



Роль діуретиків у лікуванні хворих на ускладнену АГ: на прикладі практичного випадку



Ю.М.Сіренко
ДУ ННЦ Інститут кардіології
ім. М.Д.Стражеска НАМН України

05 травня 2023, Київ

Пацієнт М., чоловік, 49 років



- **Скарги:** головні болі, які часто супроводжуються підвищенням АТ до 180-190/100-110 мм рт. ст., задишка при побутових навантаженнях (підйом вище 3-го поверху, ходьба у гору, швидка ходьба 300-400 м)
- **Деталі:** 2 роки тому переніс гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST передньої стінки, проведено стентування та призначено відповідне лікування, яке хворий приймав протягом першого року
- Про підвищений АТ знає 15 років, лікувався спорадично
- Загальна фізична активність до інфаркту та після нього супроводжувалась прискореним серцебиттям, задишкою та перевтомою. Протягом довгого періоду фізична активність обмежувалась прогулянками відстанню 50 м від дому або офісу до автомобіля

Анамнез

Батько

- раптово помер у віці 51 років, 20 років тому
- ймовірно через серцевий напад

Мати

- на час проведення опитування була живою, 65 років
- мала цукровий діабет, АГ та ТІА

Брат

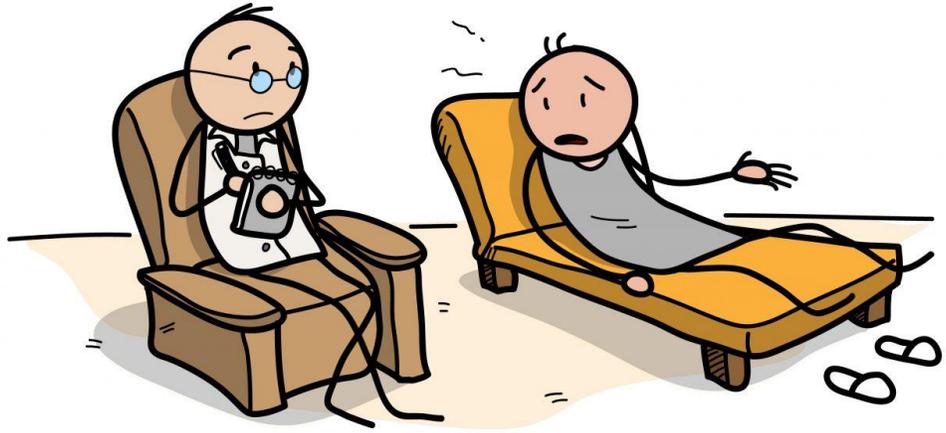
- раптово помер від інсульту за 2 тижні до проведення опитування у віці 46 років

Пацієнт



- палить 10-15 сигарет на день
- вживає алкоголь 1-2 рази в тиждень, по 100-200 мл віскі чи коньяку, інколи кожного дня
- вживає по 4-5 чашок кави на добу

Постійно приймає на момент огляду



- Еналаприл 10 мг 1 раз на добу
- АСК – 100 мг на добу
- Симвастатин – 10 мг на добу

При огляді



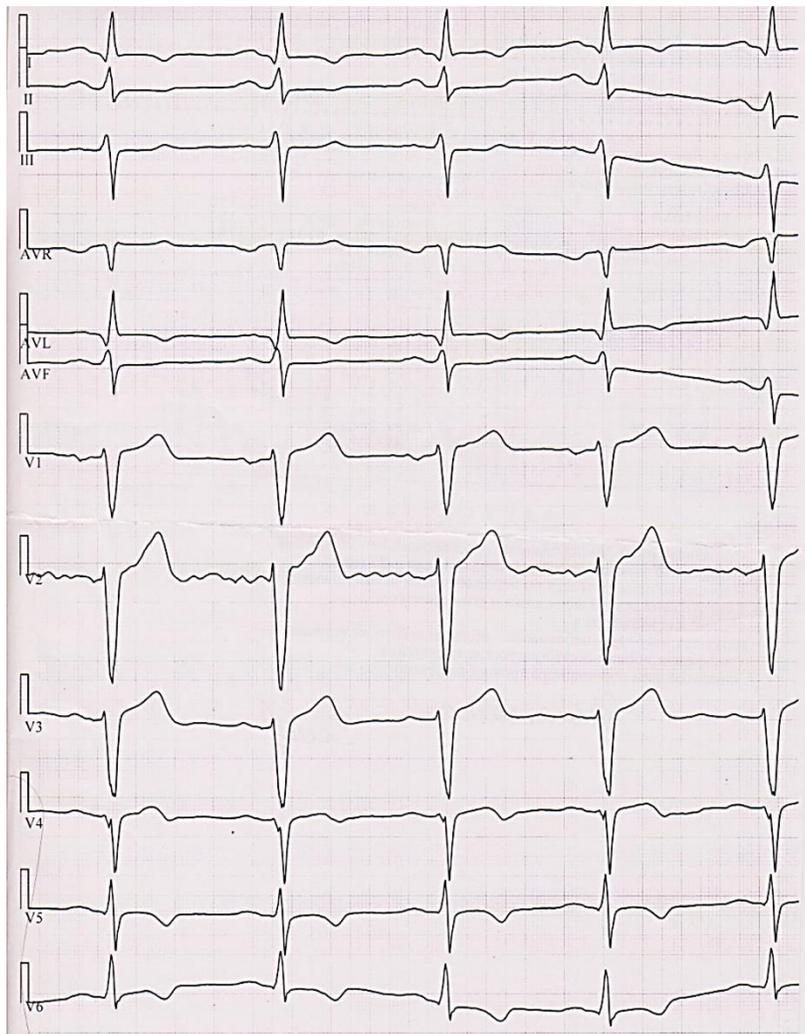
- Об'єм талії – 115 см
- ІМТ – 33 кг/м²
- ЧСС – 92 удари за хвилину
- АТ – 162/108 мм рт. ст. на обох руках
- Серцева аускультация без патологій
- Відмічено червоний дермографізм

Запропоновані інструментальні та лабораторні дослідження

- ЕКГ;
- Ехо КГ;
- Добовий моніторинг АТ;
- Аналізи крові та сечі, включаючи тест на мікроальбумінурію;
- Концентрація креатиніну сироватки крові з підрахунком ШКФ;
- Рівень креатиніну сироватки крові, Na, глюкози, загальний рівень холестерину, ліпідний профіль;
- Доплер-УЗД судин шиї;
- УЗД нирок та їх артерій;
- Офтальмоскопія;
- Оцінка функції щитоподібної залози;
- Коронарографія

Дані ЕКГ та ЕХОКГ

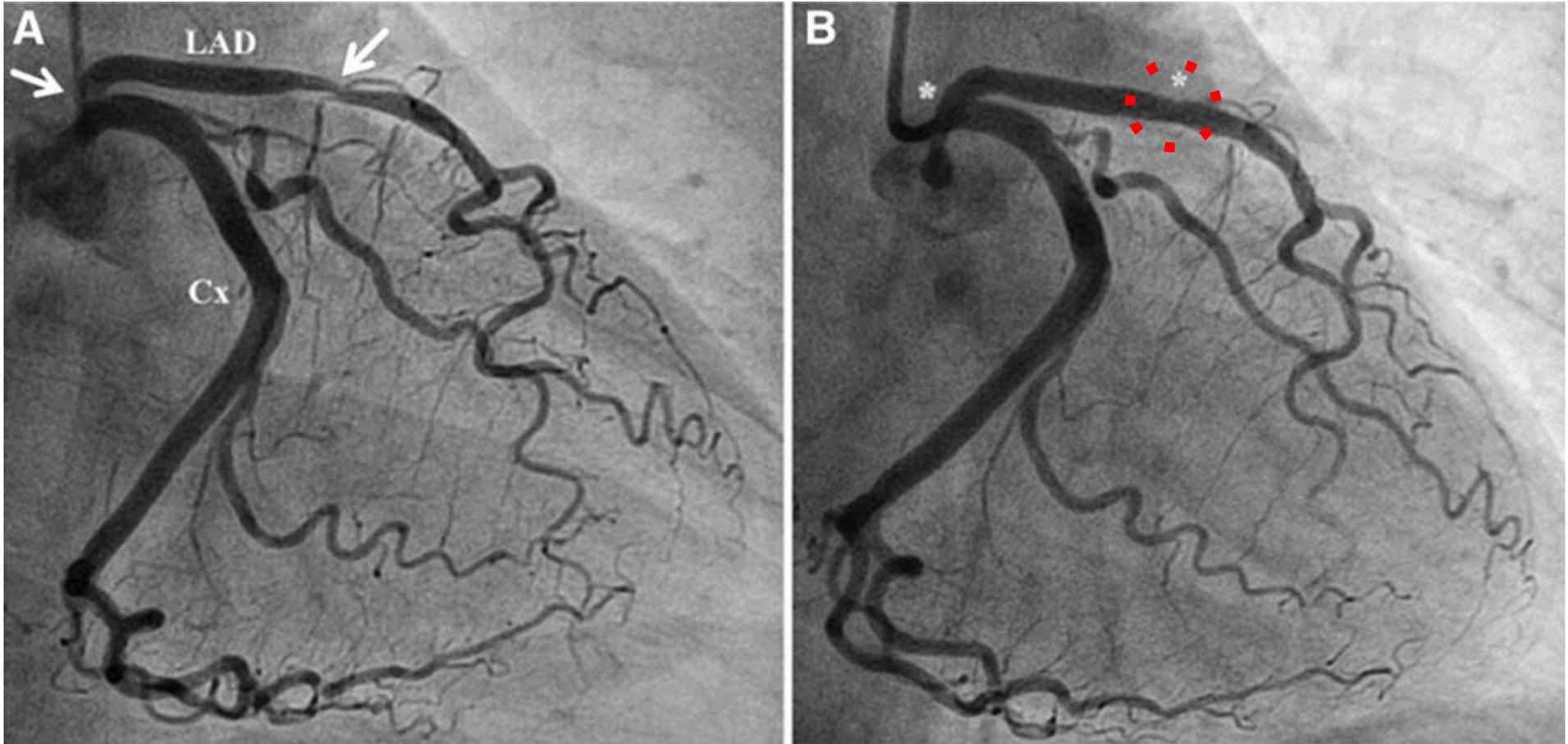
ЕКГ



Ехо
КГ

- ЛП – 40*38 мм
- КДО – 158 мл
- КСО – 79 мл
- ФВ – 50%
- ПП – 16*18 мм
- ПШ – без змін, рСТПШ – 25 мм рт.ст.
- Клапанний апарат – без змін
- Е/А - 0,70 (Норма -1,28±0,25, ДІ = 0,78–1,78)

Коронарографія при ІМ та через 2 роки



Результати інших досліджень

ДМАТ: 165/105 мм
рт. ст.

Холестерин – 6,0
ммоль/л

Тригліцериди – 1,8
ммоль/л

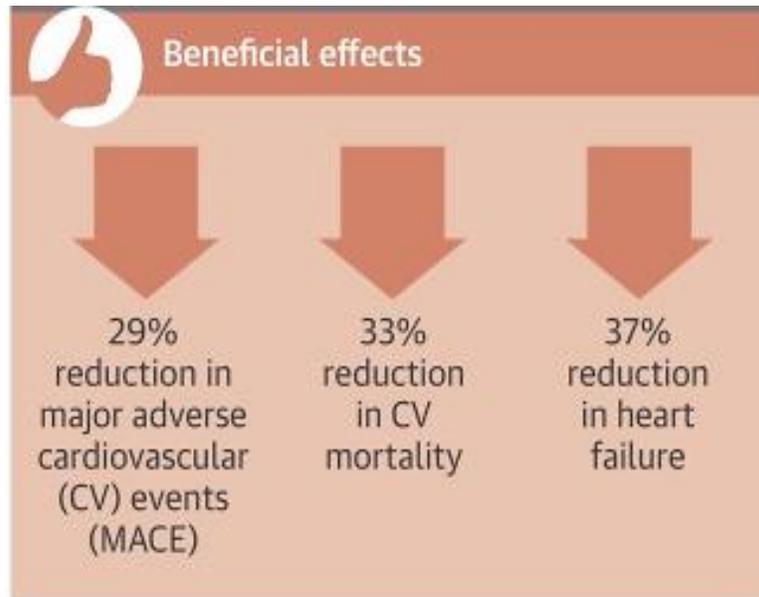
Рівень глюкози -
5,8 ммоль/л

Мікроальбумінурія
– 40 мг/добу

Офтальмоскопія –
ангіоспазм судин
сітківки

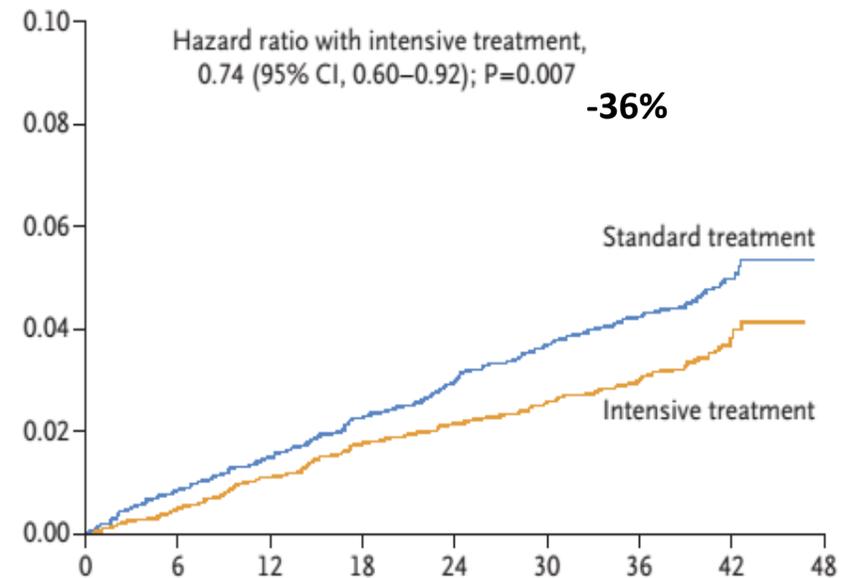
Докази ефективності більш жорсткого контролю АТ

SPRINT n= 9361



Bavishi, C. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):486-93.

STEP n= 8511



W. Zhang, et al., NEJM, 2021,
DOI: 10.1056/NEJMoa2111437

Необхідність в комбінаціях



18 652 patients

1. **Northern Europe** (Belgium, Germany, Sweden, Switzerland), **Southern Europe** (Greece, Italy, Spain, Turkey), **North America** (Canada), **Latin America** (Columbia, Mexico, Peru), **Middle East** (Kuwait, Lebanon, Qatar, Saudi Arabia, UAE), **Asia** (Hong Kong, Indonesia, Korea, Singapore, Taiwan, Thailand, Vietnam, Australia) 2. «Артеріальна гіпертензія» Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах – Рекомендована Наказом МОЗ України від 05.09.2018 № 11

Thomsen W, Devereux RB, Velazquez E, et al. *J Hum Hypertens.* 2010;24:336-344.

Основна терапевтична стратегія щодо медикаментозного лікування

	<p>Крок 1 Початкова терапія Подвійна комбінація</p>	<p>ІАПФ або БРА + БКК або діуретик</p>	<p>Монотерапія може застосована у хворих низького ризику та 1 ст. АГ або осіб дуже похилого віку (>80) та крихких пацієнтів</p>
	<p>Крок 2 Потрійна комбінація</p>	<p>ІАПФ або БРА + БКК + діуретик</p>	
 	<p>Крок 3 Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби</p>	<p>Резистентна АГ Додати спіро- (25-50 мг) або інший діуретик, альфа- або бета-АБ</p>	<p>Розглянути доцільність направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження</p>
		<p>Бета-АБ розглядати на будь-якому етапі при наявності показань для їх застосування: ІХС, ХСН, після ІМ, ФП, молоді жінки з або плануванням вагітності</p>	

Який препарат взяти за основу в стартову комбінацію

Основа для стартової комбінації

ІАПФ

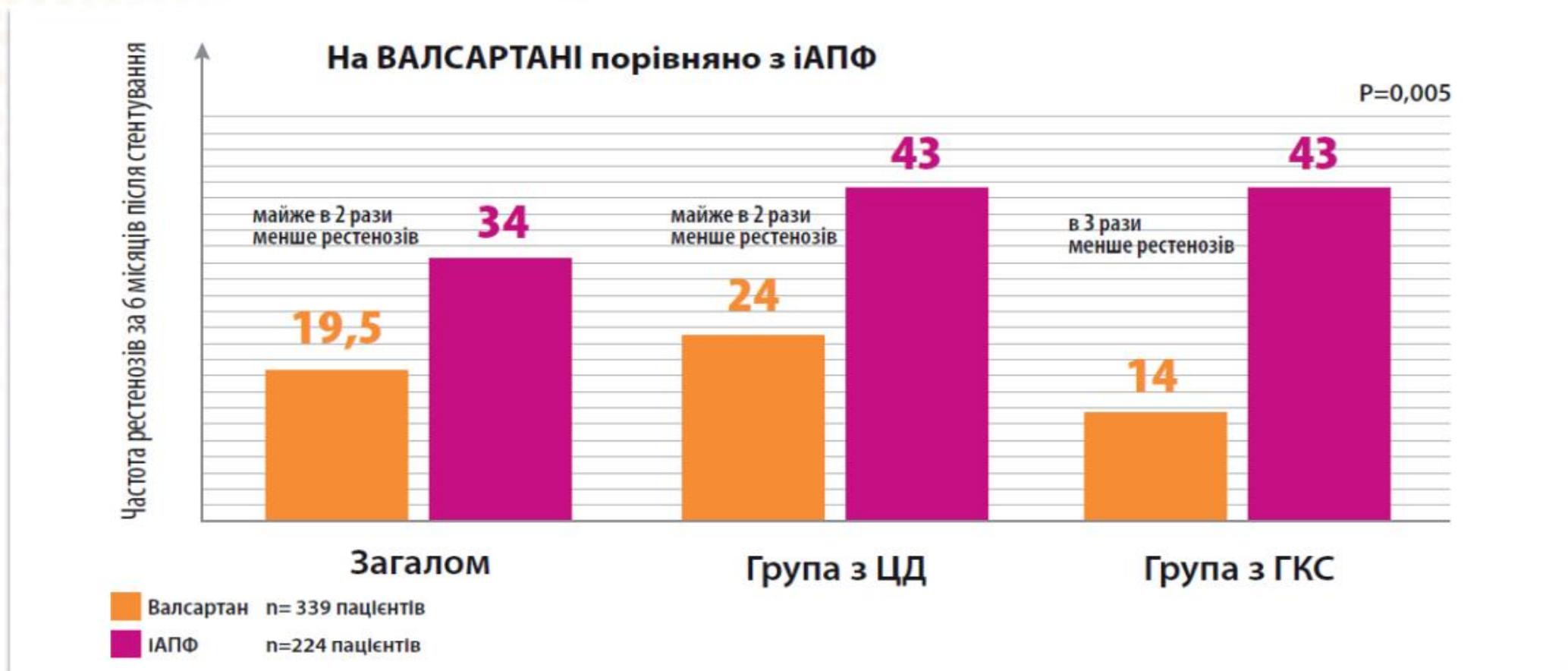
БРА II

БКК

Діуретик

Прийом ВАЛСАРТАНУ знижує частоту рестенозів за рахунок зниження запального процесу в атеросклеротичній бляшці

Дослідження VALVACE



БРА ефективніше за іАПФ в запобіганні СС катастроф у пацієнтів з перенесеним ІМ

59 353 пацієнта з ІМ



Через 1 рік

іАПФ в дослідженні: раміприл, периндоприл, лізиноприл, еналаприл, квинаприл.

ІМ – інфаркт міокарда
СС – серцево-судинні

Зниження екскреції білку з сечею





Вибір на користь

БКК

- Метаболічні порушення
- Подагра
- ІХС (стенокардія)
- Атеросклероз
- ХОЗЛ
- ХХН
- Вибір пацієнта
- Непереносимість діуретиків

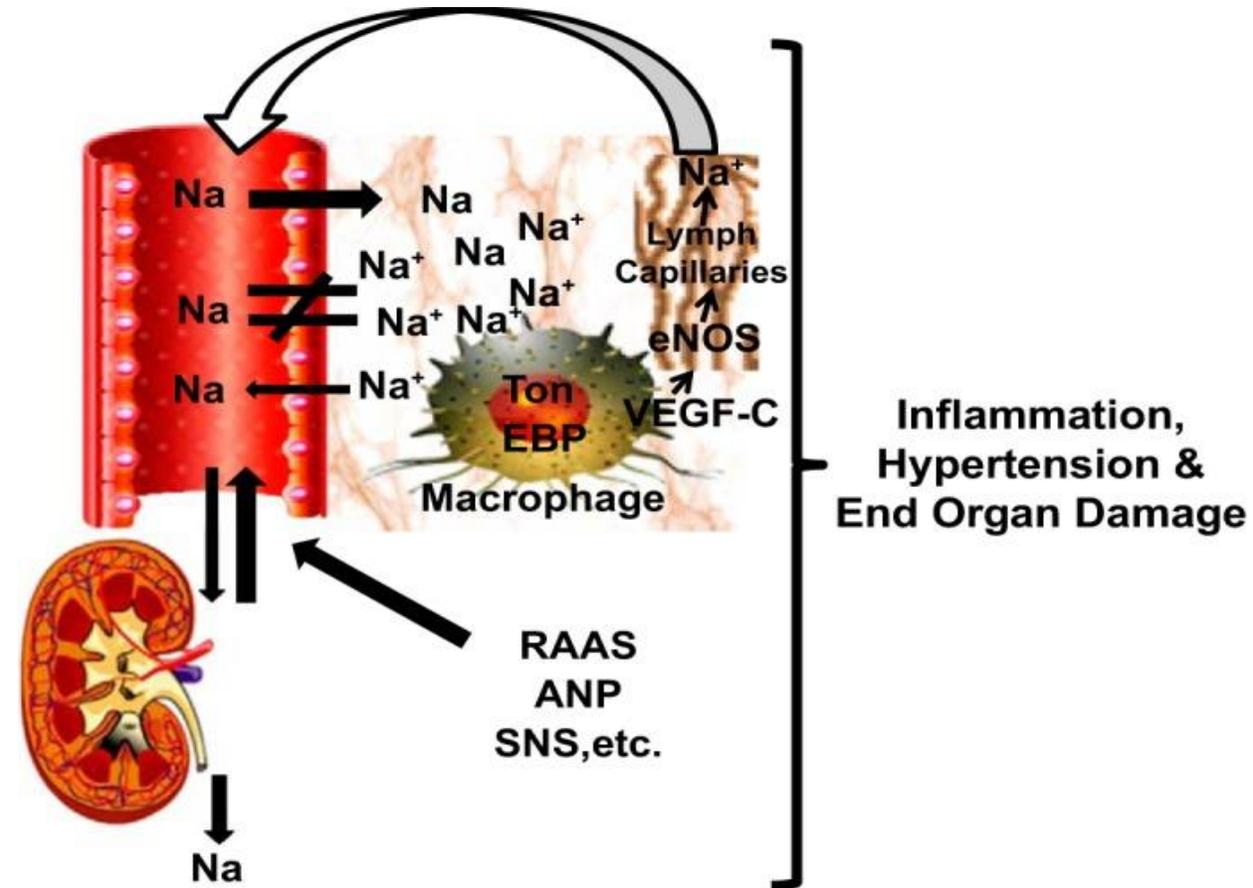
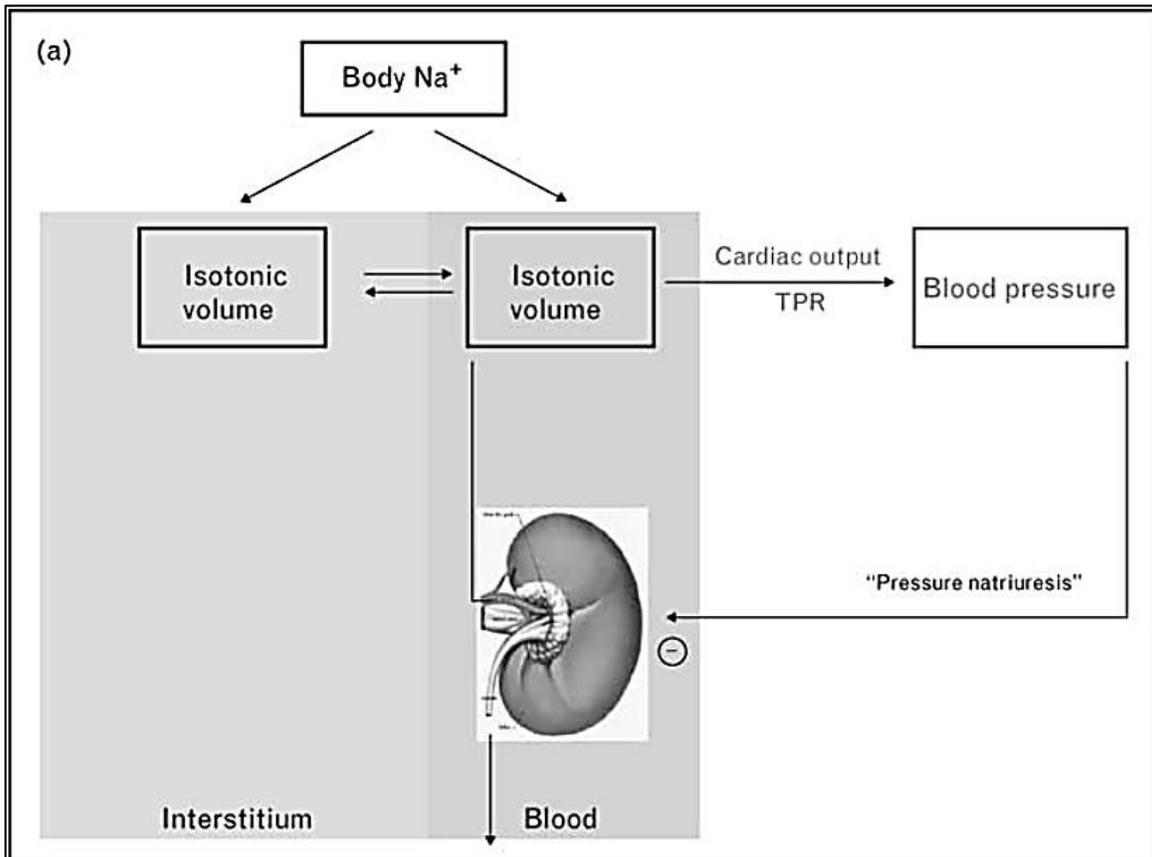
Діуретик

- Гіпергідратація
- набряки на ногах
- Тахікардія, тахіаритмії
- Гіперкаліємія
- ХСН
- Вибір пацієнта
- Непереносимість БКК

ЧОМУ АМЛОДИПІН?

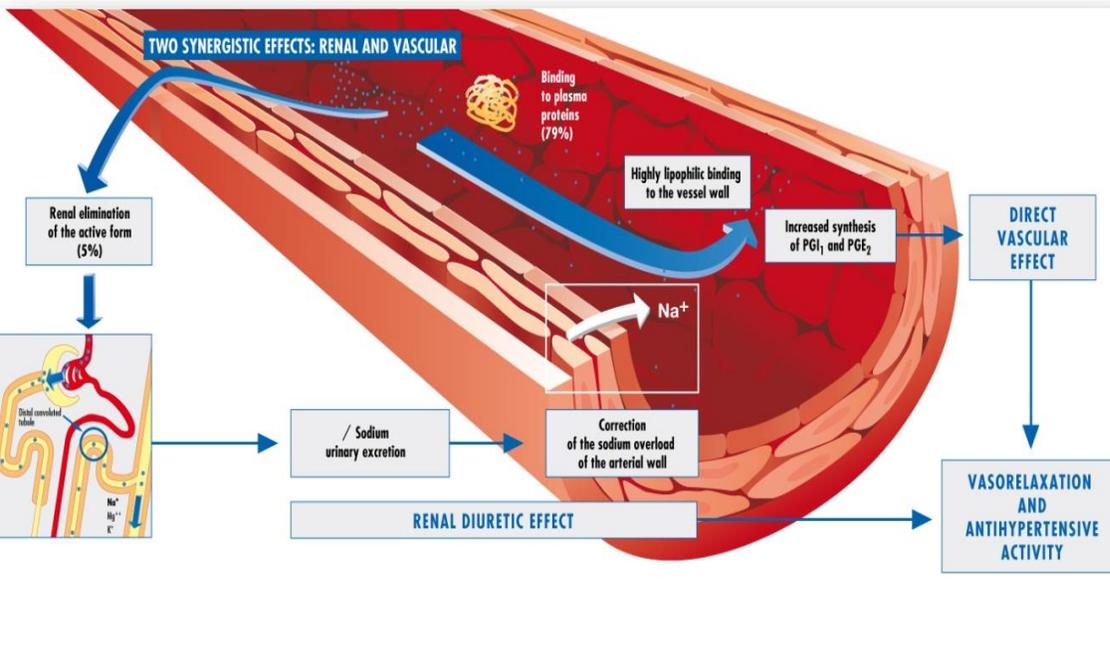
- Препарат не програв в жодному РКД
- Препарат має широкі показання для призначення (АГ, ІХС, атеросклероз і інш.)
- Препарат із найдовшим періодом виведення (до 64 год при АГ)
- Препарат не метаболізується у печінці, має високу біодоступність
- Метаболічно нейтральний, має незначне число побічних ефектів

Роль затримки натрію і рідини у патогенезі АГ



Механізми дії діуретиків

- **Ранній:** екскреція води та Na, зменшення ОЦК



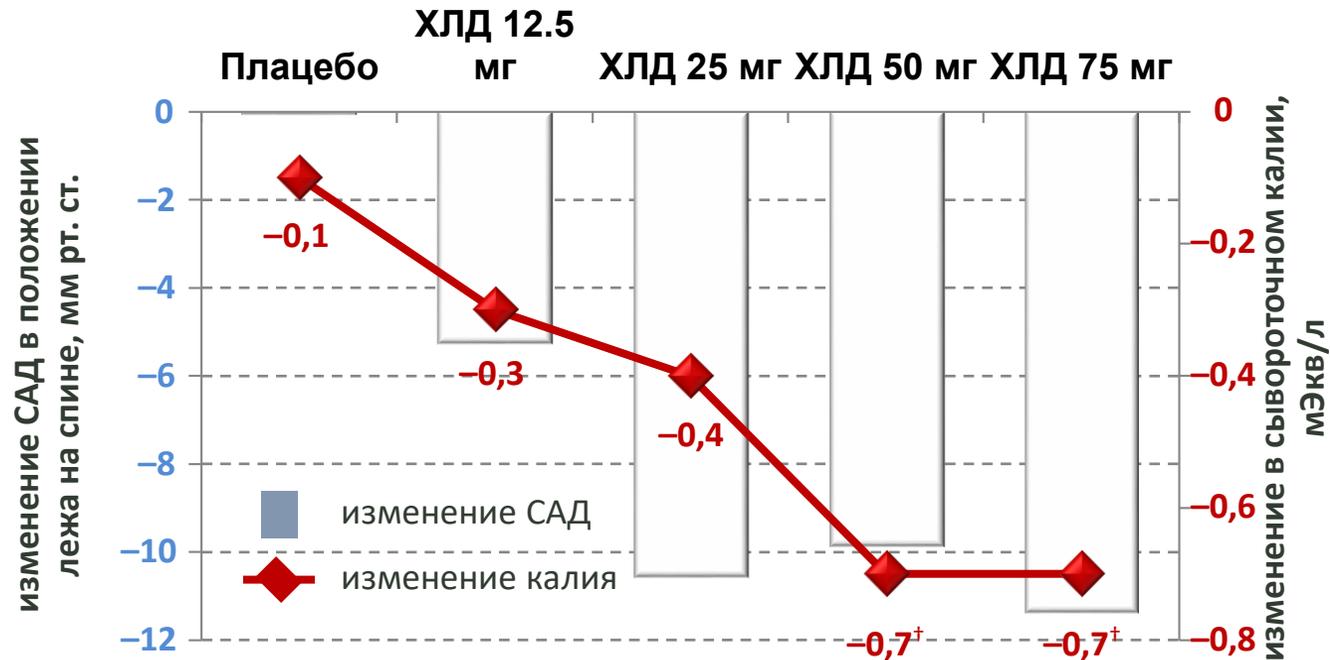
- **Хронічний (1):** \downarrow ОЦК, \downarrow преднавантаження на серце, \downarrow серцевого викиду
- **Хронічний (2):** \downarrow ЗПО внаслідок вазодилатації - \downarrow чутливості судинної стінки до вазопресорних субстанцій

Характеристики тiazидних діуретиків

Препарат	Добова доза, мг	Біодоступність, %	Початок ефекту, год.	Пік ефекту, год.	Тривалість ефекту, год	Період напіввиведення, год.
Хлортiazид	500-2000	30-50	1-2	4-5	6-12	1,5-2
Гідрохлортiazид	12,5-100	65-75	1.5-2	4-6	8-18	2,5-3
Хлорталідон	25-200	60-70	2	4-8	72	24-48
Метолазон*	0.5-10	80-90	1-2	2-8	36-48	18-24
Індапамід*	1,5-5	90	1,5-2	2-4	18-36	8-16

* - є ретардні форми препаратів, тривалість дії яких подовжено

Вплив різних доз хлорталідона на АТ і вміст калію через 12 тижнів



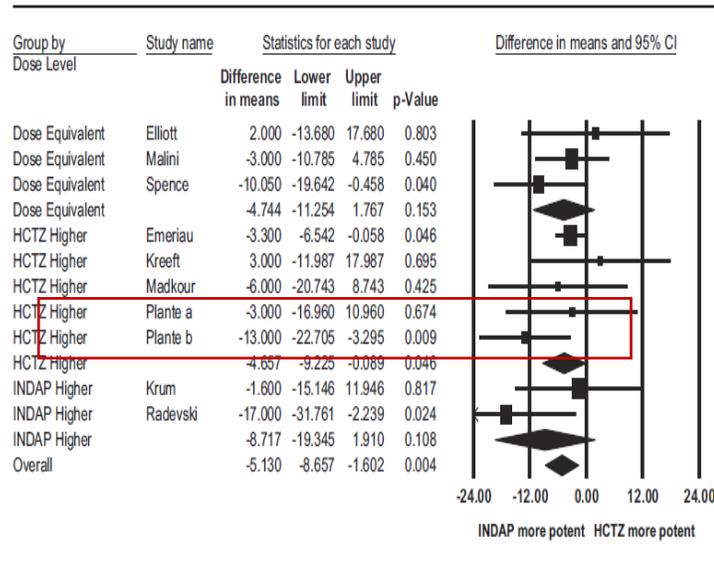
*статистически значимое различие ($p < 0,05$) в изменении САД против плацебо

†статистически значимое различие ($p < 0,05$) в изменении сывороточного калия против плацебо

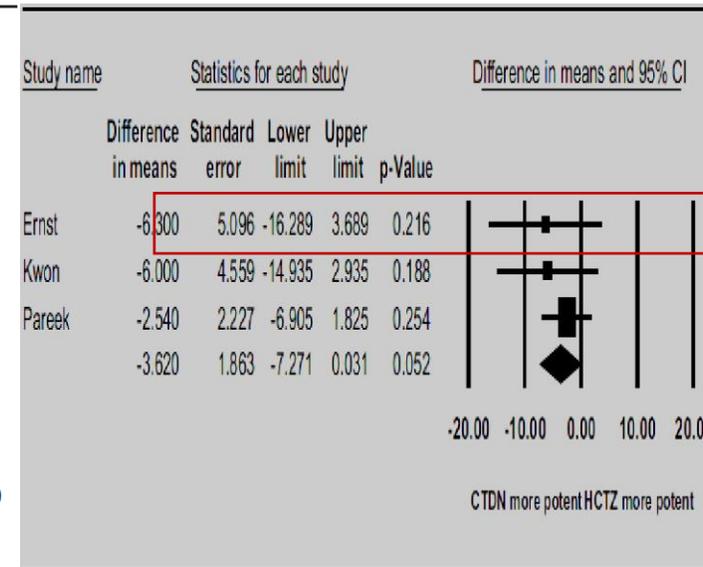
Мета аналіз антигіпертензивної ефективності ГХТХ та тіазид-подібних діуретиків

14 eligible trials: 10 with HCTZ–INDAP comparisons, 3 with HCTZ–CTDN comparisons of SBP

ГХТЗ проти Індапаміда



ГХТЗ проти Хлорталідона

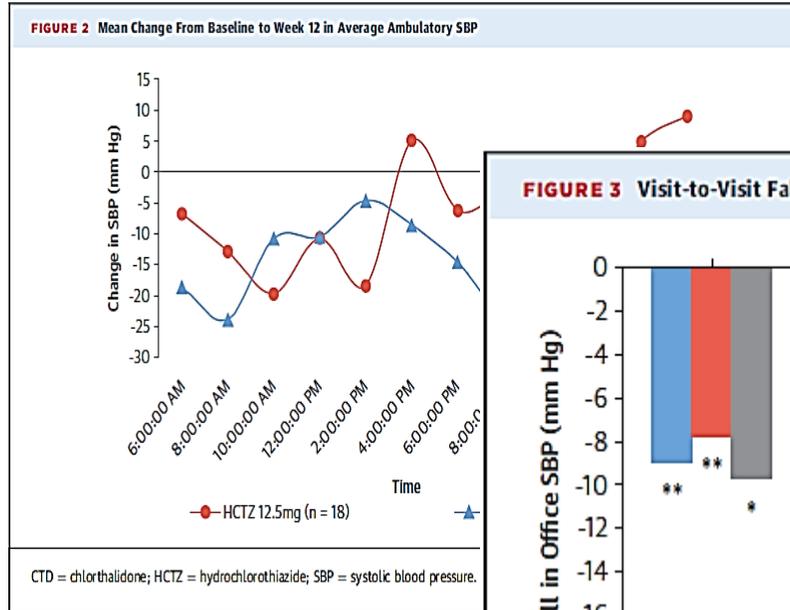


Дані зниження артеріального тиску ХТД, ІНД

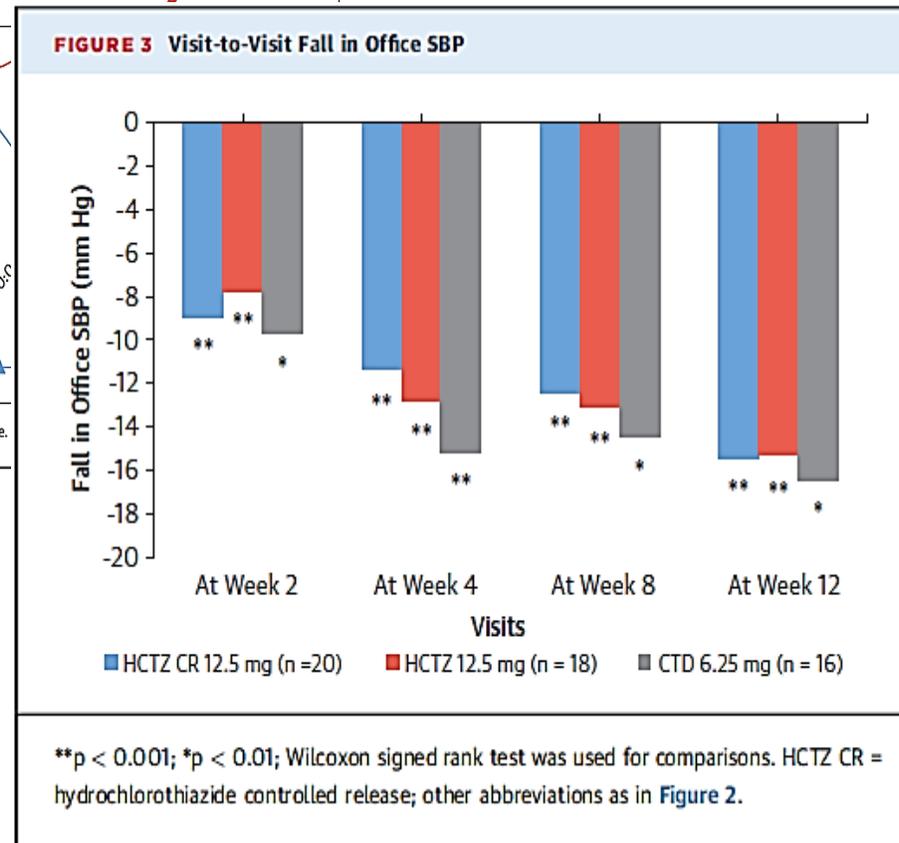
Хлорталідон	Систолічний артеріальний тиск мм рт.ст (95% ДІ)	Діастолічний артеріальний тиск мм рт (95% ДІ)
12,5-15 мг/добу	-10,1 (-13,9 до -6,3)	-2,6 (-5,1 до -0,0)
25 мг/добу	-13,6 (-16,0 до -11,3)	-4,0 (-5,7 до -2,3)
50 мг/добу	-9,9 (-13,4 до -6,4)	-4,9 (-7,3 до -2,5)
75 мг/добу	-12,9 (-24,7 до -1,2)	-5,5 (-13,1 до 2,1)
Загалом	-12,0 (-13,7 до -10,2)	-3,9 (-5,1 до -2,7)

Індапамід	Систолічний артеріальний тиск мм рт.ст (95% ДІ)	Діастолічний артеріальний тиск мм рт (95% ДІ)
1,0 мг/добу	-9,7 (-19,9 до 0,5)	-3,0 (-9,6 до 3,6)
1,25 мг/добу	-7,4 (-9,2 до -5,5)	-3,6 (-4,6 до -2,5)
1,5 мг/добу	-9,4 (-11,5 до -7,3)	-4,1 (-5,4 до -2,7)
2,0 мг/добу	-8,7 (-17,4 до -0,0)	-3,6 (-8,3 до 1,1)
2,5 мг/добу	-11,9 (-15,9 до -8,0)	-5,3 (-7,7 до -3,0)
5,0 мг/добу	-9,6 (-19,4 до 0,2)	-4,0 (-10,3 до 2,3)
Загалом	-8,7 (-10,0 до -7,4)	-3,9 (-4,6 до -3,1)

Вплив ГХТЗ та ХЛО на зниження САТ за даними добового моніторингу



54 patients with stage 1 hypertension





ORIGINAL PAPER

WILEY

Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing, left ventricular hyp analysis

George C. Roush MD¹

Michael E. Ernst PharmD³

¹NYU School of Medicine, New York, New York

²SUNY Downstate Medical Center, New York, New York

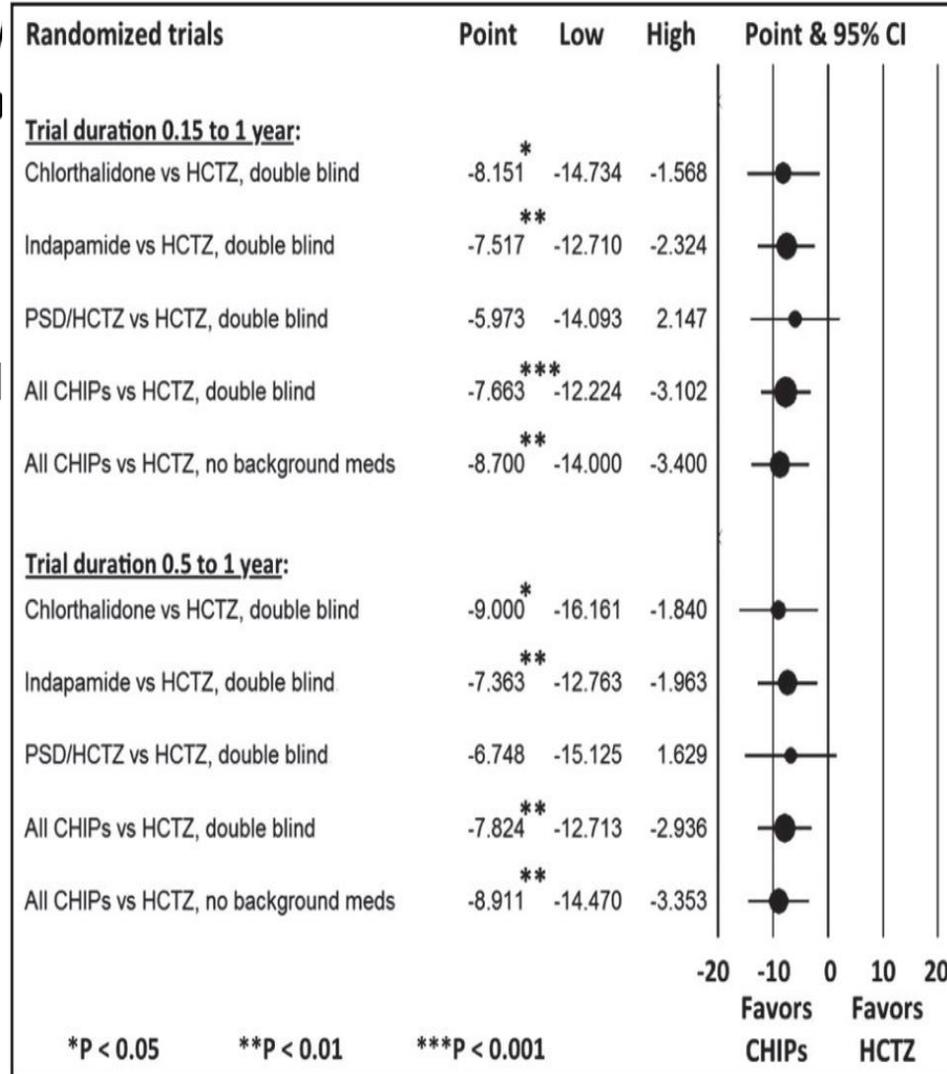
³University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa City, Iowa

⁴Department of Medicine and Pharmacology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

⁵Cardiovascular Institute, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey

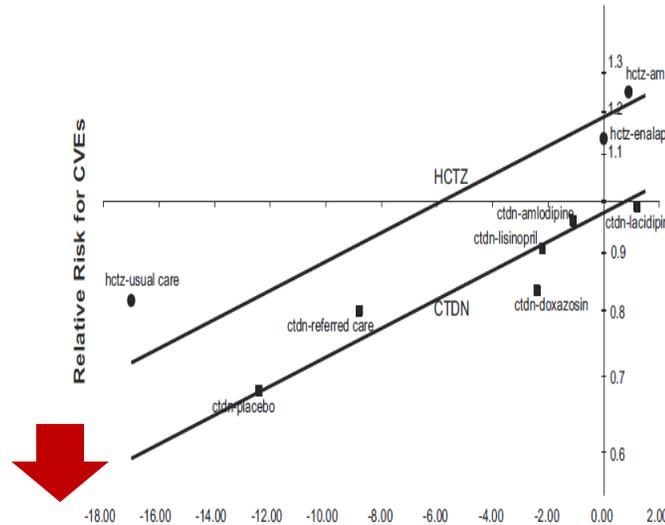
Correspondence

George C. Roush, NYU School of Medicine, New York, NY.
Email: groush@gcr0.com

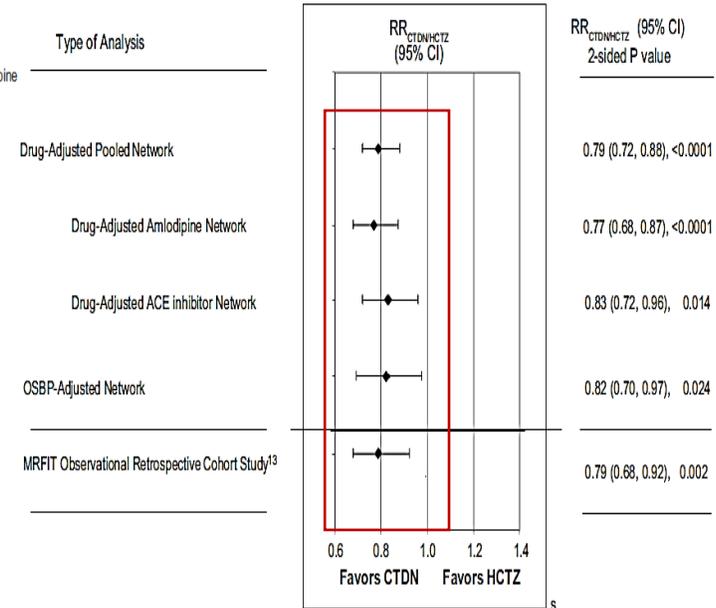


Порівняння ГХТЗ та Хлорталідону

Різниця у зниженні САТ



Ефективність попередження СС ускладнень



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

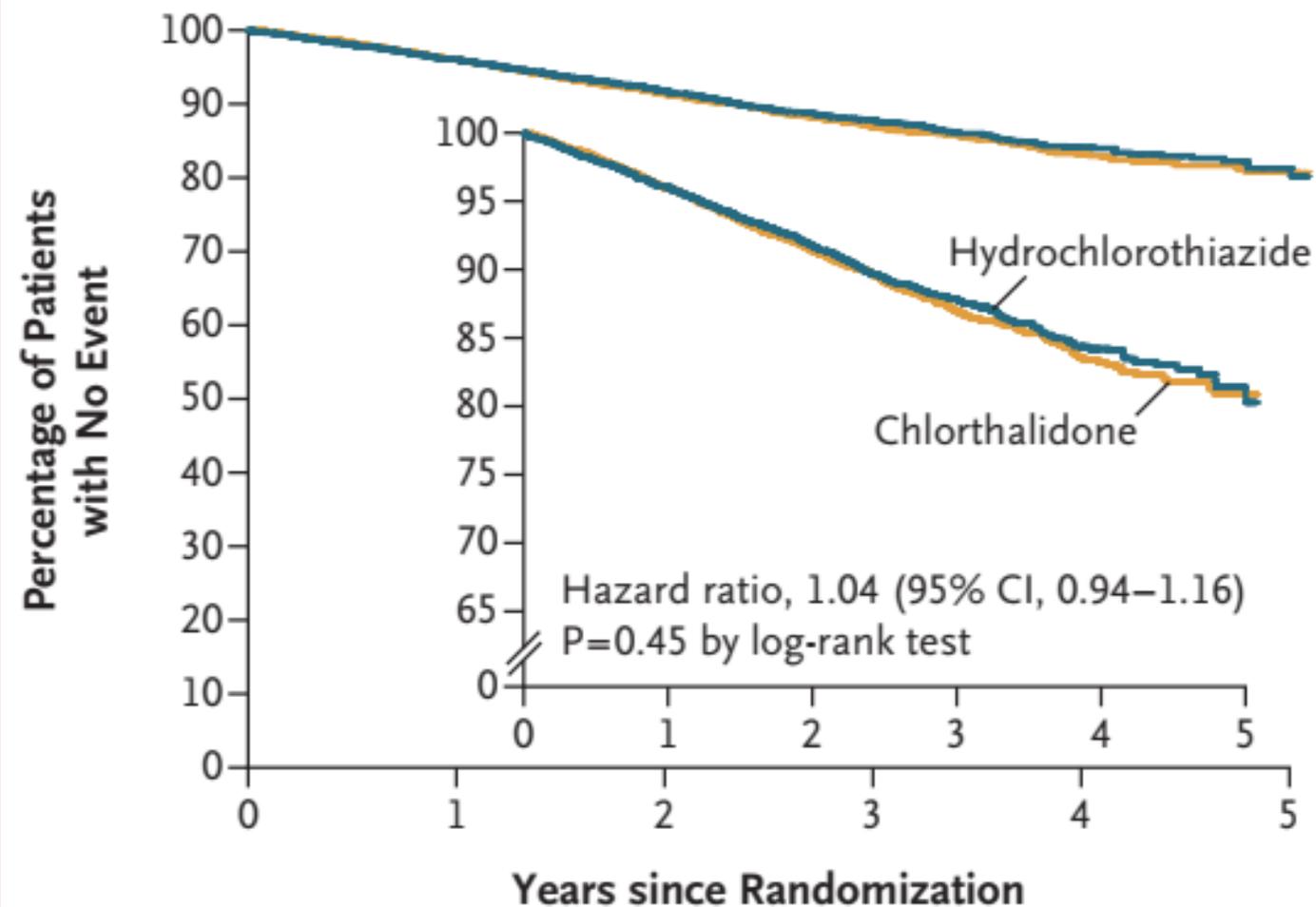
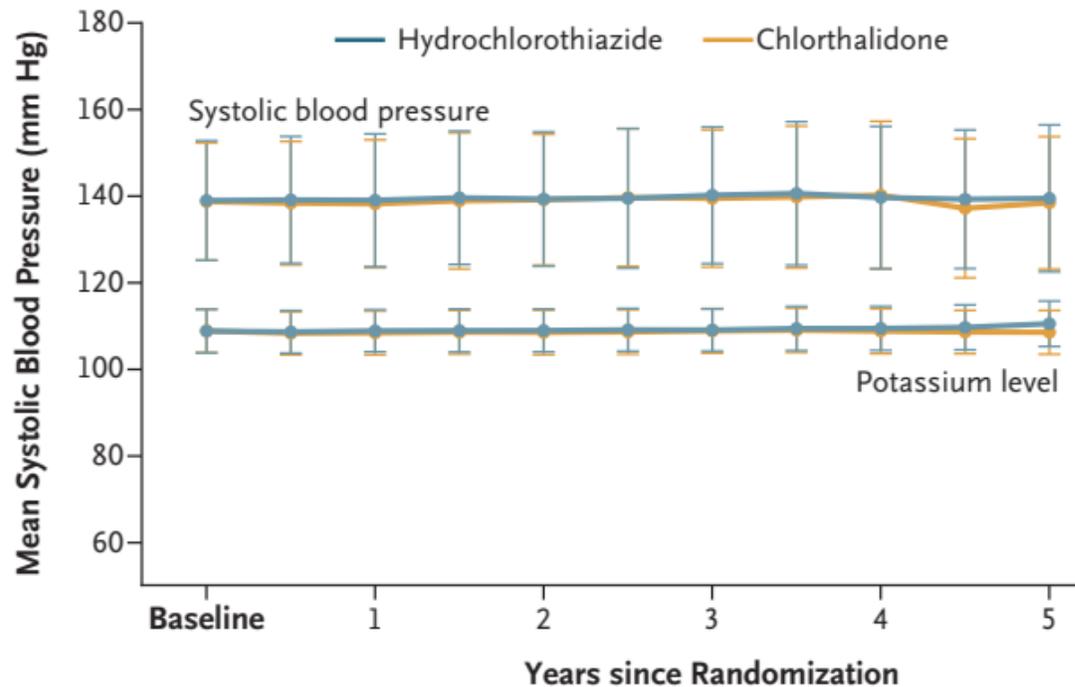
ESTABLISHED IN 1912

DECEMBER 29, 2022

VOL. 387 NO. 26

Пацієнти в групі хлорталідону, яким початково був призначений гідрохлоротіазид у добовій дозі 25 або 50 мг, були переведені на прийом хлорталідону в добовій дозі 12,5 бо 25 мг відповідно.

Hydrochlorothiazide for Hypertension—



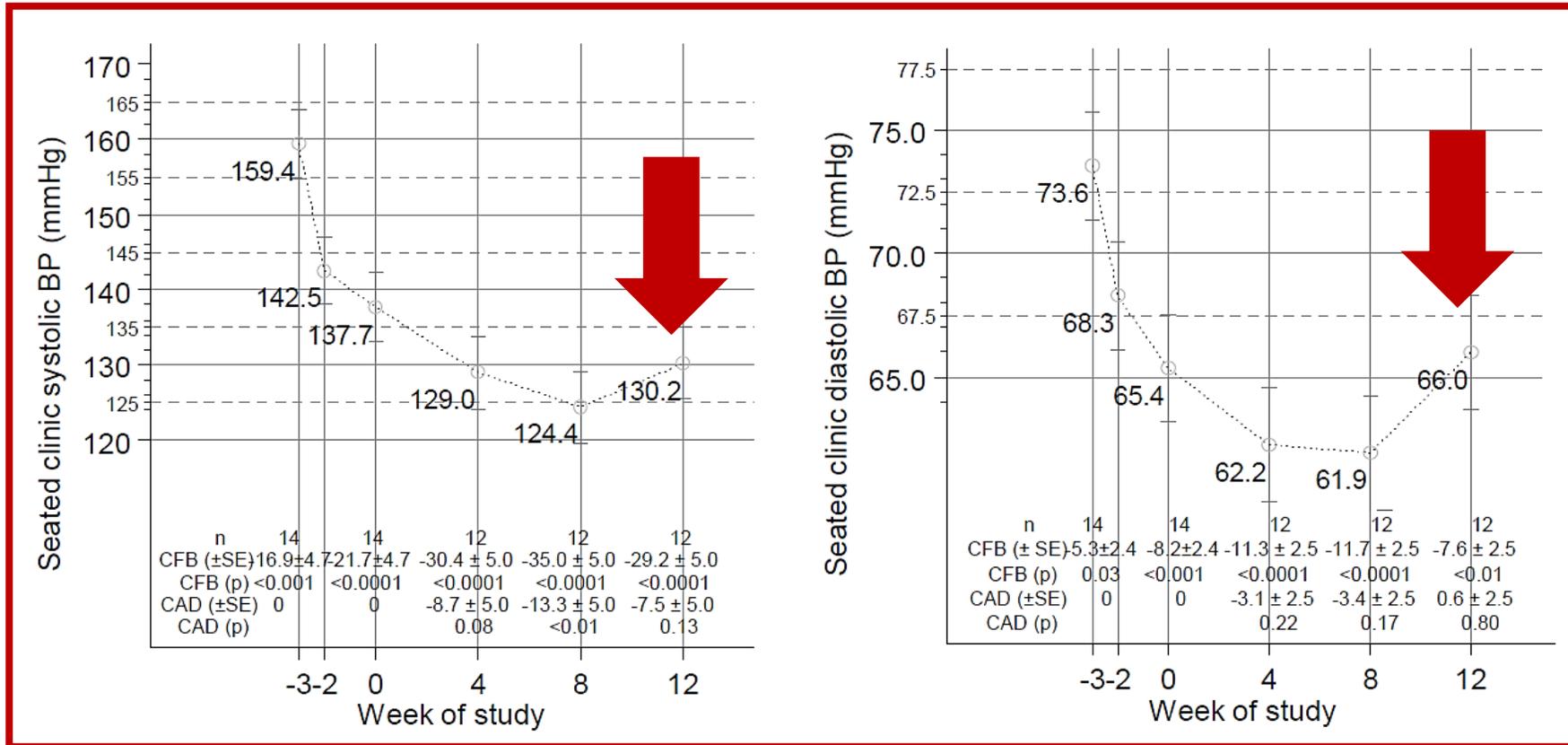
A total of 13,523 patients underwent randomization. At baseline, hydrochlorothiazide at a dose of 25 or 50 mg was given to 12,781 patients (94.5%). The mean blood pressure was 138 mm Hg.

Тіазидні та тіазид-подібні
діуретики не слід застосовувати
при низькій ШКФ???

Coronary Heart Disease Events in ALLHAT by Glomerular Filtration Rate at Baseline

<u>Variable</u>	<u>6-Year Rates per 100</u>		
	<u>Chlorthalidone Group</u>	<u>Amlodipine Group</u>	<u>Lisinopril Group</u>
Nonfatal MI and fatal CHD			
Total	11.5	11.3	11.4
GFR \geq 90 mL/min per 1.73 m ²	8.7	7.6	9.0
GFR 60 - 89 mL/min per 1.73 m ²	10.9	10.9	10.6
GFR <60 mL/min per 1.73 m ²	15.2	16.0	15.1

Chlorthalidone for Poorly Controlled Hypertension in Chronic Kidney Disease: An Interventional Pilot Study

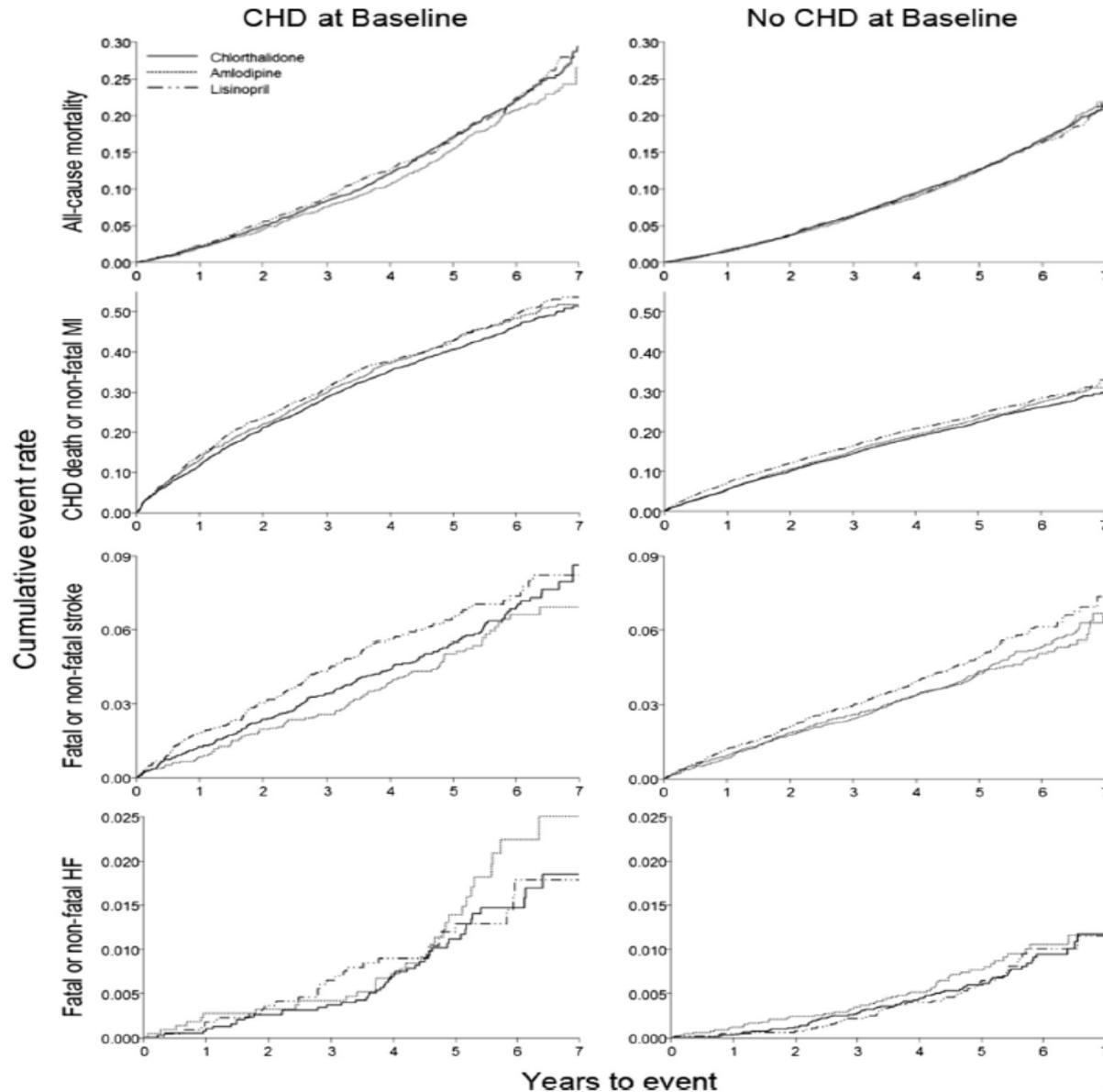


with 24-hour ambulatory BP monitoring, chlorthalidone was added to existing medications in a dose of 25 mg/day, and

Adverse effects may occur within a few weeks and should be carefully monitored.

Тіазидні та тіазид-подібні
діуретики не слід
застосовувати при ІХС???

ALLHAT: Вплив різного лікування на смертність та захворюваність у хворих з ІХС та без



Тіазидні та тіазид-подібні
діуретики не мають переваг
при резистентній АГ???

Поширеність резистентної гіпертензії



Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1635-42..



Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug;28(8):463-8.



Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 7;6(12):e007365. doi: 10.1161/JAHA.117.007365.



Sinnott SJ, Smeeth L, Williamson E, Douglas IJ. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995-2015. *BMJ*. 2017 Sep 22;358:j3984.

2018

Hypertension

Volume 72, Issue 5, November 2018, Pages e53-e90

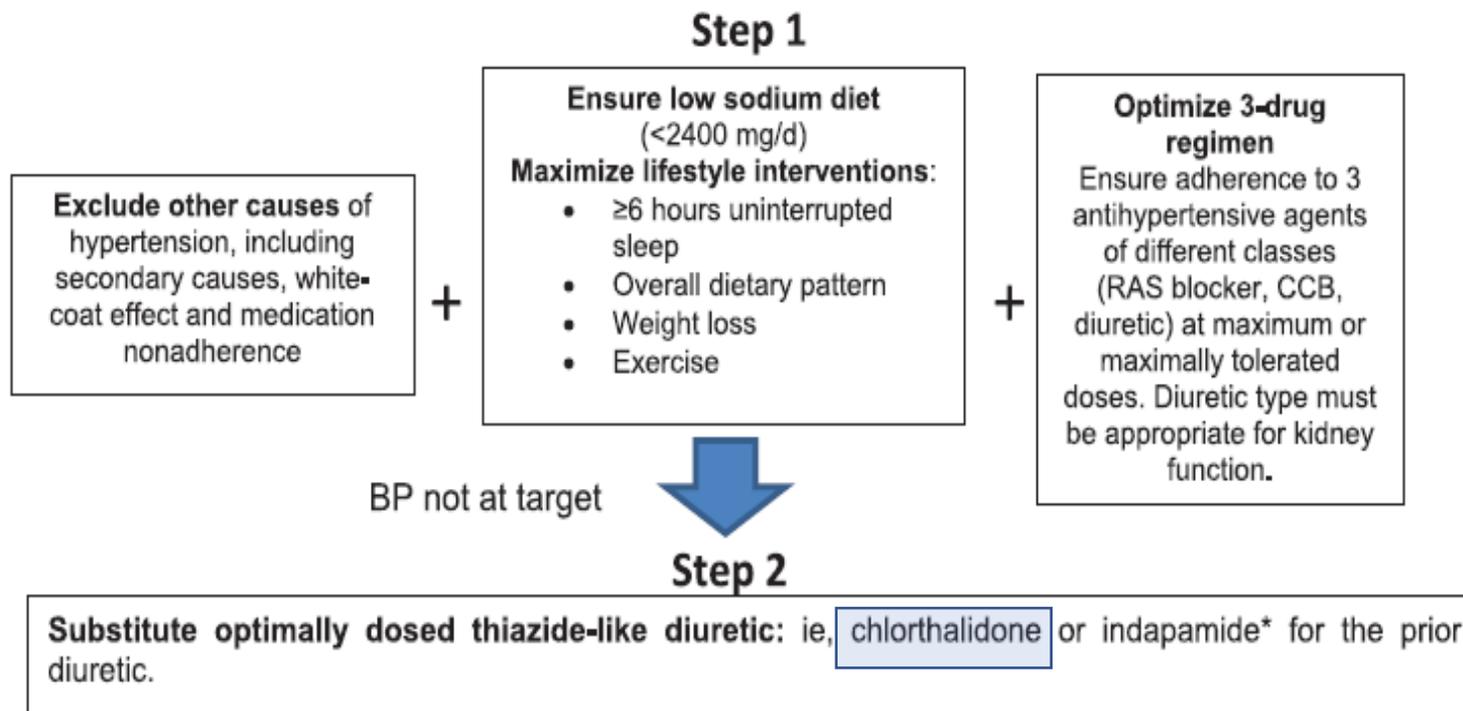
<https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>



AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association

Покроковий підхід до лікування резистентної АГ



*These diuretics maintain efficacy down to estimated glomerular filtration rates (eGFRs) of 30 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²

Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT



Sripal Bangalore, MD, MHA,^a Barry R. Davis, MD, PhD,^b William C.ushman, MD,^c Sara L. Pressel, MS,^b Paul M. Muntner, PhD,^d David A. Calhoun, MD,^d John B. Kostis, MD,^e Paul K. Whelton, MB, MD, MSc,^f Jeffrey L. Probstfield, MD,^g Mahboob Rahman, MD,^h Henry R. Black, MD,^a for the ALLHAT Collaborative Research Group¹

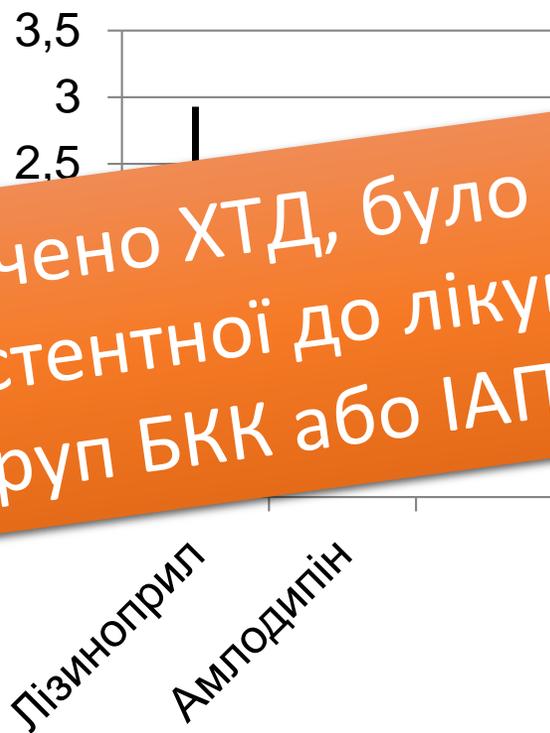
- 14 684 учасників ALLHAT відповідали критеріям та були проаналізовані
- Частота виявлення на етапі 2 років лікування хворих із рівнем АТ $\geq 140/90$ на 3-х препаратах **АБО** $< 140/90$ на 4 препаратах

Частота резистентної АГ у дослідженні ALLHAT

Частота резистентної АГ через 2 роки (%)



Відносний ризик розвитку резистентної АГ у порівнянні із хлорталідоном

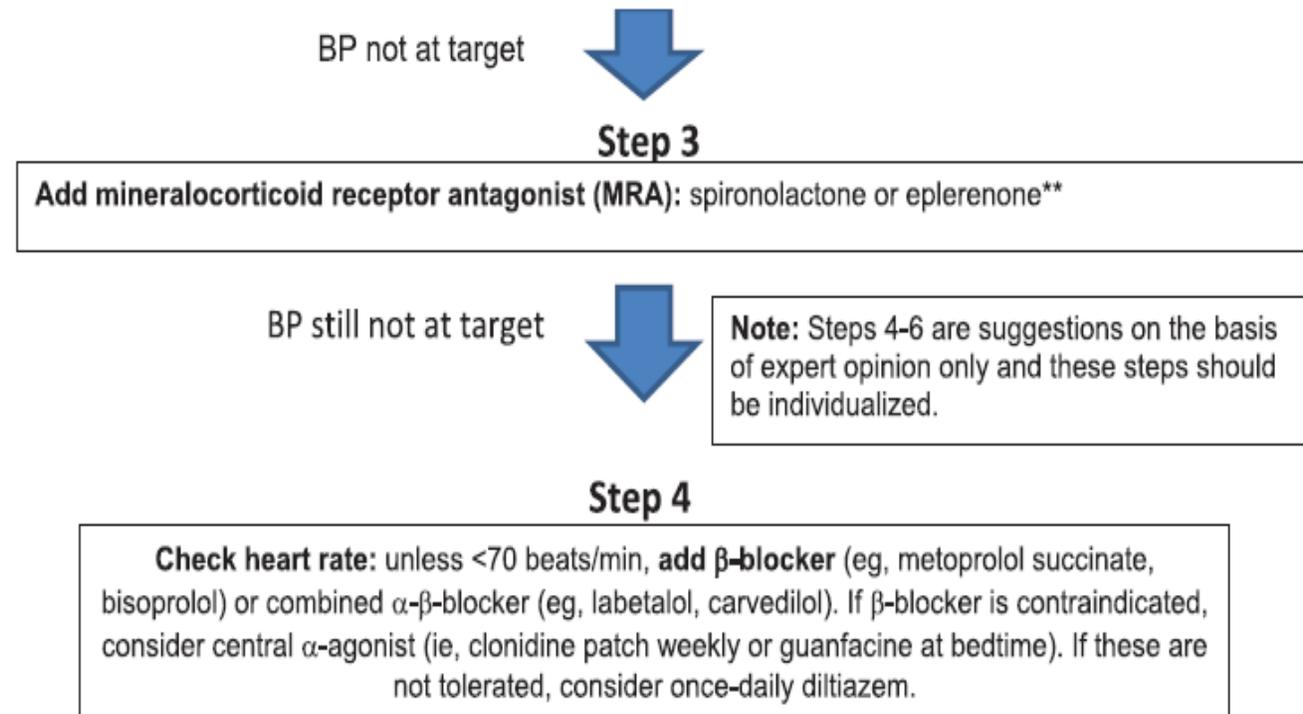


“у хворих, яким призначено ХТД, було менше шансів на розвиток резистентної до лікування АГ, ніж у пацієнтів із груп БКК або ІАПФ”

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association

Покроковий підхід до лікування резистентної АГ

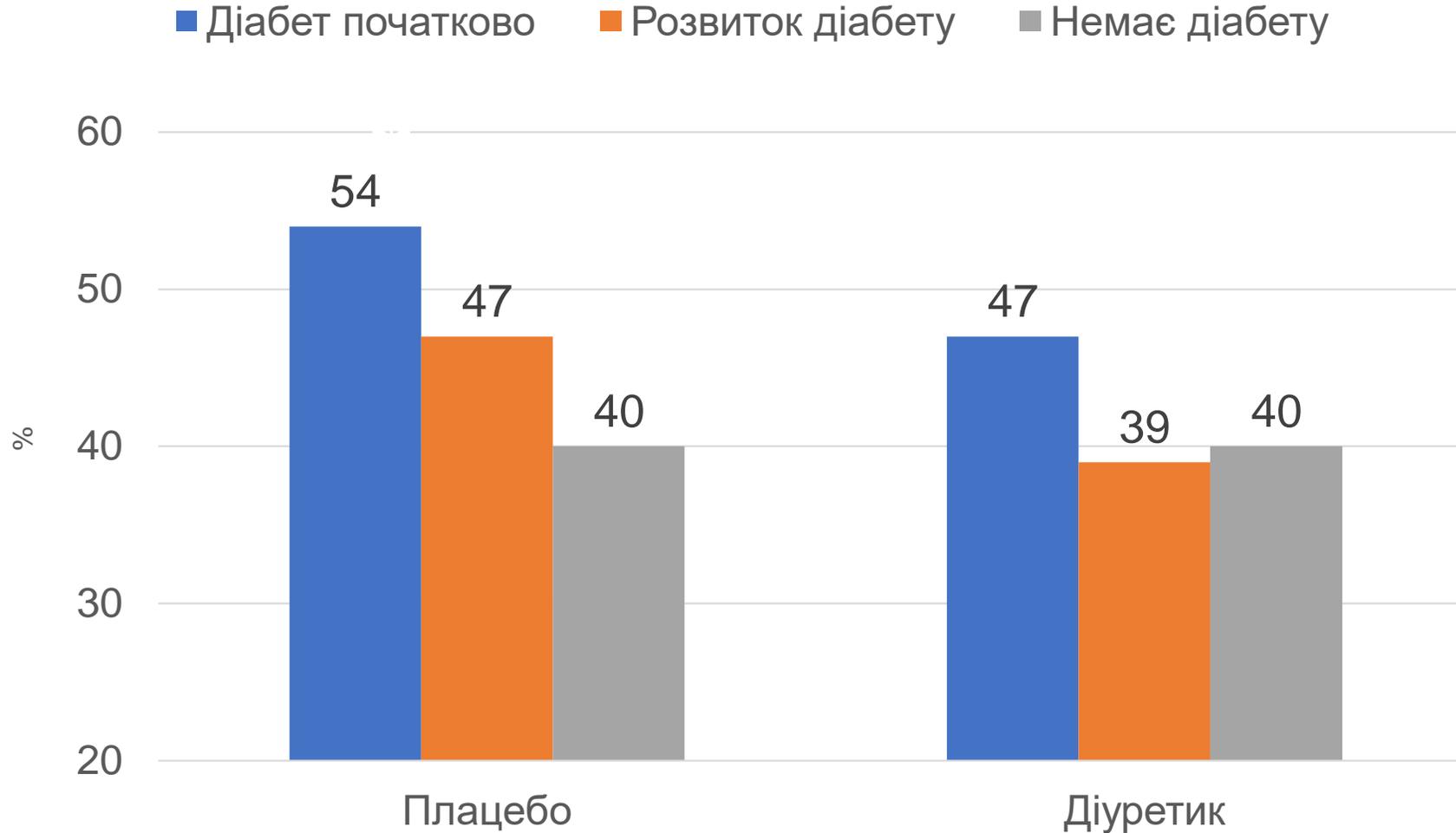


**Use caution if eGFR is <30 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²

Тіазидні та тіазид-подібні
діуретики збільшують ризик
цукрового діабету 2-го типу

SHER-X: загальна смертність (%)

14.3 років після дослідження



ALLHAT: вплив нових випадків ЦД на смертність*

(Cox Regressions)

Група	Розвиток ЦД / Без ЦД	
	HR (95% CI), p	P for interaction
Всі	1.31 (0.95 – 1.81), 0.10	0.19
Хлорталідон	1.05 (0.66 – 1.67), 0.83	
Амлодипін	1.92 (1.07 – 3.44), 0.03	
Лізиноприл	1.31 (0.64 – 2.70), 0.46	

* -У хворих без діабету на початку дослідження.

Стандартизовано за віком, раси, статі, курінням, початковим рівнем глюкози, ІМТ, рівнем артеріального тиску, терапією статинами та бета-блокаторами

Лікування:



- Зміни способу життя (схуднення, дієта, регулярні фізичні навантаження, відмова від паління та алкоголю)
- АСК мг 1 р/добу
- Розувастатин 20 мг 1/добу
- Бісопролол – 5 мг 1 раз на добу
- Хлорталідон 25 мг 1 р/добу
- Валсартан/Амлодипін (Діфорс XL) 160/10 1 р/добу

Анонс ! Хлорталідон від компанії Асіно

