

Клиническая интерпретация исследований тиазидоподобных диуретиков в лечении артериальной гипертензии

Гендлин Геннадий Ефимович

**д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф
(зав. кафедрой – профессор И.Г.Никитин).**

Недавние взгляды на лечение АГ тиазидными диуретиками

- Диуретики для лечения артериальной гипертонии применяются уже более 50 лет и по сей день остаются одним из наиболее эффективных средств.
- Простое объяснение – это то, что мочегонные помогают вывести из организма избыток соли и воды через мочу, что способствует снижению давления.

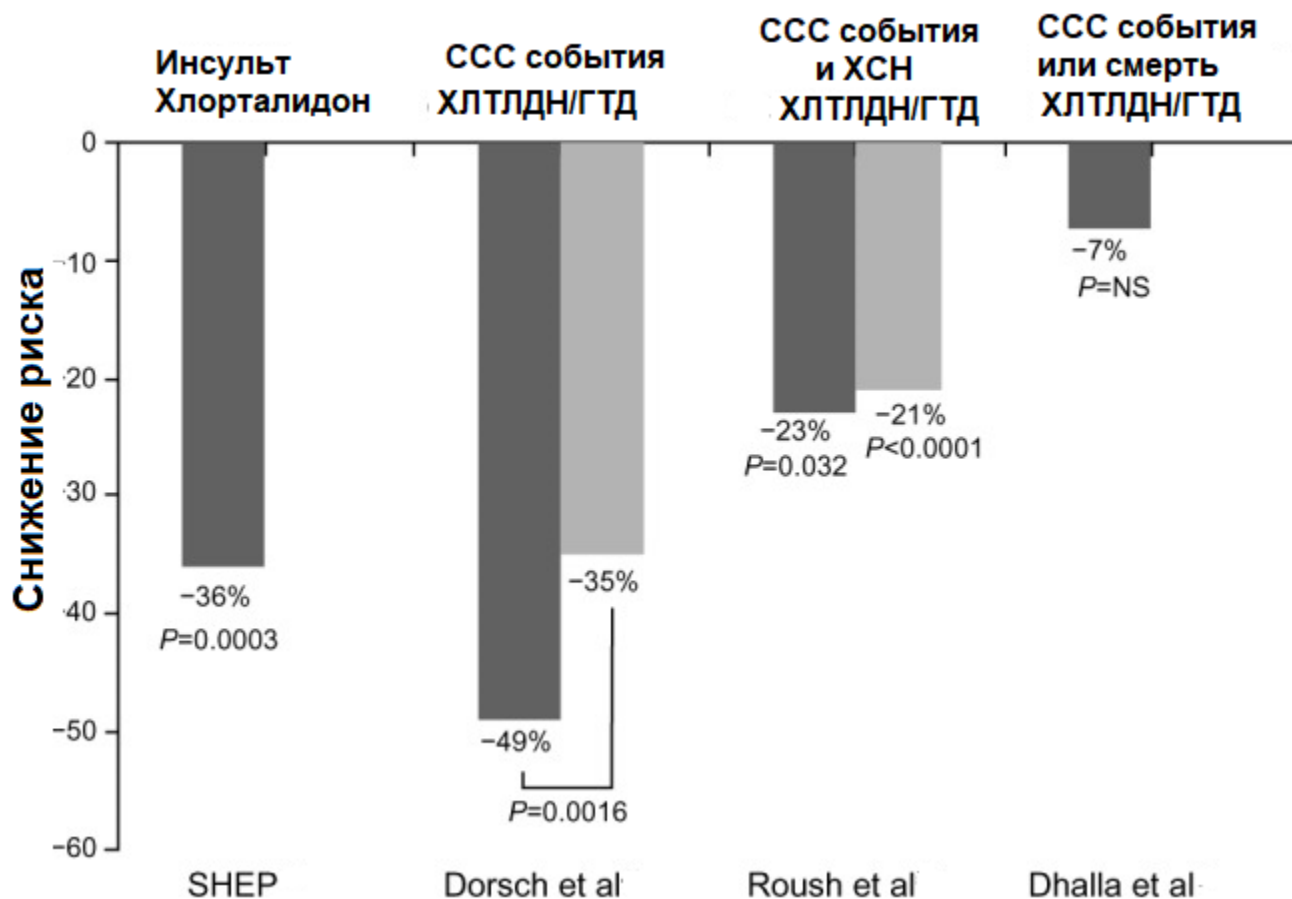
Недавние взгляды на лечение АГ тиазидными диуретиками

- Для длительной терапии у пациентов с АГ применяются главным образом тиазидные и тиазидоподобные диуретики, обладающие более длительным натрийуретическим и антигипертензивным действием, чем короткодействующие петлевые диуретики типа буметанида и фуросемида.
- Наибольший диуретический эффект достигается при применении тиазидных диуретиков в сравнительно низких дозах, то есть они имеют сравнительно низкий «потолок».

Недавние взгляды на лечение АГ тиазидными диуретиками

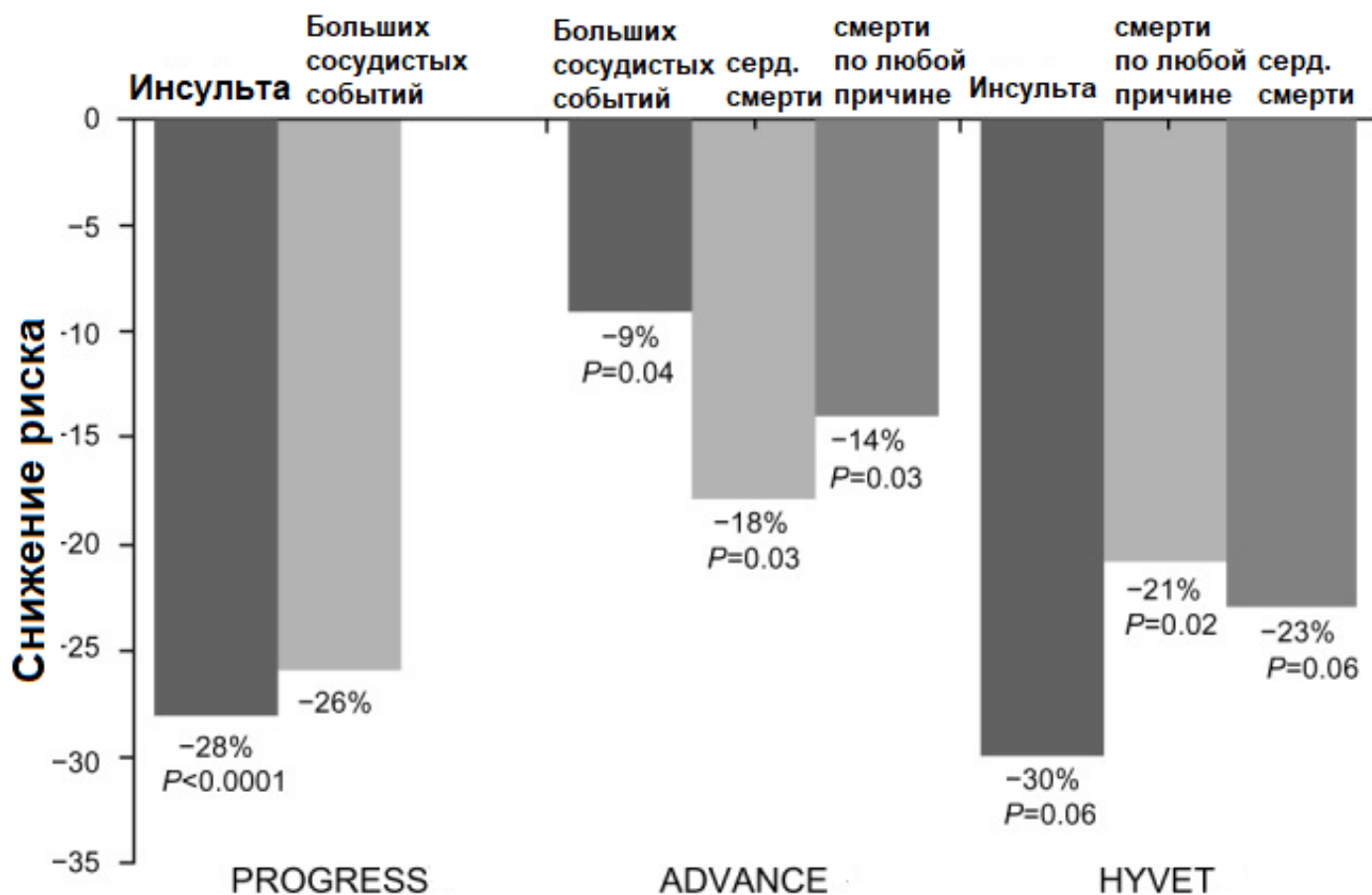
- За исключением индапамида, при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками скорость клубочковой фильтрации не изменяется или снижается, в связи с чем эти диуретики не рекомендуется применять в качестве монотерапии у больных с АГ и умеренно нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации от 50 до 80 мл/мин).
- Наиболее часто при терапии тиазидными диуретиками наблюдаются метаболические (биохимические) побочные реакции: гипокалиемия, гипомагниемия и гиперурикемия. Предполагают, что повышенная частота случаев внезапной смерти пациентов с гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка

Сравнение эффектов Хлорталидона и гидрохлортиазида на ССС в различных исследованиях



V. Barrios, C. Escobar. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? [Integr Blood Press Control](#). 2014; 7: 35–47.

Воздействие комбинации периндаприла и индапамида на ССС



V. Barrios, C. Escobar. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? [Integr Blood Press Control](#). 2014; 7: 35–47.

Механизмы действия хлорталидона.

- **Хлорталидон снижает риск сердечно-сосудистых событий за счет способности эффективно снижать САД, но и за счет негипотензивного (плейотропного) действия.**
- **Механизм снижения САД хлорталидоном до сих пор окончательно неизвестен, но может включать изменение внутренней регуляции всего организма и вазодилатацию путем воздействия на карбоангидразу - фермент, катализирующий обратимую реакцию гидратации диоксида углерода.**

C Roush, George & Buddharaju, Venkata & E Ernst, Michael & R Holford, Theodore. (2013). Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Current hypertension reports. 15. . 10.1007/s11906-013-0372-1.

Механизмы действия хлорталидона. (продолжение)

- **Плейотропное действие хлорталидона включает благоприятное влияние на функцию эндотелия, антитромбоцитарную активность, положительное влияние на оксидативный статус .**
- **Показано, что хлорталидон снижает скорость пульсовой волны, повышение которой является признаком повышенной жесткости аорты и предиктором сердечно-сосудистых событий.**

C Roush, George & Buddharaju, Venkata & E Ernst, Michael & R Holford, Theodore. (2013). Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Current hypertension reports. 15. . 10.1007/s11906-013-0372-1.

Механизмы действия хлорталидона.

(продолжение)

- С другой стороны, можно ожидать, хлорталидон вызовет гипокалиемию, гипергликемию, увеличит активность СНС и РААС, но как видно эти потенциально отрицательные возможности не ограничивают его способности снижать количество сердечно-сосудистых событий.**
- Более того, хлорталидон ограничивает развитие и обеспечивает регресс ГЛЖ, которая является также предиктором отрицательных сердечно-сосудистых событий.**
- C Roush, George & Buddharaju, Venkata & E Ernst, Michael & R Holford, Theodore. (2013). Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Current hypertension reports. 15. . 10.1007/s11906-013-0372-1.**

Механизмы действия хлорталидона.

(продолжение)

- **В соответствии с выше сказанным, хлорталидон лучше, чем амлодипин предотвращал развитие ХСН в исследовании ALLHAT.**
- **В этом же исследовании он превосходил лизиноприл в способности предотвращать сердечно-сосудистые события и превосходил гидрохлортиазид в трайлах, которых они участвовали.**
- **Тем не менее, совокупный статистический анализ рандомизированных исследований с хлорталидоном говорит, о том, что его способность снижать сердечно-сосудистый риск связана прежде всего со способностью снижать САД, а не с плейотропными эффектами.**

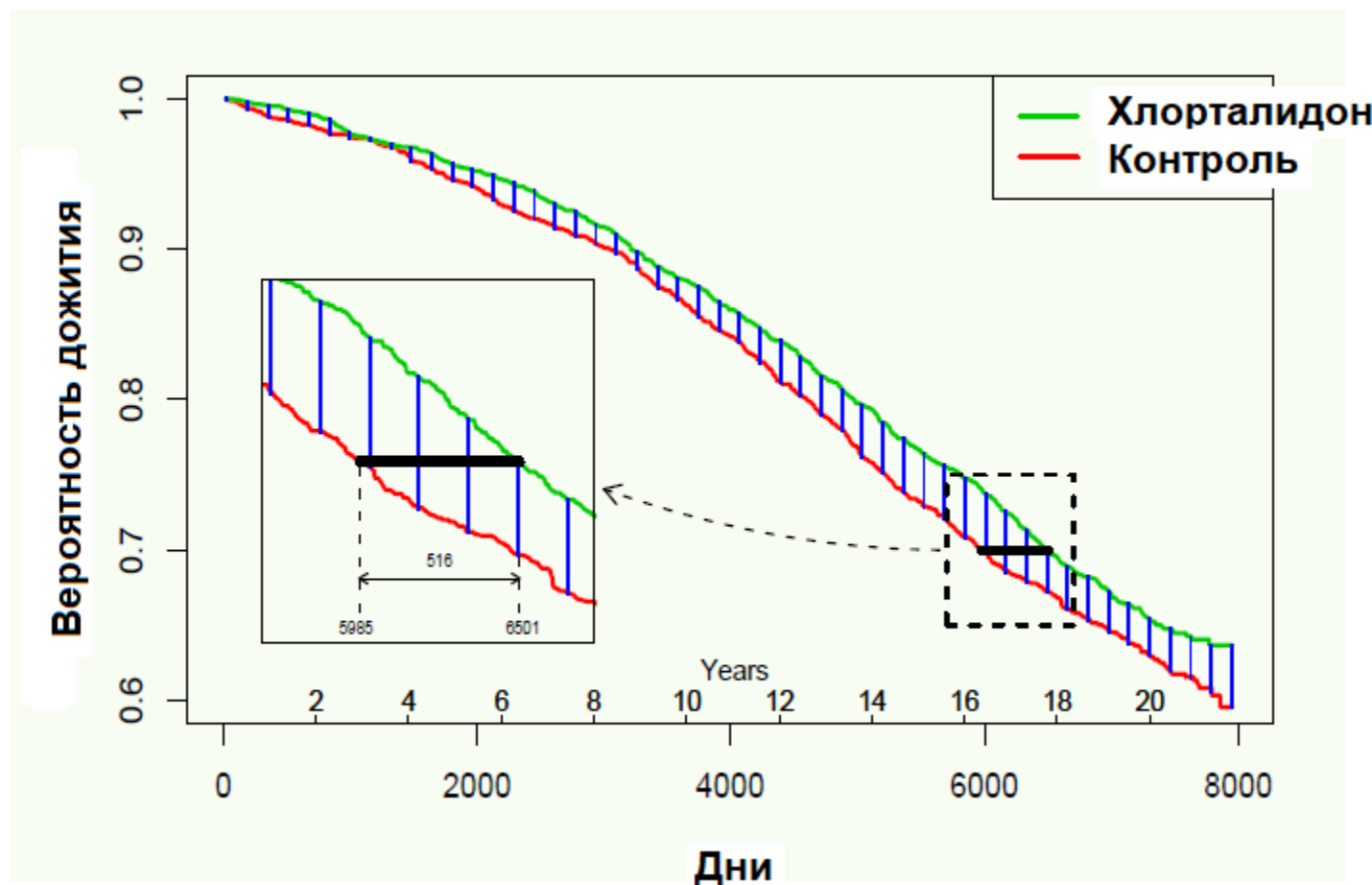
C Roush, George & Buddharaju, Venkata & E Ernst, Michael & R Holford, Theodore. (2013). Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Current hypertension reports. 15. . 10.1007/s11906-013-0372-1.

Взаимосвязь между лечением Хлорталидоном ИСАГ и продолжительностью жизни.

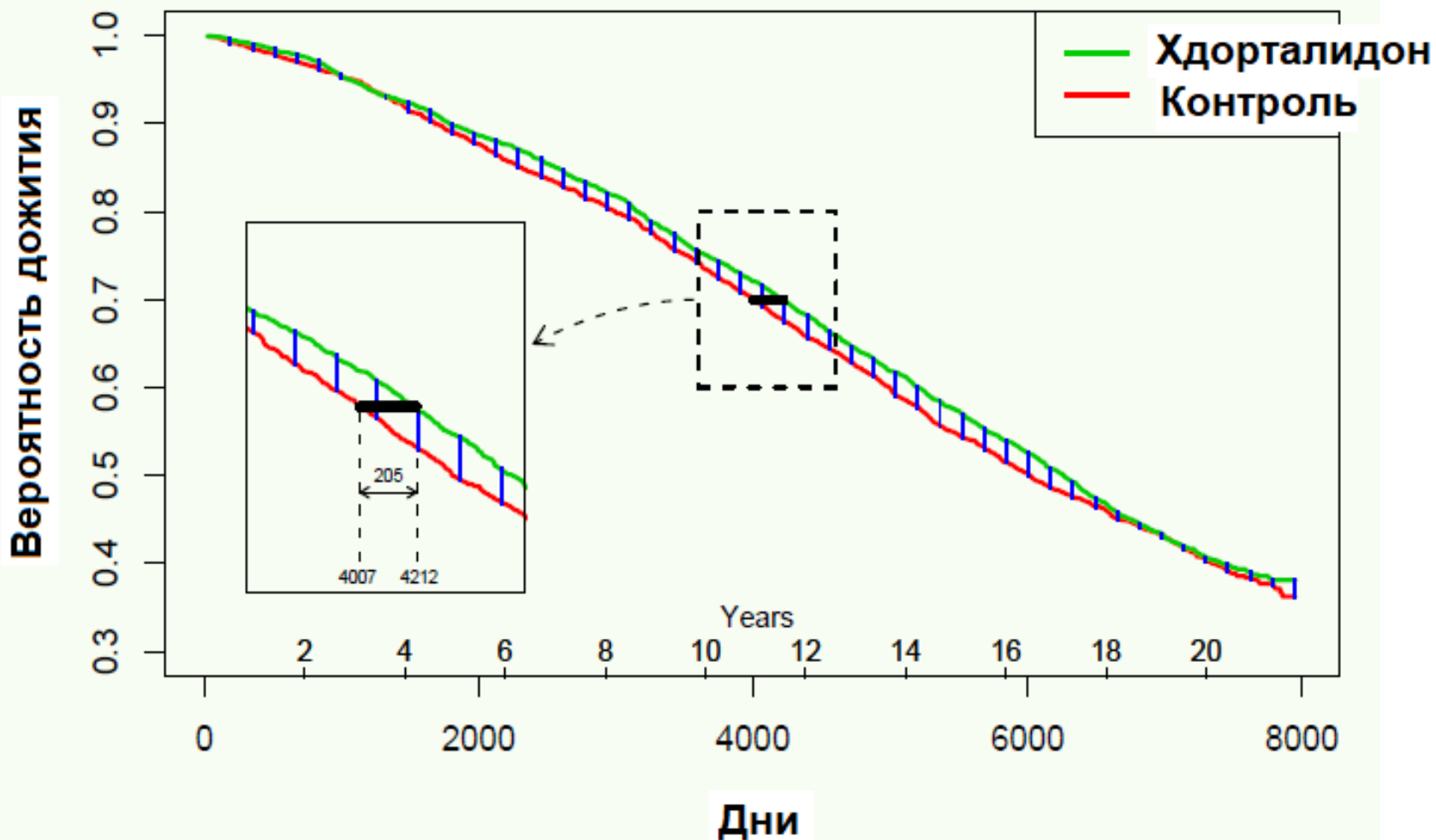
- Исследование SHEP (Исследование систолической гипертензии у пожилых с ИСАГ) проводилось между 1985 и 1990 годами (4,5 года). Исследовалась эффективность антигипертензивной терапии с хлорталидоном в сравнении с плацебо у больных ИСАГ старше 60 лет (71±6,7 лет). Было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо, но смертность статистически значимо в этом исследовании не снижалась. После окончания исследования все больные переведены на терапию хлорталидоном.
- Для изучения влияния на ожидаемую продолжительность жизни проведено исследование включенных рандомизированных пациентов в исследовании SHEP через 22 года.
- Использована централизованная база данных о смерти хранящихся в государственных учреждениях статистики - Национальный индекс смертности (НИС) . Интервал времени от начала лечения и оценкой смертности в 31.12.06 г. составил приблизительно 22 года (21 год 10 мес).
- Оценивалась сердечно-сосудистая смертность и смертность по всем причинам.

[John B. Kostis, MD](#); [Javier Cabrera, PhD](#); [Jerry Q. Cheng, PhD](#); et al, 2011

Сердечно-сосудистая смертность за 22 года после SHER



Смертность от всех причин за 22 после SHER



Взаимосвязь между лечением Хлорталидоном ИСАГ и продолжительностью жизни (продолжение).

- К 22-му году разница в ожидаемой продолжительности жизни оценивалась по площади между кривыми дожития больных, получавших препарат ($n = 2365$) или плацебо ($n = 2371$) в исследовании SHEP и составила 105 дней (95% ДИ, – 39 - 242; $P = .07$) для смерти от всех причин и 158 для сердечной смертности (95% ДИ, 36 - 287; $P = 0,009$).
- Т.е., каждый месяц терапии хлорталидоном ассоциировался с увеличением ожидаемой продолжительности жизни примерно на 1 день
- В группе больных, получавших хлорталидон была больше свобода от сердечно-сосудистых смертей (отношение рисков [ОР], 0.89; 95% ДИ, 0.80-0.99; $P = .03$) и близкая смертность от всех причин (ОР, 0.97; 95% ДИ, 0.90-1.04; $P = .42$) по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Взаимосвязь между лечением Хлорталидоном ИСАГ и продолжительностью жизни (продолжение).

- В группе больных, получавших хлорталидон была больше свобода от сердечно-сосудистых смертей (отношение рисков [OR], 0.89; 95% ДИ, 0.80-0.99; $P = .03$) и близкая смертность от всех причин (OR, 0.97; 95% ДИ, 0.90-1.04; $P = .42$) по сравнению с больными, получавшими плацебо.
- Количество смертей на хлорталидоне оказалось 1416 (59.9%) при 1435 (60.5%) в группе плацебо (логранговый критерий $P = 0,38$, критерий Вилкоксона $P = 0,24$).
- Количество сердечно-сосудистых смертей было статистически значимо меньше в группе больных, получавших хлорталидон (669 смертей [28.3%] в сравнении с группой плацебо (735 смертей [31.0%]); логранговый критерий $P = 0,03$, критерий Вилкоксона $P = 0,02$).
- Время до 70 перцентиля дожития было на 0,56 года (95% ДИ, -0.14 - 1.23) больше, чем в группе плацебо (11.53 и 10.98 лет соответственно; $P = 0,03$) для смертности от всех причин и на 1.41года (95% ДИ, 0.34-2.61; 17.81 и 16.39 лет соответственно; $P = 0,01$) для свободы от сердесно-сосудистых смертей.

[John B. Kostis, MD](#); [Javier Cabrera, PhD](#); [Jerry Q. Cheng, PhD](#); et al, 2011

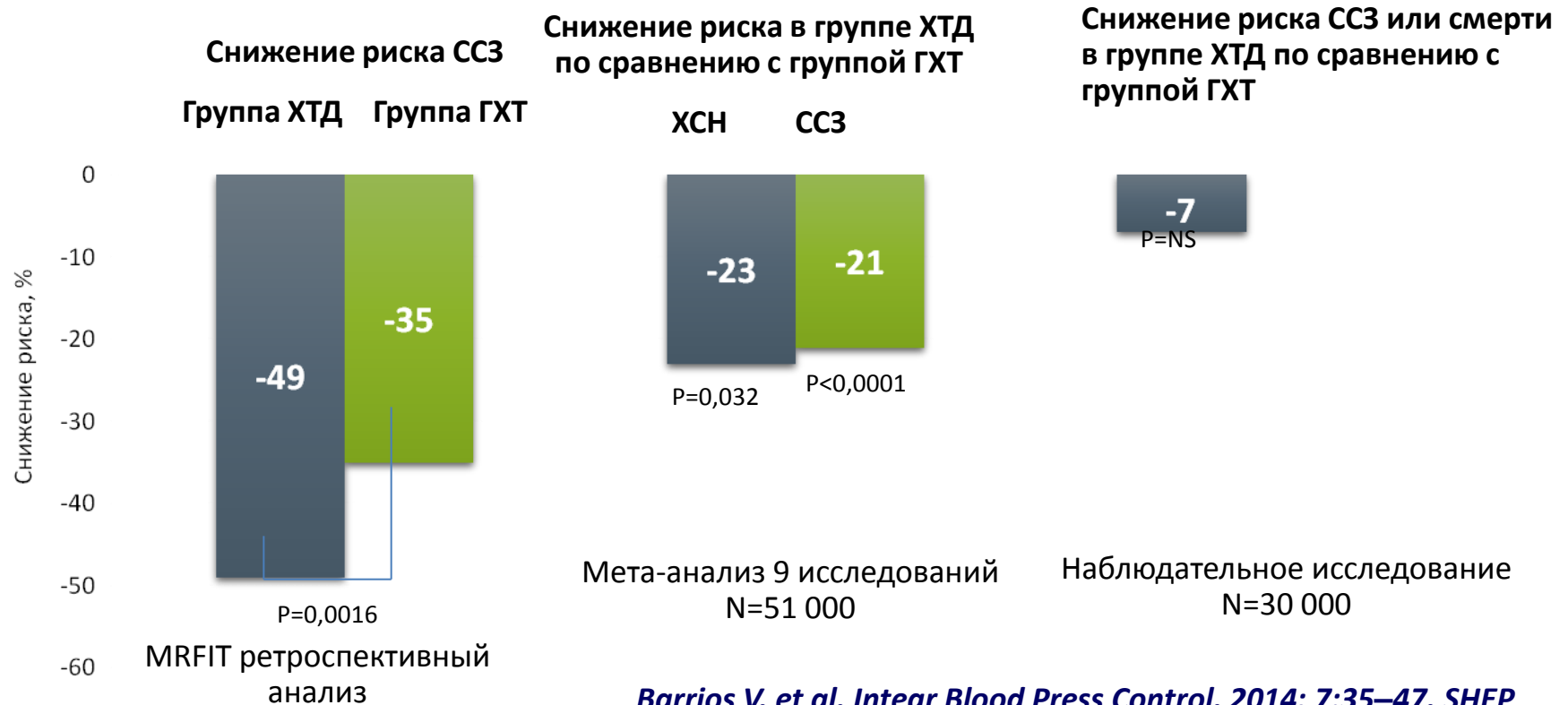
Взаимосвязь между лечением Хлорталидоном ИСАГ и продолжительностью жизни (продолжение).

- Таким образом, в исследовании SHER, лечение хлорталидоном ИСАГ у пожилых в течение 4,5 лет ассоциировалось с увеличением ожидаемой продолжительностью жизни к 22 году последующего наблюдения.

[John B. Kostis, MD](#); [Javier Cabrera, PhD](#); [Jerry Q. Cheng, PhD](#); et al, 2011

ХТД И ГХТ: ВЛИЯНИЕ НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Влияние диуретиков на риск ССО по данным различных исследований:



Barrios V. et al. Integr Blood Press Control. 2014; 7:35–47. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265(24):3255–3264. Dorsch M. et al. Hypertension. 2011; 57(4):689–694. Roush G. et al. Hypertension. 2012; 59(6):1110–1117. Dhalla I. et al. Ann Intern Med. 2013; 158(6):447–455.

ПОЛОЖЕНИЯ В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ, КАСАЮЩИЕСЯ ВЫБОРА ДИУРЕТИКА

**Американская Ассоциация кардиологов (АНА):
рекомендации по лечению резистентной АГ¹**

“Учитывая благоприятное влияние на прогноз, продемонстрированное для хлорталидона, и его более высокую эффективность по сравнению с гидрохлоротиазидом, следует преимущественно использовать хлорталидон...”

**Американское Общество по лечению АГ:
рекомендации по лечению АГ у пациентов с сахарным диабетом²**

“Хлорталидон – рекомендуемый тиазидоподобный диуретик, поскольку он использовался в клинических исследованиях и для него есть данные по влиянию на сердечно-сосудистые исходы.”

Британские рекомендации NICE³ по лечению АГ

Тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон или индапамид, более предпочтительны традиционным тиазидным диуретикам, таким как гидрохлоротиазид.

1. Calhoun D.A, et al. Circulation. 2008; 117:e510–e526.

2. Bakris G.L., et al. J. Clin Hypertens (Greenwich). 2008; 10:707–713.

3. NICE. Hypertension. Clinical Guidance 127. guidance.nice.org/ui/CG127. Accessed May 3, 2013.

**Благодарю за
внимание!**