

Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз

И.Е.Чазова[✉], Т.В.Мартынюк

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В современной терапии артериальной гипертензии (АГ) тиазидные диуретики наряду с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина рассматриваются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии в виде моно- или комбинированной терапии. Пять указанных классов препаратов обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью и доказанным влиянием на прогноз в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Наибольшее распространение в широкой клинической практике для лечения больных АГ получили тиазидные (тиазидоподобные) диуретики. Наиболее мощной доказательной базой среди диуретиков в отношении влияния на прогноз имеет хлорталидон (ХТД). В статье представлены данные рандомизированных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований ХТД и гидрохлоротиазида при АГ. Показано, что диуретики являются наиболее оправданным компонентом комбинированной терапии. Применение новой фиксированной комбинации ХТД в сочетании с азилсартаном медоксомилом в нашей стране позволит улучшить возможности эффективного лечения этой категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, хлорталидон, гидрохлоротиазид, азилсартан, монотерапия, комбинированная терапия.

[✉]chazova@hotmail.com

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 6–10.

Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast

I.E.Chazova[✉], T.V.Martyniuk

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

In the modern therapy of arterial hypertension (AH) along with thiazide diuretics β -blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are considered for initial and maintenance of antihypertensive therapy in the form of mono- or combination therapy. Five of these classes of drugs have comparable antihypertensive effectiveness and proven impact on prognosis in accordance with the results of randomized controlled clinical trials. The most widely used in clinical practice for the treatment of patients with AH received thiazide diuretics. The most powerful evidence base among the diuretics in regards to the effect on prognosis is chlortalidone. The article presents data from a randomized, placebo-controlled and comparative studies chlortalidone and hydrochlorothiazide in AH. It is shown that diuretics are the most effective component of combination therapy. The application of a new fixed combination chlortalidone in combination with azilsartan medoxomil in our country will improve opportunities for effective treatment of this category of patients.

Key words: arterial hypertension, diuretics, chlortalidone, hydrochlorothiazide, azilsartan, monotherapy, combination therapy.

[✉]chazova@hotmail.com

For citation: Chazova I.E., Martyniuk T.V. Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 6–10.

Артериальная гипертензия (АГ) как независимый фактор развития грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности – остается важнейшей медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и за рубежом. Современная антигипертензивная терапия (АГТ) направлена на максимальное снижение риска развития ССО, в том числе фатальных [1]. Эта главная цель лечения АГ реализуется при надежном достижении целевых уровней артериального давления (АД). Согласно зарубежным и российским рекомендациям по лечению АГ в общей популяции пациентов показано снижение АД до уровня менее 140/90 мм рт. ст. [1, 2].

Для начальной и поддерживающей АГТ в виде моно- или комбинированной терапии рекомендуется применение пяти классов антигипертензивных препаратов (АГП) – диуретиков, β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) [2]. Все они обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью с достижением целевого уровня АД у 30–50% больных АГ 1–2-й степени при назначении в режиме монотерапии, а также доказанным влиянием на прогноз в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований [1].

Чаще всего монотерапия представлена ИАПФ (46,4%) и БРА (41,3%), реже всего – диуретиками (11,8%). Вторым препаратом чаще всего назначают диуретики (59,3%), третьим – АК (34,2%)

В российской практике, как показали данные фармакоэпидемиологического исследования по оценке приверженности российских врачей различным классам АГП

Рис. 1. Сравнение частоты назначения различных классов АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (доли, %).

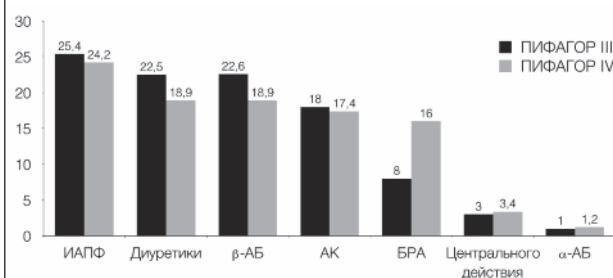
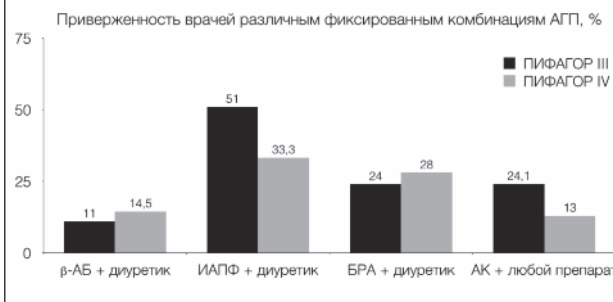


Рис. 2. Сравнение частоты назначения различных фиксированных комбинаций АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (доли, %).



ПИФАГОР IV в 2015 г., частота назначения диуретиков за последние годы несколько снизилась с 22,5% в 2009 г. до 18,9% – в 2015 г. (рис. 1) [3, 4]. Наряду с ИАПФ и β-АБ они остаются в лидирующей тройке АПГ.

Для достижения целевого АД у большинства пациентов требуется применение комбинированной АГТ, включающей использование двух и более препаратов. Среди наиболее часто применяемых фиксированных комбинаций, по данным исследования ПИФАГОР IV, диуретик особенно часто сочетается с β-АБ, ИАПФ или БРА (рис. 2). По данным фармакоэпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, российские врачи часто выбирают режим монотерапии (54%) с выбором ИАПФ (46,4%) или БРА (41,3%), реже всего – диуретика (11,8%) [5]. Двойную или тройную АГТ получают 35 и 11% больных соответственно. При выборе второго препарата чаще всего больным АГ назначаются диуретики (59,3%), а третьего – АК (34,2%).

Диуретики представлены значительным числом препаратов, которые различаются по физико-химическим свойствам, механизмам, силе и продолжительности действия. В широкой клинической практике при АГ наиболее распространение получили тиазидные (тиазидоподобные) диуретики, которые имеют более чем полувековую историю применения для лечения пациентов с АГ. Именно в результате применения диуретиков в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) были получены первые доказательства в пользу необходимости постоянного контроля АД и возможности эффективного снижения риска развития мозговых инсультов, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности. Так, в конце 1960-х годов 5-летнее ветеранское кооперативное исследование с назначением диуретиков в высоких дозах (более 50 мг для гидрохлоротиазида – ГХТ и хлорталидона – ХТД) у больных АГ средних возрастных групп продемонстрировало преимущества в снижении заболеваемости и смертности, особенно в от-

ношении мозговых инсультов и сердечной недостаточности [6]. Вехой в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической АГ явилось исследование SHER. 4736 пациентов в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической АГ были рандомизированы для лечения ХТД 12,5 мг или плацебо с использованием ступенчатой тактики (удвоение дозы ХТД и добавление атенолола при отсутствии снижения систолического АД – САД < 160 мм рт. ст. или на 20 мм рт. ст. и более от исходного). За первые 5 лет наблюдения САД в группе лечения ХТД было на 26 мм рт. ст. меньше, чем в группе плацебо. Лечение низкими дозами ХТД 12,5–25 мг привело к значительному снижению риска развития инсульта и ССО [7]. На фоне назначения диуретика значительно снизилась частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно у больных с ранее перенесенным инфарктом миокарда. В начале 2000-х годов РКИ ALLHAT стало поистине триумфом диуретиков. В 5-летнее исследование были включены более 40 тыс. пациентов в возрасте старше 55 лет с АГ и факторами риска ССО (инфаркт миокарда, инсульт, гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет типа 2, курение, атеросклероз, снижение уровня липопротеинов высокой плотности) [8]. Данное крупномасштабное исследование было спланировано для того, чтобы выявить возможные преимущества более новых АПГ (ИАПФ, длительно действующий дигидропиридиновый АК, α-АБ) по сравнению с тиазидным диуретиком с точки зрения влияния на прогноз. При изучении первичной конечной точки (фатальная ИБС + нефатальный инфаркт миокарда) различий между группами лечения ХТД, амлодипином и лизиноприлом выявлено не было. α-АБ в сравнении с диуретиком вызывал достоверное увеличение числа новых случаев ХСН, что потребовало преждевременного прекращения лечения в этой группе больных [8]. Однако при межгрупповых сравнениях были выявлены важные различия по ряду сердечно-сосу-



МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

АЗИЛСАРТАН ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*

В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3, 4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССЗ**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ

Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон



МОЩНЫЙ СОЮЗ

Информация для специалистов здравоохранения.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Эдарби® Кло. Международное непатентованное или группировочное название: азилсартана медоксомил + хлорталидон. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (пациенты, которым показана комбинированная терапия). Противопоказания: повышенная чувствительность к основным веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; анкириоз; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием азилсартана и калийсберегающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой нарушенной функцией почек; тяжелые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет; нарушения функции печени тяжелой степени; почечная недостаточность тяжелой степени. Способ применения и дозы: препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Основные побочные эффекты: очень часто: повышение концентрации креатинина; гиперкалиемия; гипонатриемия; часто: повышенная утомляемость, головкружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отеки, крапивница, гипотензия, гипонатриемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатининфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью: тяжелая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени легкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гипотиреоз и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; геморрагическая обструкция кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипоталазмия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, период приема препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

*Валсартан, олесартан ** ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению препарата. 2. Cushman WC, et al. Hypertension 2012; 60: 310–318. 3. Sica D, et al. J Clin Hypertens 2011; 13: 467–472. 4. White WB, et al. Hypertension 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch MP, et al. Hypertension 2011; 51: 689–694. 8. SHER Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3295–3294. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–2997.

ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. Уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: июль 2016

дистых исходов (вторичные конечные точки: общая смертность; фатальный + нефатальный инсульт; осложнения ИБС: смерть от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация миокарда + госпитализация по поводу ИБС; все сердечно-сосудистые заболевания – все случаи ИБС + все инсульты + ХСН). В группе пациентов, получавших ХТД, риск развития ХСН был существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших амлодипин (снижение относительного риска – ОР на 38%). В группе пациентов, получавших ХТД, по сравнению с группой лизиноприла был существенно ниже риск инсульта (снижение ОР на 15%), всех случаев ИБС (снижение ОР на 10%), ХСН (снижение ОР на 19%). При этом ХТД вызывал большее снижение САД – на 1 мм рт. ст. по сравнению с амлодипином и 2 мм рт. ст. – по сравнению с лизиноприлом. Позитивное влияние ХТД на прогноз больных не зависело от расы [9].

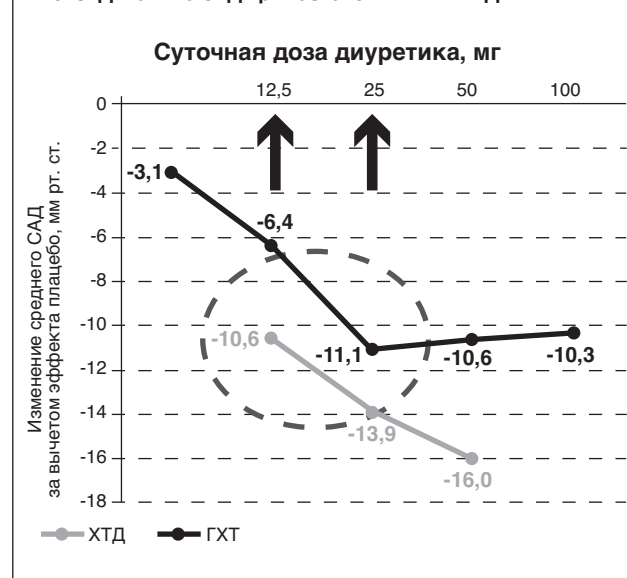
Таким образом, исследование ALLHAT показало, что применение тиазидоподобного диуретика эквивалентно по эффективности ИАПФ и АК в профилактике осложнений ИБС и общей смертности. Низкодозовые диуретики являются препаратами 1-й линии у больных АГ из-за убедительных преимуществ в профилактике осложнений АГ и, что важно, меньшей стоимости.

Эти выводы в значительной степени согласуются с итогами других РКИ и метаанализов. Так, по данным сетевого метаанализа, включавшего почти 50 крупных РКИ, В.Psaty и соавт. выявили, что тиазидные диуретики при длительности лечения более 1 года значительно уменьшают риск возникновения мозгового инсульта и ИБС, а также снижают смертность от ССО у пациентов с АГ [10]. Вероятность развития мозгового инсульта и ХСН наиболее значительно снижается при длительном применении сравнимых суточных доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков – более 50 мг ГХТ или ХТД. Риск развития ИБС достоверно снижается при применении тиазидных диуретиков в низких дозах (менее 50 мг ГХТ или ХТД). В недавнем метаанализе С.Thomopoulos и соавт. была поставлена задача оценить влияние терапии различными классами АГП на прогноз больных АГ [11]. В первичный анализ вошло 12 РКИ с применением диуретиков (48 989 пациентов): рандомизация в группу лечения диуретиком осуществлялась в виде монотерапии по сравнению с плацебо (или отсутствие терапии, или обычная терапия), либо проводилась рандомизация в группу лечения двумя АГП из разных классов, одним из которых являлся диуретик, в комбинации против одного из этих препаратов в виде монотерапии. Вторичный анализ включал 9 РКИ с применением диуретиков (66 788 пациентов), в которых рандомизация в активной группе лечения предполагала выбор между препаратами двух разных классов (например, β -АБ или диуретики) или рандомизация проводилась в группы комбинации АГП по сравнению с АГП + плацебо. При первичном анализе достоверные различия в динамике САД/диастолическое АД (ДАД) на -13/-5 мм рт. ст. между группами диуретиков и плацебо приводили к значительному снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Наиболее заметно снизился ОР развития инсульта и ХСН [-37% (95% ДИ -28, -45%) для инсульта, -49% (-34, -61%) для ХСН], а также ИБС [-18% (-6, -27%)], смертности от сердечно-сосудистых причин [-18% (-10, -25%)] и всех причин [-11% (-5, -17%)] [11]. В контрольной группе смертность от сердечно-сосудистых причин составила в среднем 4,4% в течение 5 лет. Диуретики в течение 5 лет лечения предотвращали 15 инсультов, 24 основных сердечно-сосудистых события и 8 фатальных исходов на каждые 1 тыс. пациентов, получавших данные препараты в течение 5 лет. Поскольку лечебные режимы диуретиков изменились за последние годы в пользу применения низких доз, в ходе метаанализа С.Thomopoulos и соавт. проводился сравнительный анализ результатов лечения при назначении менее и более 50 мг ГХТ или ХТД и менее 5 мг и более для бендрофлуметиази-

да или индапамида. Низкие дозы изучались в 8 РКИ, высокие – в 4. По всем конечным точкам результаты применения низких доз диуретиков были аналогичны таковым в группе диуретиков в целом [11]. Риск развития инсульта значительно уменьшался при назначении высоких доз диуретиков, в то время как снижение риска ИБС или смертности от всех сердечно-сосудистых причин не достигало статистической достоверности. Общий риск ССО был значительно ниже при назначении высоких доз в сравнении с низкими дозами мочегонных препаратов (риск смерти от сердечно-сосудистых причин составил 4,8 и 17,6% соответственно в течение 10 лет). Интересно, что при изучении результатов лечения разными тиазидными диуретиками оказалось: назначение ХТД и индапамида в низких дозах приводит к достоверному снижению риска развития инсульта и таких комбинированных точек, как инсульт + ИБС; ИБС + ХСН + смерть от сердечно-сосудистых причин [11].

Ретроспективный анализ результатов исследования MRFIT показал, что назначение ХТД или ГХТ привело к снижению риска развития ССО на 49 и 35% соответственно ($p=0,001$) [12]. Таким образом, сравнение оказалось в пользу ХТД. При сопоставлении мощности антигипертензивного эффекта этих двух препаратов оказалось, что для ГХТ он в значительной степени вариабельный, и эта вариабельность тем больше, чем выше исходный уровень АД [13]. При повышении дозы более 25 мг достигается относительно сглаженный гипотензивный

Рис. 3. Динамика САД при назначении ГХТ и ХТД.



Сравнительная характеристика ГХТ и ХТД

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики		
Свойства	ГХТ	ХТД
Молекулярная структура		
Биодоступность	70%	65%
Начало эффекта	2 ч	2,5 ч
Длительность действия	6–12 ч	40–72 ч
Период полувыведения	6–14 ч	40–60 ч

ответ. Суточная доза ХТД 12,5 мг приводила к снижению АД на 10,6 мм рт. ст., а ГХТ 12,5 мг – на 6,4 мм рт. ст. [12]. Вместе с тем доза ГХТ 50 мг с точки зрения гипотензивного эффекта практически эквивалентна дозам ХТД 25–37,5 мг [9] (рис. 3).

ХТД и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на активность карбоангидразы (см. таблицу) [14]. Различия в структуре каркасной молекулы вносят вклад в разную эффективность этих препаратов в ингибировании изоферментов. ХТД оказался более мощным в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы. Так, в отношении одного из изоферментов карбоангидразы (VII) он обладает значительно большей мощностью ингибирования – более чем в 1 тыс. выше, чем у ГХТ. Эти различия в профиле активности в отношении различных изоферментов карбоангидразы могут приводить к разному влиянию двух препаратов на механизмы регуляции АД и, следовательно, более мощному эффекту ХТД. Длительный период полувыведения ХТД обусловлен тем, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме), а затем медленно высвобождается из эритроцитарного пула [13]. Время до начала действия при сравнении ГХТ и ХТД составляет 2 и 2–3 ч соответственно, время до максимального действия – 4–6 и 2–6 ч, период полувыведения после разового приема – 6–9 и 40 ч, период полувыведения после длительного приема препарата – 8–15 и 45–60 ч, период дозирования при приеме разовой дозы – 12 и 24–48 ч, период дозирования при длительном приеме – 16–24 и 48–72 ч [13].

Наиболее тревожными нежелательными явлениями при применении тиазидных диуретиков остаются электролитные и метаболические нарушения. В свое время они способствовали изменению стратегии диуретической терапии от применения высоких к назначению сверхнизких дозировок, что часто сказывается на эффективности лечения. Снижение концентрации калия в сыворотке крови и метаболические расстройства в подавляющем большинстве случаев отмечаются при применении ХТД или ГХТ в дозах 50–100 мг/сут, что значительно превышает рекомендованные в настоящее время для моно- и комбинированной терапии. По данным РКИ частота индуцированной тиазидными диуретиками гипокалиемии невелика и не превышает 8% [15]. Учитывая, что риск гипокалиемии при назначении как ГХТ, так и ХТД является отчетливо дозозависимым, суточная доза ХТД 12,5–25 мг, безусловно, обеспечивает наилучшую антигипертензивную эффективность при минимальном риске развития побочных эффектов [13]. В двойном слепом исследовании 100 пациентов с эссенциальной АГ были рандомизированы в группы для приема ХТД в суточной дозе 12,5, 25, 50 или 75 мг либо плацебо в течение 12 нед [16]. Величина снижения АД в группах с приемом ХТД в дозах 25, 50 и 75 мг достоверно не различалась, но была более выраженной, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Различия между группами приема ХТД 12,5 мг/25 мг и группой плацебо были достоверными в отличие от групп 50 и 75 мг.

В небольшом исследовании у 19 пациентов, получавших ГХТ и не достигших контроля АД, осуществлялась замена препарата на эквивалентную дозировку ХТД. В течение 6–8 нед лечения ХТД среднее снижение САД составило 7 мм рт. ст., причем 6 из 19 пациентов достигли контроля АД. Уровень калия сыворотки крови при этом существенно не изменился [17].

В кохрановском метаанализе по изучению влияния разных тиазидных диуретиков на уровень АД ХТД в дозе 12,5–15 мг приводил к среднему снижению САД на 10,1 мм рт. ст, что оказалось достоверно лучше в сравнении с -6,3 и -7,4 мм рт. ст. при назначении ГХТ 12,5 мг и индапамида 1,25 мг соответственно [18]. Повышение дозы ХТД до 25 мг обеспечивало снижение САД на 13,6 мм рт. ст., в то время как для ГХТ 25 и индапамида 2,5 мг – на

-8 и -11,9 мм рт. ст. соответственно. В данном метаанализе также оценивалось влияние диуретиков на уровень калия. ХТД в дозе 12,5–15 мг приводил к среднему снижению на 0,26 ммоль/л, в то время как ГХТ 12,5 мг и индапамид 1,25 мг – на -0,16 и -0,3 ммоль/л соответственно. Динамика уровня калия была сопоставимой при назначении ХТД 25 мг (-0,4 ммоль/л), ГХТ 25 мг и индапамида 2,5 мг (на -0,3 и -0,41 ммоль/л соответственно) [18].

Риск возможной гипокалиемии на фоне применения ХТД или ГХТ возможно снизить при использовании диеты с повышенным потреблением калия или назначении калийсодержащих препаратов. Наиболее важным инструментом профилактики является совместное применение с ИАПФ или БРА. Интерес представляет новая фиксированная комбинация ХТД в сочетании с высокоэффективным БРА длительного действия азилсартаном медоксомилом (АЗИЛ-М) [19]. В РКИ с применением этой комбинации была убедительно доказана, с одной стороны, возможность снижения риска гипокалиемии, а с другой – большая эффективность диуретика ХТД в такой комбинации.

В двойном слепом РКИ у 609 больных с АГ 2-й степени сравнивались эффективность и безопасность фиксированной комбинации АЗИЛ-М и ХТД или АЗИЛ-М и ГХТ [20]. После «отмывочного» периода в течение 14–21 дней начинался пилотный период, когда на протяжении 14 дней все пациенты получали АЗИЛ-М 40 мг, а затем были рандомизированы в группы приема АЗИЛ-М + ХТД или АЗИЛ-М + ГХТ после проведения суточного мониторинга АД (СМАД). В течение последующих 3–6 нед пациенты получали дополнительно ХТД 12,5 мг или ГХТ 12,5 мг. В течение 7–10 нед диуретик назначался в повышенной дозе (до 25 мг), если не достигалось целевое АД < 140/90 мм рт. ст. или < 130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом или хронической болезнью почек. Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 6 и через 10 нед; вторичные конечные точки включали изменение клинического ДАД, САД и ДАД по данным СМАД, а также уровень достижения целевого АД. К 6-й неделе различия в динамике АД между группами составили -5,6/-3,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) в пользу группы АЗИЛ-М + ХТД по сравнению с группой АЗИЛ-М + ГХТ. В начале 7-й недели титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе ХТД и 45,9% – в группе ГХТ ($p < 0,001$). В конце 10-й недели различия по клиническому АД вновь были в пользу группы АЗИЛ-М + ХТД по сравнению с группой АЗИЛ-М + ГХТ (на -5,0/-2,7 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Средняя разница в среднесуточном АД по данным СМАД к 6-й неделе была -5,8 мм рт. ст. в пользу группы АЗИЛ-М. Процент больных с достижением целевого АД к 6-й неделе был больше при назначении АЗИЛ-М, чем АЗИЛ-М + ГХТ (64,1% против 45,9%; $p = 0,001$). Гипокалиемия отмечалась крайне редко в обеих группах. Таким образом, выбор диуретика в пользу ХТД при назначении АЗИЛ-М оказался значительно более эффективным при равной безопасности терапии.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов по лечению резистентной АГ при выборе тиазидного диуретика подчеркивается, что следует отдавать предпочтение ХТД, учитывая благоприятное влияние на прогноз и его более высокую эффективность по сравнению с ГХТ [21]. В США ХТД является стандартным тиазидоподобным диуретиком, который применялся в большинстве РКИ с оценкой исходов. В Британских рекомендациях NICE подчеркивается, что тиазидоподобные диуретики, такие как ХТД или индапамид, более предпочтительны по сравнению с традиционным тиазидным диуретиком ГХТ [20]. Внедрение в клиническую практику новой фиксированной комбинации, включающей мощный БРА АЗИЛ-М в сочетании с ХТД, в нашей стране позволит значительно улучшить возможности эффективного лечения больных АГ.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. РМЖ. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov D.Iu. i dr. Rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. RMZh. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 2: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L. i dr. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 2: 98–103. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
6. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 1967; 202: 116–22.
7. SHEP Cooperative Research Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive an Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
9. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension 2012; 59: 1104–9.
10. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534–44.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. J Hypertens 2015; 33 (2): 195–211.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248: 1465–77.
13. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
14. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. Hypertension 2010; 56: 335–7.
15. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91 (3): 698–706.
16. Materson BJ, Oster JR, Michael UF et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 192–8.
17. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; 7 (6): 354–6.
18. Musini V, Nazer M, Bassett K et al. 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.
19. Недогода С.В. Азилсартан: расширит ли он возможности лечения артериальной гипертензии? Кардиология. 2015; 4: 97–100. / Nedogoda S.V. Azilsartan: rasshirit li on vozmozhnosti lecheniia arterial'noi gipertenzii? Kardiologiya. 2015; 4: 97–100. [in Russian]
20. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
21. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510–e526.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com
 Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru