

Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов

Недогода С. В.

Проведен обзор эффективности и безопасности применения диуретиков при артериальной гипертензии с позиции современных клинических рекомендаций, а также рассмотрены обновленные данные метаанализов эффективности и метаболических эффектов диуретической терапии различными представителями класса. Показано, что в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного диуретика при лечении артериальной гипертензии с учетом влияния на конечные точки и метаболических эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, индапамид, хлорталидон, гидрохлортиазид.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 01.02.2021

Рецензия получена 06.02.2021

Принята к публикации 27.02.2021



Для цитирования: Недогода С. В. Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4327. doi:10.15829/1560-4071-2021-4327

Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses

Nedogoda S. V.

A review of the efficacy and safety of diuretics in hypertension was carried out from the standpoint of current clinical guidelines. Also, updated data from meta-analyses of the efficacy and metabolic effects of diuretic therapy were reviewed. Currently, a more differentiated approach to the appointment of a specific diuretic as part of antihypertensive therapy, taking into account the effect on endpoints and metabolic effects, seems relevant.

Keywords: hypertension, diuretics, indapamide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide.

Relationships and Activities: none.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Corresponding author: nedogodasv@mail.ru

Received: 01.02.2021 **Revision Received:** 06.02.2021 **Accepted:** 27.02.2021

For citation: Nedogoda S. V. Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4327. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4327

Прежде всего, необходимо ответить на главный вопрос: почему сегодня, в 2021г, приходится вновь обсуждать тему применения диуретиков при артериальной гипертензии (АГ). Казалось бы, после принятия и опубликования в 2020г клинических рекомендаций Минздрава России “Артериальная гипертензия у взрослых”, разработанных Российским кардиологическим обществом [1], спорных моментов в отношении этого класса антигипертензивных препаратов не осталось. Однако как сами эти рекомендации [1], так и позднее выпущенные международные рекомендации [2] акцентировали ряд вопросов, до этого находившихся в тени. К этому приходится добавить не всегда корректную трактовку результатов метаанализов [3] по влиянию диуретиков

на сердечно-сосудистый риск и смертность. Кроме этого, в уже упомянутых клинических рекомендациях Минздрава России [1] определение уровня мочевиной кислоты стало обязательным лабораторным исследованием у всех пациентов с АГ, что повысит количество лиц с бессимптомной гиперурикемией и, следовательно, необходимо определиться с тактикой применения диуретиков в этой клинической ситуации. Поэтому имеет смысл остановиться на наиболее важных обсуждаемых проблемах.

Позиции диуретиков в рекомендациях

Рекомендации 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [2] отдают предпочтение использованию фиксированных

комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антагонистами кальция, оставляя для назначения диуретиков в комбинации пациентов очень пожилого возраста (старше 80 лет), или перенесших инсульт, или имеющих сердечную недостаточность (СН) или непереносимость антагонистов кальция. При этом рекомендации прямо указывают на то, что “использование тиазидных диуретиков возможно только тогда, когда невозможно назначение тиазидоподобных диуретиков”. Это положение проистекает из концепции “идеальной лекарственной терапии”, озвученной в этих рекомендациях. Согласно ей должны быть выполнены следующие требования:

— лечение должно иметь доказательную базу по профилактике заболеваемости и смертности;

— однократный прием лекарств должен обеспечивать 24-часовой контроль артериального давления (АД);

— лечение должно быть доступным и экономически приемлемым по сравнению с другими вариантами терапии;

— лечение должно хорошо переноситься;

— лечение должно иметь доказанные преимущества в популяции, в которой оно применяется.

При лечении резистентной АГ необходима терапия, основанная на диуретике (максимально переносимые дозы и оптимальный выбор диуретика). Целесообразно использовать тиазидоподобные диуретики вместо тиазидных диуретиков.

В рекомендациях NICE (Великобритания) [4] СН и непереносимость антагонистов кальция расцениваются как клинические ситуации, при кото-

Таблица 1

Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на конечные точки при лечении АГ по данным клинических исследований

| РКИ | Сравнение | СС события RR (95% ДИ) | ИБС RR (95% ДИ) | ОНМК RR (95% ДИ) | ХСН RR (95% ДИ) | СС смертность RR (95% ДИ) | Общая смертность RR (95% ДИ) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Olde Engberink, et al., 2015 [13] | | | | | | | |
| Тиазидоподобные ^b | Плацебо | 0,67 [0,60-0,75] ^a | – | 0,68 [0,57-0,80] ^a | 0,47 [0,36-0,61] ^a | – | 0,84 [0,74-0,96] ^a |
| Тиазидные ^b | Плацебо | 0,67 [0,56-0,81] ^a | – | 0,52 [0,38-0,69] ^a | 0,36 [0,16-0,84] ^a | – | 0,86 [0,75-1,00] |
| Тиазидоподобные ^b | Плацебо | 0,88 [0,79-0,98] ^a | – | – | 0,71 [0,57-0,89] ^a | – | – |
| Тиазидные ^b | Плацебо | 1,00 [0,91-1,09] | – | – | 0,90 [0,68-1,21] | – | – |
| Chen et al., 2015 [14] ^c | | | | | | | |
| Тиазидоподобные ^d | Активная терапия + Плацебо | 0,78 [0,68-0,90] ^a | 0,98 [0,91-1,05] | 0,82 [0,70-0,96] ^a | 0,57 [0,41-0,76] ^a | – | – |
| Тиазидные ^d | Активная терапия + Плацебо | 0,92 [0,79-1,07] | 0,96 [0,78-1,19] | 1,03 [0,67-1,56] | 0,71 [0,44-1,15] | – | – |
| Thomopoulos, et al., 2015 [15] | | | | | | | |
| Хлорталидон | Активная терапия + Плацебо | – | 0,69 [0,49-0,97] ^a | 0,63 [0,50-0,80] ^a | 0,48 [0,35-0,67] ^a | 0,80 [0,61-1,04] | 0,89 [0,75-1,06] |
| Индапамид | Активная терапия + Плацебо | – | 1,02 [0,63-1,65] | 0,73 [0,61-0,87] ^a | – | 0,83 [0,69-1,01] | 0,86 [0,75-0,99] ^a |
| Тиазидные ^e | Активная терапия + Плацебо | – | 0,80 [0,56-1,15] | 0,59 [0,41-0,85] ^a | 0,81 [0,45-1,46] | 0,79 [0,65-0,95] ^a | 0,92 [0,81-1,05] |
| United Kingdom National Clinical Guideline Centre [4] | | | | | | | |
| Бендрофлуметиазид | Плацебо | 0,78 [0,65-0,94] ^a | 1,00 [0,80-1,25] | 0,44 [0,30-0,63] ^a | – | – | 1,00 [0,81-1,24] |
| Хлорталидон | Плацебо | 4,31 [0,27-68,84] | 2,0 [0,86-4,67] | 0,63 [0,49-0,80] ^a | – | – | 0,87 [0,73-1,04] |
| Индапамид | Плацебо | 0,77 [0,64-0,93] ^a | 0,53 [0,36-0,77] ^a | 0,72 [0,61-0,87] ^a | – | – | 0,85 [0,74-0,99] ^a |
| Psaty B, et al. 2004 [16] | | | | | | | |
| Тиазидные | Плацебо | 0,76 [0,66-0,87] | 0,72 [0,54-0,95] | 0,71 [0,60-0,85] | – | 0,79 [0,65-0,94] | 0,91 [0,79-1,03] |
| Хлорталидон | Плацебо | 0,70 [0,61-0,80] | 0,74 [0,58-0,95] | 0,64 [0,51-0,80] | 0,53 [0,39-0,73] | 0,80 [0,61-1,04] | 0,89 [0,75-1,06] |
| Michael P. Dorsch, et al., 2011 [17] | | | | | | | |
| Тиазидные | Активная терапия | – | 0,71 [0,57-0,88] | 0,73 [0,32-1,67] | 0,25 [0,06-1,04] | 0,38 [0,17-0,84] | – |
| Хлорталидон | Активная терапия | – | 0,52 [0,40-0,67] | 0,55 [0,21-1,43] | 0,28 [0,03-2,87] | 0,33 [0,13-0,82] | – |

Примечание: ^a — достоверно при сравнении; ^b — тиазидоподобные диуретики — хлорталидон и индапамид; тиазидные диуретики хлортиазид, гидрохлортиазид, трихлорметиазид, бендрофлуметиазид, бендрофлуазид; ^c — без стандартизации по АД; ^d — тиазидоподобные диуретики — хлорталидон, индапамид, металазон; тиазидные диуретики хлортиазид, гидрохлортиазид, трихлорметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид; ^e — RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СС — сердечно-сосудистый, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

рых в комбинации предпочтительно назначение диуретиков. При этом рекомендуется начинать диуретическую терапию с назначения тиазидоподобных диуретиков, равно как и при ее коррекции отдавать предпочтение также тиазидоподобным диуретикам. У лиц, которым ранее назначен бендрофлуметиазид или гидрохлортиазид и достигнут хороший контроль АД, рекомендовано продолжать терапию этими препаратами.

В канадских рекомендациях [5] в качестве начальной терапии наравне с другими четырьмя основными классами антигипертензивных препаратов и фиксированной комбинации могут быть назначены диуретики, но предпочтение должно быть отдано длительно действующим тиазидоподобным диуретикам индапамиду и хлорталидону по сравнению с короткодействующим гидрохлортиазидом.

Таким образом, анализ последних рекомендаций по лечению АГ однозначно констатирует преимущества тиазидоподобных диуретиков (индапамид и хлорталидон) над классическими тиазидами (в частности, над гидрохлортиазидом).

Метаанализы применения диуретиков при АГ

Данные различных исследований, использованные в метаанализах (за основу взята публикация Burnier M, et al. (2019) [3] по применению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при АГ), представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, тиазидоподобные диуретики вообще и хлорталидон, в частности, имеют некоторые преимущества по влиянию на конечные точки (в т.ч. инсульт, СН, сердечно-сосудистую смертность). Во многом эти данные предопределили предпочтительное использование тиазидоподобных диуретиков в соответствии с последними клиническими рекомендациями [1, 2, 4, 5].

Однако отдельного обсуждения требуют две конечные точки по хлорталидону, приведенные в анализе United Kingdom National Clinical Guideline Centre [4]: повышение риска сердечно-сосудистых событий (относительный риск (RR) 4,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,27-68,84) и ишемической болезни сердца (ИБС) (RR 2,0; 95% ДИ 0,86-4,67). Прежде всего, необходимо отметить, что при этом не наблюдалось повышения риска общей смертности (RR 0,87; 95% ДИ 0,73-1,04), и сами указанные негативные изменения не были статистически достоверными. Здесь следует обратить внимание на выраженные отличия ДИ повышения риска сердечно-сосудистых событий и ИБС в сравнении с другими его значениями как для хлорталидона, так и других диуретиков. С позиций математической статистики “доверительный интервал — это интервал, в пределах которого с заданной вероятностью лежат выборочные оценки статистических характе-

ристик генеральной совокупности”. Значительный ДИ указывает на неточное отражение средней по совокупности. Причиной этого может быть недостаточный объем выборки, ее неоднородность, наличие в ней аномалий и т.д., то есть чем шире ДИ, тем менее надежна выборочная оценка.

Еще одной интересной, но важной деталью, повлиявшей на столь необычные результаты, стало использование в анализе результатов исследования VA-NHLBI FEASIBILITY TRIAL [6]. В соответствии с его дизайном пациентам с диастолическим АД 85-105 мм рт.ст. по ступенчатой схеме лечения АГ, принятой в то время (1978г), назначался хлорталидон 50 мг, затем хлорталидон 100 мг и, наконец, хлорталидон 100 мг плюс резерпин 0,25 мг.

Очень важно, что сами авторы метаанализа, Burnier M, et al. (2019) [3] констатируют, что “данные исследований с хлорталидоном, но не с индапамидом, показали статистически значимую разницу в снижении развития ИБС (RR 0,69; 95% ДИ 0,49-0,97). Индапамид статистически значимо снижал общую смертность (RR 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99). Оба препарата влияли на частоту развития инсульта и комбинированную точку (инсульт и ИБС)”.

В общем, в долгосрочной перспективе соотношение риск/польза для тиазидов менее благоприятно, чем для тиазидоподобных диуретиков. Подавляющее большинство данных, описывающих гидрохлортиазид и его потенциальные метаболические эффекты, уводит нас от понимания роли диуретиков в качестве терапевтической опции. Когда тиазидоподобные диуретики назначаются в виде монотерапии пациентам, для которых важен объем циркулирующей крови, соотношение риск/польза сдвигается в сторону терапии диуретиками. У таких пациентов преимущества волеического контроля, снижения АД и долгосрочного улучшения прогноза в отношении заболеваемости и смертности превышают риск возникновения побочных эффектов. Глядя в будущее, т.к. большинство руководств рекомендуют комбинированную терапию, сравнение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков следует делать в контексте комбинаций с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Необходимо больше исследований и фиксированных комбинаций с тиазидоподобными диуретиками.

Метаболическая безопасность диуретиков

Вопрос о метаболической безопасности диуретиков при лечении АГ вновь был актуализирован после публикации результатов когортного наблюдательного исследования Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) [7], которое продемонстрировало, что прием хлорталидона сопровождался повышением риска развития гипонатриемии (RR 2,72; 95% ДИ 2,38-3,12), гипонатри-

емии (RR 1,31; 95% ДИ 1,16-1,47), острой почечной недостаточности (RR 1,37; 95% ДИ 1,15-1,63), хронической болезни почек (RR 1,24; 95% ДИ 1,09-1,42) и сахарного диабета 2 типа (RR 1,21; 95% ДИ 1,12-1,30), но при этом снижался риск возникновения ожирения (RR 0,73; 95% ДИ 0,61-0,86). Различий по влиянию на конечные точки (инфаркт, инсульт, СН) выявлено не было. Интересно, что при обсуждении полученных результатов авторы сами указывают, что они существенно отличаются от полученных ранее [8-10]. Необходимо отметить, что метаболические эффекты диуретиков имеют дозозависимый характер. Наиболее детально это было проанализировано в систематизированном Кохрановском обзоре [11]. Основываясь на его данных, мы рассчитали изменение показателей метаболизма на каждый 1 мм рт.ст. снижения систолического АД при приеме 12,5 мг гидрохлортиазида и хлорталидона, 2,5 мг индапамида и получили снижение уровня калия на 0,033 ммоль/л для гидрохлортиазида, хлорталидона и индапамида; повышение уровня глюкозы на 0,028 ммоль/л на хлорталидоне, 0,015 ммоль/л на гидрохлортиазида и 0,013 ммоль/л на индапамиде; повышение уровня мочевой кислоты на 5,35 мкмоль/л на хлорталидоне,

4,76 мкмоль/л на гидрохлортиазида и 4,21 мкмоль/л на индапамиде. Очевидно, что различия минимальны. Если принять 4,0 ммоль/л в качестве уровня калия, ниже которого снижение не желательно, то при исходном уровне калия не ниже 4,4 ммоль/л назначение любого из диуретиков представляется метаболически безопасным. В соответствии с последними европейскими рекомендациями [12] целевой уровень мочевой кислоты при лечении бессимптомной гиперурикемии должен быть <357 ммоль/л. Используя тот же подход, что и при оценке безопасного уровня калия при назначении диуретиков, таким уровнем для мочевой кислоты является уровень <290 мкмоль/л.

Анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного диуретика при лечении АГ с учетом их метаболических эффектов и влияния на конечные точки.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. KR62. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. 2020. Assessed 21.01.2021. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62>. (In Russ.) КР 62. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020г. Ссылка активна 21.01.2021г. Доступно по адресу: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/62>.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
3. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-86. doi:10.1097/HJH.0000000000002088.
4. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract*. 2020;70(691):90-1. doi:10.3399/bjgp20X708053. Erratum in: *Br J Gen Pract*. 2020;70(692):111.
5. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
6. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;304:267-92. doi:10.1111/j.1749-6632.1978.tb25604.x.
7. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):542-51. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7454.
8. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352-8. doi:10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
9. Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229.e1-1229.e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
10. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):440-6. doi:10.1038/ajh.2010.1.
11. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD003824. doi:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
12. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(2):93-100. doi:10.1016/j.dsx.2020.01.007.
13. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
14. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1453-63. doi:10.1093/ajh/hpv050.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs: overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
16. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA*. 2004;292(1):43-4. doi:10.1001/jama.292.1.43-c.
17. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57(4):689-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505.