

ИНДАПАМИД РЕТАРД — ПРЕПАРАТ ВЫБОРА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Чукаева И. И., Спирыкина Я. Г.

В современном обществе происходит неуклонный рост числа пожилых людей, что заставляет решать не только социальные вопросы, но и ряд медицинских проблем. Возрастные особенности анатомии и физиологии организма, наличие, как правило, нескольких заболеваний, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов ограничивают выбор лекарственных препаратов. В статье обсуждается необходимость соответствия антигипертензивных препаратов, применяемых у пожилых больных, ряду требований с акцентом на органопротективные свойства. Препарат индапамид ретард рассматривается с позиций доказательной медицины как отвечающий всем требованиям препарата для лечения артериальной гипертонии у пожилых пациентов.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 56–60

Ключевые слова: пожилые, артериальная гипертония, органопротекция, индапамид ретард.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Чукаева И. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Спирыкина Я. Г. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Chukaeva@mail.ru, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 07.06.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Indapamide retard as the medication of choice in elderly patients with arterial hypertension

Chukaeva I. I., Spiryakina Ya. G.

The modern society faces a steady increase in the numbers of elderly people, which is associated with a range of social and medical problems. Age-related aspects of body anatomy and physiology, multiple comorbidity, and cognitive decline restrict the choice of medications in elderly patients. The paper discusses the need for the agreement between the choice of antihypertensive agents in elderly patients and the importance of organoprotection. From the evidence-based medicine standpoint, indapamide retard is considered as the medication which meets all the requirements for arterial hypertension treatment in elderly patients.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 56–60

Key words: elderly patients, arterial hypertension, organoprotection, indapamide retard.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Современное общество в развитых странах, а вслед за ними и в развивающихся, столкнулось с проблемой старения населения. Успехи современной медицины, экономическое развитие и различные общественные факторы привели к увеличению средней продолжительности жизни с одной стороны и сокращению рождаемости — с другой. Вследствие этого с каждым годом возрастает процент пожилых людей в обществе. Согласно градации ВОЗ, пожилой возраст определяется в 60–75 лет, от 75 до 90 лет — старческий возраст, люди старше 90 лет являются долгожителями. В настоящее время в России доля людей в возрасте старше 65 лет составляет 14%. По прогнозам демографов к 2030 году эта цифра может возрасти до 25%. Подобные тенденции отмечаются во всех развитых и во многих развивающихся странах мира.

Пожилые люди обращаются за медицинской помощью в 1,5 раза чаще, нежели в среднем в популяции, и примерно в 2 раза чаще госпитализируются. Однако, пожилые пациенты болеют не просто чаще, они болеют по-другому, т.к. болезнь развивается на фоне уже протекающих инволютивных процессов. С возрастом во всех системах организма происходят закономерные изменения. В частности,

изменения сосудистой системы характеризуются уменьшением минутного объема сердца и повышением общего периферического сопротивления сосудов за счет уменьшения эластических волокон, повышения жесткости и количества коллагена. Уменьшение продукции биологически активных веществ с вазодилатирующим эффектом и повышенный ответ сосудистой стенки на прессорные агенты формируют нарушение нервно-гормональной регуляции функции сердца и сосудов, что создает основу для формирования сосудистого спазма. Подобные изменения, дополняемые атеросклеротическими изменениями аорты и крупных артерий, гипоксическими изменениями почек и сердца; ухудшением реологических свойств крови, нарушением микроциркуляции и снижением тканевого метаболизма; увеличением массы тела, снижением физической активности, а также нарастанием длительности вредных привычек, зачастую приводят к возникновению артериальной гипертонии (АГ) или усугублению ее течения. Кроме того, отличительной особенностью пожилых пациентов является полиморбидность, т.е. наличие у одного пациента одновременно несколь-

ких заболеваний, которые могут изменять, ухудшать течение друг друга и, безусловно, значительно снижают качество жизни в целом. Проблема полиморбидности порождает другую не менее важную проблему — полипрагмазию. Физиологические изменения в организме инволютивного характера обеспечивают изменение, замедление обменных процессов, что сказывается на изменении фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов. При этом количество заболеваний увеличивается с возрастом. Так, результаты комплексных медицинских осмотров показали, что в среднем на одного больного в возрасте 50 лет и старше приходится от 1,7 до 3,6 заболеваний, а для лиц 70 лет и старше — 5–7 заболеваний [1].

В пожилом возрасте почти 25% всех обращающихся за медицинской помощью составляют лица, страдающие болезнями системы кровообращения, а в 80 лет и старше на их долю приходится более 50%. При этом на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию приходится около половины всех заболеваний этого класса. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, а также одной из главных причин смертности. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, она отмечается примерно у 60% пожилых людей [2].

В настоящее время ответ на вопрос, необходимо ли снижать повышенное артериальное давление (АД) у пожилых пациентов, не вызывает сомнений — безусловно, да. Хотя стоит признать, что некоторое время назад сомнения были и весьма серьезные. Повышение АД рассматривалось как некое физиологическое состояние, обусловленное старением организма. Однако, за последние десятилетия было проведено достаточно больших проспективных рандомизированных исследований, таких как SHEP, SYST-EUR, SYST-China, EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC, HYVET, SCOPE посвященных изучению влияния антигипертензивной терапии на прогноз у пожилых больных АГ. Анализ результатов этих исследований доказывает несомненную эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты мета-анализа, включавшего 61 проспективное исследование с участием 1 миллиона пациентов, показали, что снижение систолического артериального давления (САД) во всех возрастных группах, в том числе у пожилых, всего на 2 мм рт.ст. приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца и от инсульта, соответственно на 7 и 10% [3].

Все современные руководства по АГ признают, что основой рациональной гипотензивной терапии является достижение целевых уровней давления. На основа-

нии множества исследований, наглядно продемонстрировавших, что только “жесткий” контроль АГ может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности, были приняты уровни целевого АД для пожилых пациентов: при систолиадиастолической АГ — 130–139/80–89 мм рт.ст. При изолированной систолической АГ (ИСАГ) целевой уровень систолического АД <50 мм рт.ст. Снижение диастолического АД у пожилых пациентов <70 мм рт.ст. может приводить к увеличению пульсового АД, что является недопустимым, т.к. сопровождается ухудшением прогноза [4].

Достижение целевого уровня АД у пожилых пациентов обеспечивается комплексом немедикаментозных мероприятий и при необходимости — тщательно подобранной рациональной медикаментозной терапией. В плане изменения образа жизни на первом месте у данной категории пациентов должны стоять мероприятия по ограничению потребления поваренной соли и снижению массы тела, т.к. именно они оказывают наибольший антигипертензивный эффект. Так, в рандомизированном, контролируемом исследовании TONE, включавшем 681 пациента в возрасте от 60 до 80 лет, было показано, что уменьшение потребления поваренной соли до 2 г в день привело к существенному снижению АД через 1,5 года. При этом порядка 40% пациентов, соблюдавших такую диету, смогли отказаться от медикаментозного лечения [5].

Однако в подавляющем большинстве случаев для достижения целевого АД у пожилых гипертоников одной лишь только немедикаментозной терапии бывает недостаточно. Тогда перед врачом и пациентом встает вопрос выбора наиболее подходящего антигипертензивного препарата или наиболее рациональной комбинации двух и более препаратов. В процессе выбора, учитывая особенности пациентов пожилого возраста, необходимо принимать во внимание не только силу гипотензивного действия лекарств, но и их органопротекторные свойства по отношению к органам-мишеням, поражение которых является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, метаболическую нейтральность, длительность действия и, соответственно, кратность приема, а также переносимость лекарственных препаратов.

Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям тиазидные диуретики являются препаратами первой линии для лечения как ИСАГ, так и систолиадиастолической АГ. Индапамид и хлорталидон традиционно относят к группе тиазидных диуретиков наряду с гипотиазидом и другими. Однако существует мнение экспертов о необходимости замены термина “тиазидный диуретик” на “нетиазидный сульфонамидный диуретик” в отношении индапамида и хлорталидона. Эти препараты существенно отличаются по структуре и фармакодинамике от тиазидных

диуретиков. По итогам исследования ACCOMPLISH в руководстве по лечению гипертонии, выпускаемом Британским национальным институтом здравоохранения и клинического усовершенствования (NICE), уже определено место тиазидных диуретиков, в отличие от нетиазидных сульфонамидных, не на первой, а на третьей линии лечения АГ [6].

Индапамид — это препарат, высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость которого на сегодняшний день не вызывают сомнений, т.к. доказана множеством крупных международных исследований. Согласно мета-анализу 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10818 пациентов, индапамид ретард в дозе 1,5 мг в сутки продемонстрировал наибольшее снижение систолического АД не только среди диуретиков, но и среди всех 16 антигипертензивных препаратов различных классов, включенных в данный мета-анализ [7]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования X-CELLENT продемонстрировали способность индапамида ретард не только эффективно снижать систолическое АД, но и уменьшать пульсовое АД, являющееся важным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ИСАГ у пожилых [8].

Говоря об органопротекции у пожилых пациентов с АГ, следует в первую очередь остановиться на профилактике инсультов. Безусловно, это одна из важнейших задач антигипертензивной терапии, т.к. инсульт, как наиболее грозное осложнение АГ, занимает 2-е место среди причин смертности и 1-е — среди причин первичной инвалидности в России; 75–89% случаев инсульта развивается после 65 лет, при этом возраст отрицательно сказывается на исходах инсульта [9]. Почти половина инсультов у пациентов пожилого возраста приводит к летальному исходу. Примерно 42% инсультов у мужчин и 70% — у женщин пожилого возраста возникают на фоне неконтролируемой АГ. Даже пограничная АГ у пожилых способствует прогрессированию ранее бессимптомно протекавших сосудистых поражений головного мозга.

Мета-анализ 10 исследований, в которых изучалось влияние различных антигипертензивных препаратов на вероятность развития повторного инсульта у больных с цереброваскулярной болезнью, показал, что наиболее эффективным антигипертензивным препаратом, способным снижать вероятность повторного инсульта, является индапамид (рис. 1). Индапамид использовался только в 2-х из 10-ти исследований. В исследовании PATS у пациентов, принимавших индапамид, удалось достичь снижения повторных инсультов на 31%. В исследовании PROGRESS применение комбинированной терапии, включавшей индапамид и периндоприл, позволило

на 55% снизить количество перенесенных повторных инсультов [10].

Снижение риска смерти от инсульта на 39% на терапии индапамидом ретард было показано в рандомизированном двойном слепом исследовании HUYET, включавшем 3845 пациентов с артериальной гипертонией в возрасте 80 лет и старше, изучавшем влияние терапии индапамидом ретард на риск развития фатальных и нефатальных инсультов. Помимо снижения риска фатального инсульта, на 21% снизился риск общей смертности, на 64% — сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом, на 34% снизился риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Сравнительно недавно была доказана прямая взаимосвязь повышения риска развития инсультов от увеличения суточной вариабельности АД [12]. Поэтому многие специалисты рекомендуют отдавать предпочтение препаратам, способным снижать не только клиническое АД, но и суточную вариабельность АД. В исследовании X-CELLENT было показано, что индапамид ретард способен уменьшать суточную вариабельность АД наравне с амлодипином, превосходя по этому показателю сартаны [8]. В прошлом году американская ассоциация сердца удостоила это исследование премией публикации года.

Поражение сердца как органа-мишени при АГ проявляется в первую очередь гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Влияние антигипертензивных препаратов на показатель ГЛЖ является важным преимуществом при выборе терапии для пожилых пациентов. В исследовании LIVE проводилось сравнение терапии индапамидом ретард и эналаприлом в отношении действия на ГЛЖ [13]. По результатам исследования при сопоставимом снижении АД установлено достоверно более выраженное регрессирование ГЛЖ на фоне лечения индапамидом ретард (1,5 мг/сут) по сравнению с эналаприлом (20 мг/сут) — ярким представителем класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, до сих пор удерживающего пальму первенства в вопросах действия на регрессирование ГЛЖ.

Нефропротективные свойства препарата для лечения АГ у пожилых пациентов важны не только тогда, когда речь идет о сахарном диабете или первичном поражении почек, что в пожилом возрасте встречается, безусловно, чаще, чем в популяции. Известно, что микроальбуминурия (МАУ) является самостоятельным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. У лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается на 26% на каждые 5 мл/мин снижения скорости клубочковой фильтрации [14]. Влияние индапамида ретард на функцию почек изучалось в таких крупных клинических

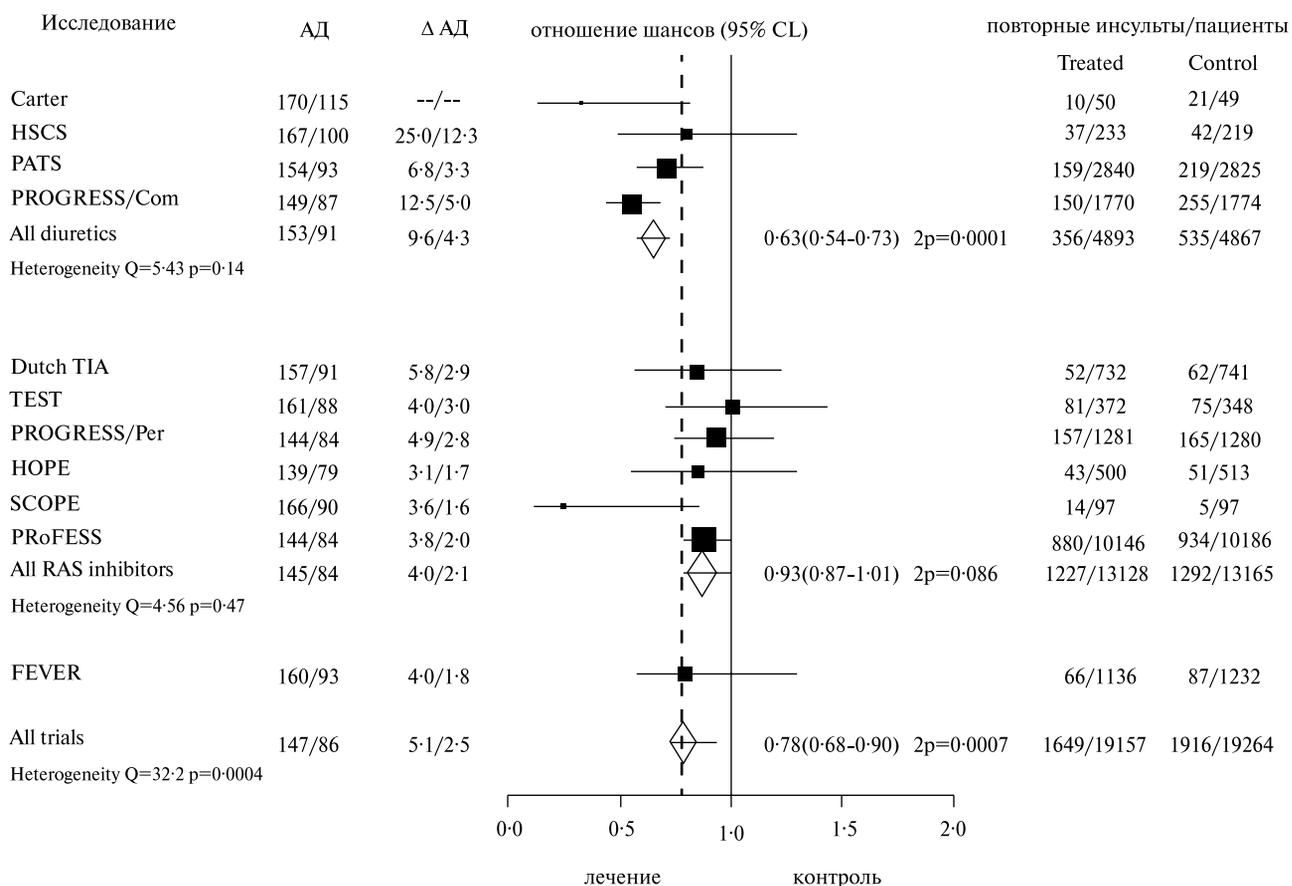


Рис. 1. Влияние снижения АД на фатальные и нефатальные повторные инсульты.

исследованиях, как ADVANCE и NESTOR. Последнее показало эффективность индапамида ретард в уменьшении МАУ при сохранении высокой антигипертензивной эффективности и безопасности [15]. Исследование ADVANCE продемонстрировало высокую эффективность индапамида ретард в качестве компонента комбинированной терапии наряду с периндоприлом [16]. Полученные данные подтверждают и другими исследованиями [17, 18] и позволяют применять индапамид ретард в качестве одного из средств первой линии для монотерапии и комбинированного лечения пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Препарат, применяемый у пожилого пациента, не должен взаимодействовать с другими, часто используемыми в пожилом возрасте лекарственными средствами, усиливать атерогенный потенциал и способствовать формированию инсулинорезистентности, т.е. должен быть метаболически нейтральным. Индапамид ретард максимально отвечает этим требованиям, являясь одним из самых метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов, не воздействуя на углеводный, липидный, пуриновый обмен [19].

Индапамид ретард в антигипертензивных дозах, несмотря на свою принадлежность к диуретикам,

в большей степени действует как периферический вазодилататор. Прием одной таблетки в сутки, стабильный контроль АД, а также отсутствие выраженного диуретического действия и хорошая переносимость, безусловно, улучшают качество жизни и повышают приверженность пожилых пациентов лечению. В исследовании, проведенном итальянскими учеными, где оценивалась эффективность и переносимость индапамида ретард пациентами старше 65 лет при длительном приеме (12 месяцев), препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость [20].

Основной целью терапии практически всех заболеваний, и артериальной гипертензии — в частности, является продление жизни пациента, а также сохранение и улучшение ее качества. Пожилые пациенты — это особая активно увеличивающаяся группа населения, требующая повышенного внимания со стороны врача при назначении терапии. Возрастные особенности анатомии и физиологии организма, наличие, как правило, нескольких заболеваний, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов ограничивают выбор препаратов для антигипертензивной терапии. Индапамид ретард может быть рекомендован к назначению пожилым пациен-

там с АГ в качестве препарата первостепенного выбора как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Его высокая терапевтическая эффективность, широкий спектр органопротективного действия, метаболическая нейтральность

и хорошая переносимость, а также 24-часовой стабильный контроль АД являются предпосылками высокой приверженности пациентов лечению и гарантом успешного контроля АД и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Veselkova I.N., Zemljanova E.V. Health problems and medical and social services for the elderly. *Psychology of adulthood and aging*. 2000; 1:76–88. (Веселкова И.Н., Землянова Е.В. Проблемы здоровья и медико-социального обслуживания пожилых людей. *Психология зрелости и старения*. 2000; 1:76–88).
2. Sundquist J., Winkleby M.A., Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988–1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (2):109–16.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903–13.
4. Chazova I.E., Ratova L.G., Wojcov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension*, 2010; 3:5–26. (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Войцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3:5–26).
5. Appel L.J., Espeland M., Whelton P.K., et al. Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Design and rationale of a blood pressure control trial. *Ann Epidemiol*. 1995 Mar; 5 (2):119–29.
6. James J DiNicolantonio. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin. Pharmacother*. 2012 Apr; 13 (6):807–14.
7. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P et al. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (11):734–52.
8. London G., Schmieder R., Calvo C., et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006 Jan; 19 (1):113–21.
9. Bejot Y, et al. *Cerebrovasc. Dis*. 2010; 29:111–121.
10. Liu L., Wang Z., Gong L., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res*. 2009; 32, 11:1032–40.
11. Nigel S., Beckett M. B., Ch B., et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–98.
12. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48
13. Gosse Ph., Sheridan D., 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.
14. Henry R.M., Kostense P.J., Bos G., et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney int*. 2002; 62:1402–7.
15. Marre M., Garcia-Puig J., 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. ADVANCE Management Committee Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44:1118–20.
17. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F., et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Amer. J. Hypertens*. 2007; 20:90–7.
18. Hiddo J., Heerspink L., Ninomiya T., et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur.Heart J*. 2010; 31:2888–96.
19. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety*. 2001; 24:1155–65.
20. Leonetti G., Emeriau J-P., Knauf H., et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21:37–46.