиям, влиянию на мета-



Johannes A.N. Dorresteijn, Yolanta van der Graff, Wilko Spiering et al. Hypertension 2012;59:14-21.

Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем АД и случаями сосудистых событий и общей смертностью. Скорректированные относительные риски для: А, D, С – сосудистые события; D, E, F – общая смертность. Пунктирными линиями обозначены верхние и нижние 95% ДИ.

ВОЗ/МОАГ 1999	ЕОК/ЕОАК 2003	ЕОК/ЕОАК 2007
<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Возможные показания (диабет) 	<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Афроамериканцы 	<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Афроамериканцы

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ВОЗ/МОАГ 1999	ЕОК/ЕОАК 2003	ЕОК/ЕОАК 2007
<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Дислипидемия • Мужчины, ведущие активную половую жизнь 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Нарушенная толерантность к глюкозе • Дислипидемия • Беременность

Рис. 7. Клинические ситуации в пользу выбора тиазидных диуретиков.

болические параметры. Диуретики достаточно разнообразная группа препаратов, среди которой особняком стоит Арифон ретард, положительные эффекты и преимущества которого требуют отдельного обсуждения.

По антигипертензивной эффективности Арифон ретард превосходит гидрохлортиазид (ГХТ) в дозах

25–50 мг, как показано в многочисленных исследованиях и метаанализе Vague J.P. et al. (2007). Важной отличительной особенностью Арифона ретард является также и максимальная длительность действия в сравнении с другими тиазидами. Гипотензивная эффективность ГХТ составляет 8–12 часов, хлорталидона – 24 часа, а Арифона ретард – 32 часа [13].

В сравнении с другими представителями этого класса Арифон ретард демонстрирует явные преимущества по воздействию на «суррогатные» конечные точки (состояние органов-мишеней). Так, в исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamid versus Enalapril) у больных АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (ЭхоКГ-критерии) двойным слепым методом сравнивали эффективность Арифона ретард 1,5 мг и эналаприла 20 мг, продолжительность терапии составила 12 месяцев. При сопоставимом гипотензивном эффекте Арифон ретард 1,5 мг приводил к достоверно более выраженному уменьшению ГЛЖ – снижению массы миокарда ЛЖ ($p < 0,001$), в группе эналаприла подобных результатов получено не было. Эффективность снижения ГЛЖ Арифоном ретард 1,5 мг не зави-

села от типа геометрии левого желудочка (ЛЖ) (концентрический или эксцентрический) [14].

В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type II diabetic antihypertensives with microalbuminuria) у больных с АГ и СД типа 2 (Т2 СД) сравнивалось влияние Арифона ретард 1,5 мг и эналаприла на микроальбуминурию (МАУ) в течение 12 месяцев терапии. Различий в антигипертензивной эффективности и нефропротективном воздействии не было. Показана способность ТД индапамида существенно уменьшать МАУ у больных АГ с Т2 СД. По антипротеинурическому эффекту Арифон ретард не уступал представителю эталонного нефропротективного класса ИАПФ – эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89–1,31) [15].

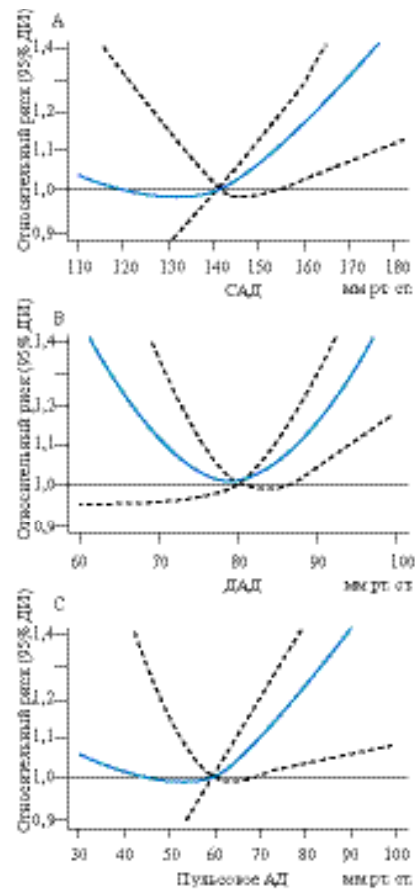
В другом сравнительном исследовании ГХТ и Арифона ретард 1,5 мг показано очевидное преимущество последнего в регрессе поражения органов-мишеней (скорость распространения пульсовой волны, МАУ) [15].

Влияние на метаболические параметры. Более широкое применение ТД в качестве монотерапии ограничено следующими отрицательными метаболическими эффектами этого класса препаратов:

- снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией;
- повышение гликемии;
- неблагоприятное влияние на липидный профиль (повышение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности);
- нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия);
- усугубление течения СД на фоне гипокалиемии.

Кроме того доказано, что ТД имеют негативные метаболические эффекты в виде увеличения новых случаев СД у предрасположенных пациентов с МС и нарушенной толерантностью к глюкозе. Во многих многоцентровых проспективных исследованиях отмечалась высокая частота развития СД у больных АГ при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в исследовании INSIGHT у 5,6% больных на терапии диуретиками развился Т2 СД (в группе нифедипина GITS – 4,3%); подагра на фоне терапии диуретиками также регистрировалась чаще (2,1%) в сравнении с антагонистом кальция (1,3%). В исследовании CAPPP СД в группе больных, получавших ТД, регистрировался на 21% чаще в сравнении с больными на терапии каптоприлом [17]. Диабетогенное действие ТД было подтверждено в следующих исследованиях – ALPINE, ASCOT, ALLHAT, PHYLLIS, MEDICA и в др.

В обзорной статье Orie and Scall анализировались метаболические и особенно диабетогенные эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. «Старые» (ТД, бета-адреноблокаторы) и «новые» (ИАПФ, антагонисты рецепторов АП, антагонисты кальция) препараты сравнивались посредством прове-



Johannes A.N. Dorresteijn, Yolanta van der Graaf, Wilko Spiering et al. Hypertension 2012;59:14-21.

Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем АД и случаями инсульта. Синяя линия – скорректированные относительные риски, пунктирные линии – верхние и нижние 95% ДИ.

дения мета-анализа, включающего семь крупных многоцентровых исследований (58010 пациентов). ИАПФ и блокаторы AT_1 -рецепторов редуцировали количество новых случаев диабета на 20%, антагонисты кальция – на 16%. При сравнении «старые» антигипертензивные препараты значительно увеличивали количество новых случаев СД [18].

До настоящего времени не ясно, имеет ли препарат-индуцированный СД такой же негативный сердечно-сосудистый прогноз как спонтанный Т2 СД. Некоторые авторы придают особое значение исследованиям, показывающим, что у пациентов с новыми случаями СД не увеличивается количество сердечно-сосудистых исходов во время исследования и в течение нескольких лет после [19, 20]. Другие исследователи приводят противоположные аргументы [21, 22]. Здесь необходим комментарий – конечно, такое «активное» выявление СД в самом дебюте приводит к формированию группы пациентов с относительно лучшим прогнозом, по сравнению с больными с диагностированием СД в рутинной клинической практике, когда между реальным



Рис. 8. Диуретики: механизм диабетогенного действия.

дебютом диабета и постановкой диагноза проходит несколько лет, в течение которых и происходит усугубление сердечно-сосудистого риска.

На сегодняшний день остаются открытыми вопросы оптимизации фармакотерапии у пациентов с МС. При подборе лекарственных препаратов следует учитывать метаболические эффекты применяемых вмешательств: влияние на липидный спектр, инсулинорезистентность, уровень глюкозы, висцеральное ожирение.

В рекомендациях по ведению АГ (ESH/ECH 2007, ВНОК 2010 г) в качестве препаратов выбора для коррекции АГ у больных с МС позиционируются средства, блокирующие РААС (ИАПФ, антагонисты AT_1 -рецепторов) и антагонисты кальция из-за наличия выраженных плейотропных метаболических, антиоксидантных и эндотелий-регулирующих свойств [2, 3].

Использование ТД в качестве препаратов первой линии терапии не рекомендуется у пациентов МС. С другой стороны, у пациентов с МС диуретики являются средством патогенетической терапии ввиду имеющейся задержки натрия и гиперволемии под действием гиперинсулинемии. Использование препаратов с минимальным гипокалиемическим эффектом ослабляет негативное воздействие на инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе. Поддержание калия, как было показано, может предупреждать снижение толерантности к глюкозе, индуцированное тиазидами. В обзоре Zillich Alan J. et al. проанализированы результаты 59 исследований с использованием ТД. Получены данные о наличии выраженной зависимости между гипокалиемией, индуцированной препаратами, и степенью повышения глюкозы крови ($r=-0,54$; $p<0,001$). На фоне профилактического приема препаратов калия степень снижения калия и повышения уровня глюкозы была значительно ниже [23]. Арифон ретард, как показано в многочисленных исследованиях, при большей антигипертензивной активности значительно меньше снижает уровень калия в сравнении с другими представителями класса ТД. Так, в российском исследовании МИНОТАВР не было повышения уровня глюкозы у пациентов с МС на фоне терапии Арифоном ретард, также не отмечено развития гипокалиемии [24]. Положительные данные о влиянии Арифона ретард на метаболические показатели получены и в исследовании I. Fusgen et al. В группе пожилых пациентов с коморбидной патологией при переводе с другой антигипертензивной терапии на Арифон ретард снижался

уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и показателей липидного спектра.

Таким образом, ТД Арифон ретард, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, в меньшей степени влияет на уровень калия и, как следствие, на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора в данной клинической группе (рис. 8).

Однако с позиций доказательной медицины, помимо антигипертензивной эффективности и способности влиять на «суррогатные» конечные точки (поражение органов-мишеней), нас, прежде всего, интересует воздействие препаратов на сердечно-сосудистые события и прогноз. Результаты исследования PATS и исследования HUYVET убедительно продемонстрировали влияние Арифона ретард на «жесткие» конечные точки. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) снижение АД на 5/2 мм рт.ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта (ОР 0,71; $p<0,001$). Результаты этого исследования послужили основанием для рекомендации к применению ТД для вторичной профилактики инсульта. Интересно сравнение результатов исследований HUYVET (Арифон ретард) и HUYVET pilot (бендрофлуметиазид), в которых при одинаковых критериях включения (АГ у больных старше 80 лет) получены совершенно различные данные. Терапия, основанная на Арифоне ретард, привела к снижению сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности. На фоне терапии другим ТД на каждый случай предупрежденного нефатального инсульта приходился один случай смерти по другим причинам [26].

Возвращаясь к теме ренессанса монотерапии АГ, необходимо сделать несколько ремарок. Когда мы используем рафинированные группы пациентов (модели для клинических исследований без значимой сопутствующей патологии), по большому счету, неважно количество используемых антигипертензивных препаратов. В реальной клинической практике у пациентов с коморбидной патологией, имеющих несколько заболеваний различных органов и систем, требующих медикаментозной коррекции, полипрагмазия становится осязаемой проблемой со всем шлейфом непредсказуемых лекарственных взаимодействий. Рассмотрим обычную клиническую ситуацию: у пациента с коморбидной патологией, имеющего АГ, ИБС, нарушения ритма, Т2 СД – количество применяемых лекарственных препаратов в среднем составляет 6–8. Именно в этой ситуации сокращение лекарственной «нагрузки» особенно актуально и желание назначить эффективную монотерапию АГ особенно велико.

В реальной клинической практике не так редка ситуация, когда врач-интернист начинает хаотично менять антигипертензивные препараты, якобы из-за их неэффективности, быстро переходить с монотерапии на двух- и даже трехкомпонентные схемы, элементарно не дожидаясь срока, необходимого для реализации терапевтического эффекта препарата, зачастую с исходом в гипотонию и снижением приверженности пациентов к лечению. Отсюда рождаются мифы о трудно контролируемой АГ и неэффективности монотерапии. Врач, в ситуации неэффективности какого-либо антигипертен-

зивного препарата, назначенного в начальной дозе, чаще всего не увеличивает дозу последнего, а меняет препарат или инициирует комбинированную терапию. Итак, назначая монотерапию пациенту с АГ, необходимо придерживаться следующих несложных правил:

- назначать, когда требуется снижение АД менее, чем на САД 20/ДАД 10 мм рт.ст.;
- избегать хаотичной смены препаратов и комбинирования до реализации терапевтического эффекта;
- использовать эффективные оригинальные антигипертензивные препараты.

Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertension* 2009;27: 2121–58.
2. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Guidelines. Russian Society of Arterial Hypertension/Russian Scientific Society of Cardiology. Systemic hypertension 2010;3:5–27. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии 2010;3:5–27).
3. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J. Hypertens.* 2007;25:1105–87.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention 2008;7 (6): attachment 2. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): приложение 2).
5. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–37.
6. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1174–83.
7. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A., Kolloch R., Benetos A., Pepine C.J. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 884–93.
8. Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1360–1369.
9. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C., Zuckerman A.L., DeMicco D., Kostis J.B., LaRosa J.C., Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: A217.
10. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360: 1903–13.
11. Johannes A.N., Dorresteyn, Yolanta van der Graff, Wilko Spiering et al. Relation Between Blood Pressure and Vascular Events and Mortality in Patients With Manifest Vascular Disease (J-Curve Revisited). *Hypertension* 2012;59:14–21.
12. Wright G.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library.* 2009; CD001841: e1-e59.
13. Baguet J.P., Robitail S., Boyer I. et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovascular Drugs* 2005; 5:131–40.
14. Gosse P, Sheridan DJ, 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 Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
15. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
16. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 9Fabstract Supplement:612
17. Mancia G. et al. Outcomes with nifedipine GITS of co-amilofide in hypertensive diabetes and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431–6.
18. Opie L.H. et al. Old antihypertensives and new diabetics. *J Hypertens* 2004;22: 1453–8.
19. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117:2691–704.
20. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29–35.
21. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117:2706–15
22. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, ShawJE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116:151–7.
23. Zillich Alan J., Carg Jay, Basu Sanjib et al. Niazide Diuretics, Potassium and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006;48:219–24.
24. Chazova I.E., Mychka V.B. Final results program MINOTAVR (patients with Metabolic syndrom – efficacy and tolerability of Indapamid retard therapy of arterial hypertension). *Consilium medicum* 2006;8:11–15. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард СВ лечения артериальной гипертензии. *Consilium medicum* 2006;8:11–15).
25. Fusgen I. Use of Indapamid SR in elderly patient in general practice: Results of perspective study of 3.034 elderly multimorbid patient. *Eur G Ger* 2001;3:165–216.
26. Bescett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al., the Hyvet Study group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.

Renaissance of arterial hypertension monotherapy – the position of thiazide diuretics

Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Grineva Z.O., Shchikota A.M.

The importance of the optimal choice of antihypertensive treatment strategy is currently widely recognised. The evidence obtained over the last five years justifies the revision of the traditional approach towards the tactics of mono- and combination antihypertensive therapy. It is essential to ensure that the patient-centred tactics of mono- and combination therapy choice is based on the detailed analysis of the clinical status.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 105-111

Key words: arterial hypertension, therapy.

Moscow State Medico-Stomatological University, Department of Therapy and Family Medicine, Moscow, Russia.