

- 1991; 9: 217–23.
 7. Crub JD, Pressel SL, Cutler JA et al. JAMA 1996; 276: 1886–92.
 8. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenboger WH et al. N Eng J Med 1999; 340: 677–84.
 9. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and Micro-Hope sub-study. Lancet 2000; 355: 253–9.
 10. Hansson L, Zanchetty A, Carruthers S et al. Lancet 1998; 351: 1755–62.
 11. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Scriber RW. Diabetes Care 2000; 23 (suppl. 2): 54–64.
 12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 703–13.
 13. Haas SL, Vos T, Gilbert RE et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003 Nov; 146 (5): 848–53.
 14. Jacob S, Reit K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of b-blocking agents? Amer J Card 1998; 11: 1258–65.

15. Чихладзе ИМ, Чазова ИЕ. Возможности применения бета-адренорецепторных блокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертензией. Consilium medicum 2004; 2: 39–41.
 16. Александров АА. β-Блокаторы и сахарный диабет: август 2004. Рус. мед. журн. 2004; 15: 953–6.
 17. Чазова ИЕ, Мычка ВВ. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
 18. Ахмедова ОО, Петрий ВВ, Маколкин ВЛ и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета-адренорецепторных небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2003; 2: 40–3.
 19. Ахмедова ОО, Гаврилов ЮВ, Маколкин ВЛ и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных легкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Рос. кардиол. журн. 2003; 2: 43–7.
 20. Кириченко АА, Миронова ЕВ. Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола. Кардиология. 2002; 12: 35–7.

Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать?

Д.В.Преображенский, И.М.Шатунова, А.В.Маренич, Е.В.Колпакова, Т.М.Стеценко
 Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда, а также сердечной и почечной недостаточности. Распространенность АГ составляет 20–40% у взрослого населения многих промышленно развитых стран мира, а среди лиц пожилого возраста ее частота превышает 50%.

В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной медикаментозной терапии АГ. При снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст. риск развития мозгового инсульта снижается в среднем на 40%, а инфаркта миокарда – на 16% [1].

Среди различных классов антигипертензивных средств диуретики, несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения несложненных форм АГ, учитывая доказательство их способности улучшать отдаленный прогноз. Опыт применения тиазидных диуретиков в лечении АГ гораздо более обширен, чем других препаратов, история их использования начинается с конца 50-х годов прошлого века. Дополнительные преимущества приобретают диуретики, имеющие низкую стоимость. Не случайно эксперты США рекомендуют именно диуретики для начальной терапии у большинства пациентов с гипертонической болезнью [2].

Для длительной терапии АГ используются главным образом тиазидные и тиазидоподобные диуретики, обладающие более длительным натрийуретическим и антигипертензивным действием, чем короткодействующие петлевые диуретики типа буметанида и фуросемида.

Следует отметить, что диуретики, которые сегодня используются при лечении АГ, не представляют собой однородную группу. Наряду с бензотиадиазинами умеренным натрий- и диуретическим действием обладают некоторые гетероциклические соединения – фталимидины (хлорталидон, клорексолон), квиназолины (квинетазон, метолазон), хлорбензамиды (индапамид, клопамид, ксипамид) и бензенесульфониамиды (мефрузид). Указанные гетероциклические соединения имеют такое же место приложения действия на уровне дистальных почечных канальцев, как и тиазидные диуретики, хотя отличаются от них по химической структуре. Поэтому их обычно называют тиазидоподобными (thiazide-like, thiazide-type) диуретиками.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики с учетом особенностей почечных эффектов можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), эффективность и безопасность которых при АГ оценивали в рандомизированных контролируемых исследованиях. Второе поколение включает производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Второе поколение тиазидоподобных диуретиков отличается от первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности [3–5]. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.

Между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками имеются определенные различия, некоторые из которых могут иметь существенное клиническое значение. Так, длительность натрийуретического и антигипертензивного эффектов наиболее часто используемого тиазидного диуретика гидрохлортиазида составляет 6–18 ч, в то время как длительность действия индапамида и хлорталидона обычно превышает 24 ч. Более того, по некоторым наблюдениям, длительность клинического эффекта индапамида может достигать 36 ч, а хлорталидона – даже до 72 ч (табл. 1).

Длительность клинического эффекта диуретиков определяет не только возможность их использования в качестве антигипертензивных средств, а также кратность их назначения. Например, петлевые диуретики типа буметанида и фуросемида не пригодны для длительного лечения АГ вследствие их непродолжительного действия. С другой стороны, диуретик со сверхдлительным действием хлорталидон иногда рекомендуют принимать через день [5–8].

При назначении диуретиков следует учитывать тот факт, что длительность действия салуретика определяет степень вероятности развития гипокалиемии при его применении. Среди салуретиков риск развития гипокалиемии (<3,5 ммоль/л) будет наименьшим при назначении короткодействующих петлевых диуретиков типа буметанида и фуросемида [9, 10].

При лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками в эквивалентных дозах вероятность гипокалие-

ми тем выше, чем больше длительность действия препарата: наименьшая – при назначении гидрохлортиазида и хлортиазида и наибольшая – при назначении хлорталидона (см. табл. 1).

За рубежом наибольшей популярностью пользуются три тиазидных и тиазидоподобных диуретика – гидрохлортиазид, индапамид и хлорталидон. В России хлорталидон, к сожалению, недоступен. Российский врач, как правило, делает выбор между диуретиком первого поколения гидрохлортиазидом и диуретиком второго поколения индапамидом.

Выбирая между гидрохлортиазидом и индапамидом, важно иметь в виду клинический факт оценки эффективности и безопасности у больных АГ в рандомизированных контролируемых исследованиях только первого поколения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (гидрохлортиазида и хлорталидона). Насколько известно, представители второго поколения диуретиков (индапамид, кенпамид и метолазон) у данной категории больных АГ при длительном применении в качестве монотерапии не оценивались в рандомизированных плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях, хотя, например, метолазон широко используется при лечении застойной сердечной недостаточности.

Среди диуретиков второго поколения при лечении АГ широко используется индапамид, однако его способность предупреждать сердечно-сосудистые осложнения не была установлена в длительных рандомизированных исследованиях. Некоторые аспекты безопасности применения индапамида по-прежнему остаются дискуссионными. Во-первых, индапамид, по-видимому, чаще вызывает развитие гипокалиемии, чем некоторые из диуретиков первого поколения. Вероятно, это связано с длительностью действия индапамида: так, в длительном клиническом исследовании гипокалиемия отмечена у 47% больных, получавших индапамид в дозе 2,5 мг/сут, у 72% больных, получавших индапамид в дозе 5 мг/сут, но лишь у 44% больных, получавших препарат менее продолжительного действия гидрохлортиазид в дозе 50 мг/сут [11, 12].

Во-вторых, в отличие от диуретиков первого поколения (гидрохлортиазид и хлорталидон) известно, что индапамид может удлинять интервал $Q-T$ и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа “пируэт”.

Удлинение интервала $Q-T$ при назначении индапамида объясняется его способностью тормозить активность калиевых каналов в мембранах кардиомиоцитов. Функция мембранных калиевых каналов нарушается у больных, страдающих сахарным диабетом и застойной сердечной недостаточностью [13, 14], следовательно, для данной категории пациентов особенно опасно удлинение интервала $Q-T$ под влиянием индапамида в плане развития желудочковых аритмий.

Кроме того, потенциально аритмогенное действие индапамида может проявляться при его совместном применении с антиаритмическими, психотропными и антигипертензивными препаратами, которые также могут удлинять интервал $Q-T$. При лечении индапамидом необходимо следить не только за содержанием калия в крови, но и за

изменениями интервала $Q-T$. Для контроля за интервалом $Q-T$ требуется регулярная регистрация ЭКГ, по крайней мере в начале лечения, что усложняет терапию и делает ее более дорогой. Вероятность проаритмогенного действия сохраняется в комбинации индапамида с препаратами других классов, например ингибиторами АПФ (эналаприл, периндоприл и др.).

Таким образом, в настоящее время имеются доказательства эффективности и безопасности при АГ только для первого поколения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (гидрохлортиазида и хлорталидона в особенности), полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях у данной категории больных.

В самом начале истории применения тиазидных диуретиков при лечении АГ применялись высокие дозы (50–200 мг гидрохлортиазида и хлорталидона в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые могли индуцировать нарушения водно-электролитного баланса, а также пуринового, углеводного и липидного обмена. В силу указанных причин, до 90-х годов прошлого века считалось, что тиазидные диуретики не подходят для монотерапии АГ, особенно у больных сахарным диабетом или атеросклеротической дислипидемией. Чтобы избежать развития гипокалиемии, диуретики рекомендовали назначать в комбинации с калийсберегающими препаратами или ингибитором АПФ.

В 90-е годы коренным образом изменилось отношение к тиазидным диуретикам как к антигипертензивным препаратам. Это было связано с несколькими причинами. Установлено, что хорошего антигипертензивного эффекта можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков (менее 50 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов.

Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах диуретики (≤ 25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений. По сводным данным 31 исследования, высокие дозы тиазидных диуретиков снижают уровень АД в среднем на 18/11 мм рт. ст., а низкие дозы (≤ 25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) – на 13/9 мм рт. ст., по-этому в настоящее время для длительного лечения АГ рекомендуется использовать только низкие дозы тиазидных или тиазидоподобных диуретиков [10, 12, 22].

В качестве монотерапии у женщин диуретики, по-видимому, более эффективны, чем у мужчин. Также диуретики более эффективны при низкорениновой объем-зависимой АГ, которая часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста и больных сахарным диабетом или ожирением [15–17] (табл. 2).

В исследовании VACS [18] показано, что при низкорениновой АГ гидрохлортиазид более эффективен (81%), чем некоторые другие классы препаратов, например ингибитор АПФ кантоприл (51%).

Таблица 1. Длительность действия диуретиков и риск развития гипокалиемии

Диуретик	Длительность действия, ч	Частота гипокалиемии (<3,5 ммоль/л), %
Петлевые диуретики (буметанид до 5 мг/сут, фуросемид до 120 мг/сут)		5–15
Буметанид	4–6	
Торасемид	8–12	
Фуросемид	6–8	
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид до 100 мг/сут, хлортиазид до 500 мг/сут)		5–30
Бендрофлуометиазид	18	
Гидрохлортиазид	6–18	
Политиазид	24–48	
Хлортиазид	6–12	
Тиазидоподобные диуретики		
Индапамид (2,5–5,0 мг/сут)	16–36	20–70
Хлорталидон (до 50 мг/сут)	48–72	50–90

Даже в низких дозах тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью, которая в общем не уступает таковой β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторы АПФ, β - и α_1 -адреноблокаторов. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками систолическое АД (САД) снижается в среднем на 10–20 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – на 5–15 мм рт. ст.

По данным T. Morgan и соавт. [19], у больных пожилого возраста лишь тиазидные диуретики и дигидропиридиновые антагонисты кальция достоверно снижают САД по сравнению с плацебо, в то время как, например, ингибиторы АПФ оказывают незначительное влияние на уровень САД. Данные T. Morgan и соавт. согласуются с результатами сравнительного рандомизированного исследования TOMHS [20], в котором показано, что диуретик хлорталидон снижает САД в несколько большей степени, чем β -адреноблокатор ацебутолол, антагонист кальция амлодипин, ингибитор АПФ эналаприл или α_1 -адреноблокатор доксазозин. В отношении снижения ДАД хлорталидон несколько уступает амлодипину и ацебутололу, но превосходит эналаприл и доксазозин (табл. 3).

Учитывая результаты сравнительных рандомизированных исследований, эксперты Британского общества по гипертензии [21] рассматривают тиазидные диуретики в качестве препаратов первого ряда для лечения АГ у больных старше 55 лет или пациентов негроидной расы.

Учитывая преимущественное снижение САД при лечении тиазидными диуретиками, их использование более предпочтительно при лечении больных с изолированной систолической АГ или гипертонической болезнью с преимущественным повышением САД.

Синергизм или аддитивность антигипертензивных эффектов тиазидных диуретиков и сердечно-сосудистых препаратов других классов послужили основанием для создания комбинированных антигипертензивных препаратов, в состав которых, с одной стороны, входит диуретик, а с другой – резерпин, β -адреноблокатор, ингибитор АПФ или блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Примечательно, что в состав почти всех комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих диуретик, входит гидрохлортиазид, а не длительно действующие диуретики типа фуросемида или хлорталидона.

Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ, не уступая или даже превосходя ингибиторы АПФ. Так, например, в сравнительном рандомизированном исследовании VACS [23], по данным эхокардиографии, достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка наблюдали в группе больных, леченных ингибитором АПФ кантоприлом, – в среднем на 14,9 г ($p=0,05$). Сравнимым оказалось уменьшение массы миокарда левого желудочка при лечении только гидрохлортиазидом – в среднем на 14 г ($p=0,08$). В то же время у больных с выраженной гипертрофией левого желудочка гидрохлортиазид вызывал более значительное уменьшение массы левого желудочка, чем кантоприл (в среднем на 66 г против 43 г).

В низких дозах указанные диуретики по нефропротективному действию не уступают ингибиторам АПФ. В крупном рандомизированном исследовании ALLHAT [24] скорость клубочковой фильтрации у больных АГ, получавших хлорталидон (12,5–25 мг/сут), увеличилась за 4 года с 77,6 до 70 мл/мин и у больных, получавших лизиноприл (10–40 мг/сут), – с 77,7 до 70,7 мл/мин.

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальциурическое) действие тиазидных диуретиков делает их особенно полезными при лечении АГ у больных с сопутствующим остеопорозом. Остеопороз, как известно, часто встречается у женщин после наступления менопаузы, а также у пожилых больных, ведущих малоподвижный образ жизни, и предрасполагает к переломам костей (в частности, к перелому шейки бедренной кости). По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже наблюдаются у больных гипертонической болезнью, леченных тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получавшими другие антигипертензивные препараты. Учитывая кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время они считаются антигипертензивными препаратами первого ряда у больных гипертонической болезнью в сочетании с остеопорозом [4, 5, 25].

Кальцийсберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни (нефролитиаза). Следует помнить, что кальцийсберегающее действие тиазидных диурети-

Таблица 2. Эффективность различных антигипертензивных препаратов (в %) в зависимости от расы и возраста больных (снижение ДАД < 90 мм рт. ст.)*

Препарат	Белая раса		Негроидная раса	
	<60 лет	≥60 лет	<60 лет	≥60 лет
Плацебо	12,9	29,7	18,2	20,5
Атенолол	59,5	70,7	40,0	36,2
Гидрохлортиазид	23,5	61,7	41,7	61,4
Дилтиазем	42,5	66,0	56,8	75,5
Каптоприл	48,7	54,5	36,4	31,3
Клонидин	65,6	68,3	40,0	44,4
Празозин	45,5	65,5	30,2	34,7

*По: VJ. Materson и соавт. [16].

Таблица 3. Влияние пяти антигипертензивных препаратов на уровни АД, массу миокарда ЛЖ и уровни общего ХС и ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в исследовании TOMHS (отклонение от исходных значений)

Препарат	ΔАД, мм рт. ст.	ΔМасса миокарда ЛЖ за 48 мес, г	ΔХС ЛПНП, мг/дл	ΔХС ЛПВП, мг/дл
Амлодипин	-15,6/-12,9	-28,0	-5,1	+2,0
Ацебутолол	-17,0/-13,1	-32,0	-10,6	+0,2
Доксазозин	-14,2/-11,7	-24,3	-11,3	+2,4
Хлорталидон	-17,7/-12,3	-34,7	-3,6	+2,1
Эналаприл	-14,7/-11,5	-24,5	-5,9	+2,6
Плацебо	-9,1/-8,6	-31,0	-3,6	+1,4

Примечание. Δ – изменения; ЛЖ – левый желудочек; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ков усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли.

Низкие дозы тиазидных диуретиков в отличие от средних и высоких доз (не более 25 мг гидрохлортиазида или эквивалентные дозы других препаратов) не оказывают существенного влияния ни на содержание калия в крови, ни на показатели липидного и углеводного обмена [10, 12, 19, 22]. Высокие дозы могут повышать серовоточные уровни мочевой кислоты (в среднем на 0,8–1,5 мг/дл) и вызывать развитие приступа подагры всего у 3% больных, в то время как при использовании тиазидных диуретиков в рекомендуемых в настоящее время низких дозах (12,5–25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона) степени повышения уровней мочевой кислоты (в среднем на 0,3–0,6 мг/дл) и частота подгры намного меньше. Диуретики обычно противопоказаны больным с подагрой или выраженной бессимптомной гиперурикемией (более 10 мг/дл). Если у таких больных требуется использование тиазидных диуретиков, то одновременно следует назначить аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут для снижения уровня мочевой кислоты и предотвращения приступа подагры.

Атерогенные сдвиги при назначении тиазидных диуретиков в высоких дозах обнаруживались главным образом только в исследованиях длительностью от 3 до 12 мес: повышение серовоточных концентраций триглицеридов и общего холестерина (ХС) за счет ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и одновременного снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В более длительных исследованиях первоначальное повышение общего ХС обычно сменялось нормализацией или снижением его уровней. Так, например, в 6-летнем исследовании MRFIT [26] терапия, основанная на применении диуретика, привела к снижению общего ХС, причем отмечен определенный параллелизм между степенью снижения ХС с одной стороны, и его исходным уровнем – с другой. Снижение уровней общего ХС также было тем больше, чем больше было уменьшение массы тела за время наблюдения.

Следует особо подчеркнуть, что низкие дозы гидрохлортиазида и хлорталидона не оказывают существенного влияния на липидный состав крови. Так, в исследовании TONMS [20] за 4 года наблюдения в группе больных АГ, получавших хлорталидон (15–30 мг/сут), серовоточные уровни триглицеридов, общего ХС и ХС ЛПНП снизились в среднем на 0,17–0,12 мг/дл и 0,13 мг/дл соответственно, а уровни ХС ЛПВП, напротив, повысились в среднем на 0,05 мг/дл. Для сравнения: в группе получавших плацебо серовоточные уровни триглицеридов, общего ХС и ХС ЛПНП снизились в среднем на 0,16 мг/дл, 0,13 мг/дл и 0,09 мг/дл соответственно (см. табл. 3). Отношение ХС ЛПВП к общему ХС у получавших хлорталидон и плацебо было практически одинаковым. Такие же изменения показателей липидного состава крови наблюдались в

группах больных, получавших амлодипин, ацебутолол и эналаприл. Лишь в группе больных, получавших доксазозин, отмечены более благоприятные сдвиги в липидном составе крови.

В placebo-контролируемом исследовании SHEP [27] к концу 3-го года лечения хлорталидоном серовоточные концентрации триглицеридов достоверно повысились (+0,9 ммоль/л [+17 мг/дл] по сравнению с placebo); в меньшей степени повысились уровни общего ХС (+0,09 ммоль/л [+3,5 мг/дл]) и снизились уровни ХС ЛПВП (-0,02 ммоль/л [-0,77 мг/дл]).

Независимо от влияния тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на липидный состав крови в каждом конкретном случае, важное значение имеет тот факт, что их церебро- и кардиопротективные эффекты одинаково выражены у больных гипертонической болезнью с различными исходными уровнями ХС.

В 10-летнем контролируемом исследовании G.Berglund и соавт. [28] не обнаружили увеличения частоты сахарного диабета у больных АГ при лечении низкими дозами тиазидного диуретика. J.Gurwitz и соавт. [29] в исследовании типа «случай–контроль» также не обнаружили различий в частоте развития сахарного диабета у больных гипертонической болезнью при лечении тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и симпатолитиками центрального и периферического действия.

В крупном многоцентровом исследовании ARIC [30] обнаружено, что у больных гипертонической болезнью риск развития сахарного диабета не изменяется при лечении тиазидными диуретиками (табл. 4).

При анализе результатов исследования SHEP [31] обнаружено, что у пожилых больных без сахарного диабета серовоточные уровни глюкозы натощак имеют тенденцию к повышению независимо от использования диуретика. Так, за 3 года серовоточные уровни глюкозы натощак повысились с 5,55 до 5,98 мг/дл у больных, получавших хлорталидон (12,5–25 мг/сут), и с 5,55 до 5,84 мг/дл у больных, получавших плацебо. Такая же тенденция прослеживалась и подгруппах больных сахарным диабетом.

Следовательно, имеются некоторые основания предполагать, что вероятность возникновения сахарного диабета у больных АГ при лечении диуретиками не превышает 1% в год и, по-видимому, ограничивается лицами с наследственной предрасположенностью.

M.Moser [32] считает, что при лечении тиазидными (и тиазидоподобными) диуретиками содержание глюкозы в крови натощак следует определять до начала терапии и через 1–3 мес после ее начала. Если при повторном исследовании уровни глюкозы существенно не изменяются, терапию можно считать безопасной.

Впервые убедительные доказательства благоприятного влияния диуретиков на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с сахарным диабе-

Таблица 4. Риск развития сахарного диабета типа 2 в зависимости от типа антигипертензивной терапии

Антигипертензивные препараты	Относительный риск	95% доверительный интервал
Без препаратов	1,00	
Тиазидные диуретики	0,91	0,73–1,13
Ингибиторы АПФ	0,98	0,72–1,34
Антагонисты кальция	1,17	0,83–1,66

Таблица 5. Сердечно-сосудистые осложнения за 5 лет при лечении хлорталидоном у больных сахарным диабетом и без него в исследовании SHEP

Исход	Относительный риск (95% доверительный интервал)	
	больные без сахарного диабета	больные сахарным диабетом
Основные сердечно-сосудистые события	0,66 (0,55–0,79)	0,66 (0,46–0,94)
Инсульт (фатальные и нефатальные случаи)	0,62 (0,46–0,83)	0,78 (0,45–1,34)
Нефатальный инфаркт миокарда и фатальная ишемическая болезнь сердца	0,77 (0,57–1,05)	0,46 (0,24–0,88)
Основные события, связанные с ишемической болезнью сердца	0,81 (0,62–1,05)	0,44 (0,25–0,77)
Смертность от всех причин	0,85 (0,68–1,06)	0,74 (0,46–1,18)

том были получены в плацебо-контролируемом исследовании SHEP, в котором исходно у 583 (12%) рандомизированных пожилых больных с изолированной систолической АГ имелся сахарный диабет типа 2.

Ретроспективный анализ результатов исследования SHEP отдельно для больных с диабетом и без него был выполнен J.Curb и соавт. [33]. Они обнаружили, что среди больных, получавших плацебо, частота основных сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом была в 2–3 раза выше, чем у больных без диабета. Диуретик хлорталидон (12,5–25 мг/сут) столь же или более эффективно предупреждал развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с изолированной систолической АГ. Так, хлорталидон в одинаковой мере снижал риск развития инсульта у больных с диабетом и без него (табл. 5). В то же время хлорталидон более эффективно предупреждал развитие ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом по сравнению с больными без диабета.

Кроме того, в 90-е годы был выполнен метаанализ результатов нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, который позволили получить бесспорные доказательства способности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (за исключением индапамида)

предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ (табл. 6).

Таким образом, общепризнанно, что диуретики – класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предотвращать развитие не только мозгового инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ (см. табл. 6).

Несомненным преимуществом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является их низкая стоимость по сравнению с другими “основными” классами антигипертензивных препаратов. Расчеты показывают, что, например, в Великобритании средняя стоимость терапии бендрофлюметиазидом составляет 0,004 фунта стерлингов в сутки, тогда как стоимость однократной терапии амлодипином, атенололом, верапамилом, дилтиаземом, каптоприлом, лизинаприлом, метопрололом, нифедипином, рамиприлом и эналаприлом колеблется от 0,12 до 0,46 фунтов стерлингов [36]. В США стоимость месячного курса лечения гипертонической болезни тиазидными диуретиками составляет всего 1–3 дол. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения β-адреноблокаторами (от 5 до 24 дол.), антагонистами кальция (от 18 до 56 дол.) и ингибиторами АПФ (от 19 до 46 дол.).

Таблица 6. Влияние диуретиков, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ на основные исходы гипертонической болезни [34, 35]

Исходы	Относительный риск события				
	низкие дозы диуретиков	высокие дозы диуретиков	β-адреноблокаторы	антагонисты кальция	ингибиторы АПФ
Мозговой инсульт	0,66 (0,55–0,78)	0,49 (0,39–0,62)	0,71 (0,59–0,86)	0,61 (0,44–0,85)	0,70 (0,57–0,85)
Ишемическая болезнь сердца	0,72 (0,61–0,85)	0,99 (0,83–1,18)	0,93 (0,80–1,09)	0,79 (0,59–1,06)	0,80 (0,72–0,89)
Сердечная недостаточность	0,58 (0,44–0,76)	0,17 (0,07–0,41)	0,58 (0,40–0,84)	0,72 (0,48–1,07)	0,84 (0,68–1,04)
Сердечно-сосудистая смертность	0,76 (0,65–0,89)	0,78 (0,62–0,97)	0,89 (0,76–1,05)	0,72 (0,62–0,98)	0,74 (0,64–0,85)
Общая смертность	0,90 (0,81–0,99)	0,88 (0,75–1,03)	0,95 (0,84–1,07)	0,87 (0,70–1,09)	0,84 (0,76–0,94)

Примечание. Высокими считали дозы гидрохлортиазида и хлорталидона не менее 50 мг/сут, бендрофлюметиазида и метиклотиазида – не менее 5 мг/сут, трихлорметиазида – не менее 2 мг/сут и хлортиазида – не менее 500 мг/сут.

Таблица 7. Средняя стоимость терапии некоторыми антигипертензивными препаратами для одного больного в течение 5 лет (в дол. США 1996 г.)

Класс препаратов	Наиболее часто прописываемые препараты	Стоимость, дол. США	
		Наиболее дорогие препараты	Наиболее дешевые препараты
Диуретики	Гидрохлортиазид 25 мг в день	55	55
β-Адреноблокаторы	Атенолол 25 мг в день	1097	563
	50 мг в день	1222	637
	100 мг в день	1745	1274
Ингибиторы АПФ	Эналаприл 5 мг в день	1734	1095
	10 мг в день	1820	1095
	20 мг в день	2590	1095
α-Адреноблокаторы	Теразозин 2 мг в день	2260	1675
	5 мг в день	2260	1738
	10 мг в день	2260	1847
Антагонисты кальция	Нифедипин GITS 30 мг в день	2327	1495
	60 мг в день	4026	1495
	90 мг в день	4645	1495

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены эквивалентные дозы антигипертензивных препаратов.

Таблица 8. Общая стоимость антигипертензивной терапии различными лекарственными препаратами для предотвращения одного случая инфаркта миокарда, инсульта или смерти и у больных с неосложненной гипертонической болезнью

Класс препаратов	Наиболее часто прописываемые препараты	Стоимость, дол. США		Стоимость, дол. США	Стоимость, дол. США
		больные среднего возраста	больные пожилого возраста		
Диуретики	Гидрохлортиазид	4 730	1 595	4 730	1 595
β-Адреноблокаторы	Атенолол	105 092	35 438	54 782	18 473
Ингибиторы АПФ	Эналаприл	156 520	52 780	94 170	31 755
α-Адреноблокаторы	Теразозин	194 360	65 540	151 188	50 982
Антагонисты кальция	Нифедипин GITS	346 236	116 754	128 570	43 355

По сводным данным 15 клинических исследований, в течение 5 лет необходимо лечить 86 больных АГ среднего возраста, чтобы предупредить развитие одного случая инфаркта миокарда, инсульта или смерти и лишь 29 больных пожилого возраста [37].

Стоимость 5-летнего курса лечения различными антигипертензивными препаратами в ценах 1996 г. представлена в табл. 7.

При использовании диуретиков общая стоимость терапии включает стоимость препаратов калия или калийсберегающих диуретиков, которые приходится назначать некоторым больным для профилактики гипокалиемии, а также расходы на исследование содержания калия в сыворотке крови. Общая стоимость 5-летней антигипертензивной терапии тиазидными диуретиками увеличивается на 425 дол. в тех случаях, когда дополнительно используются препараты калия хлорида (из расчета 45 дол. в год плюс два определения содержания калия в сыворотке крови по 20 дол. за анализ). Допуская, что 25% больных, леченных тиазидными диуретиками, нуждаются в добавлении препаратов калия, общая стоимость 5-летней терапии диуретиками для всех больных возрастет всего на 106,25 дол. от больного. Если у 25% больных вместо калия хлорида использовать спиронолактон (стоимость лечения 57 дол. в год), общая стоимость 5-летней терапии диуретиками для всех больных возрастет на 121,25 дол. от больного.

Если предположить, что антигипертензивные препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам, одинаково эффективно предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, тогда окажется, что экономическая эффективность антигипертензивной терапии с помощью тиазидных диуретиков много выше, чем терапии β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ или α_1 -адреноблокаторами (табл. 8).

Следовательно, тиазидные диуретики – самые доступные (по цене) из современных антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство имеет немаловажное значение в тех случаях, когда приходится выбирать антигипертензивный препарат для длительной терапии больных с низкими доходами. При этом следует учитывать, что хлорталидон в России недоступен, а стоимость самого распространенного в нашей стране тиазидного диуретика гидрохлортиазида ниже, чем стоимость многих генерических форм индапамида, не говоря уже о стоимости оригинального препарата.

Итак, анализ современной литературы показывает, что в настоящее время тиазидные и тиазидоподобные диуретики – единственный из пяти основных классов антигипертензивных препаратов, о котором известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз у больных АГ. В отличие от диуретиков данные литературы о влиянии β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и блокаторов АГ₁-ангиотензиновых рецепторов на отдаленный прогноз у больных АГ противоречивы. Важнейшим преимуществом тиазидных диуретиков является их низкая стоимость по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, которая делает возможным широкое использование диуретиков для начальной терапии АГ у больных с низкими доходами.

Литература

- Collins R, MacMahon S. Blood pressure – antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Brit Med Bull* 1994; 50 (2): 272–98.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
- Сидоренко БА, Преображенский ДВ. Краткий справочник по лечению гипертензивной болезни. М., 1997.
- Преображенский ДВ, Сидоренко БА. Лечение артериальной гипертензии. М., 1999.
- Сидоренко БА, Преображенский ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть вторая. Диуретики и β -адреноблокаторы. М., 2000.

- Moser M. *Clinical management of hypertension*. 5th edition. NY, 2001.
- Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 7th edition. Baltimore, 1998.
- Kaplan NM. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 3B–5B.
- Puschett JB. *Clinical pharmacological implications in diuretic selection*. *Amer J Cardiol* 1986; 57 (2): 6A–13A.
- Materson BJ, Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives – In: F. Messerli (ed) *Cardiovascular drug therapy*. 2th edition. Philadelphia, 1996: pp. 412–20.
- Cardiovascular prescribing guide*. PDR 2004. 7th edition. AstraZeneca, 2004.
- Ames RP, Kuritsky L. Indapamide: Does it differ from low-dose thiazides? In: F. Messerli (ed) *Cardiovascular drug therapy*. 2th edition. Philadelphia 1996: pp. 420–34.
- Астахова АВ, Ленахин ВК. Лекарственные средства: удлинители интервала QT. Безопасность лекарств. Экспресс-информация, 2002; 1: 2–4.
- Li Y, Yue L, Wang Z, Nattel S. Effects of the diuretic agent indapamide on Na^+ , transient outward, and delayed rectifier currents in canine atrial myocytes. *Circ Res* 1993; 72: 225–31.
- Freis ED, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of age on treatment results. *Am J Med* 1991; 90 (suppl. 3A): 20S–23S.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men. *New Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figure and new data. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189–92.
- Preston RA, Materson BJ, Reda DJ et al. Age-race subgroup compared with renal profile as blood pressure response to antihypertensive therapy. *JAMA* 1998; 280: 1168–72.
- Morgan TO, Anderson AE, Machinis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (3): 241–7.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *Brit Med J* 2004; 328: 634–40.
- Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996; 77: 12B–16B.
- Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2007–14.
- 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 and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- La Croix AZ, Winepabl J, White LR et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *New Engl J Med* 1990; 322: 286–90.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Finding related to a prior hypothesis of the trial. *JAMA* 1990; 263: 1795–801.
- Savage P, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51.
- Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic: a 1-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand* 1986; 220: 419–24.
- Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 273–8.
- Gress TW, Nieto J, Shabar F et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2000; 242 (13): 905–15.
- Savage P, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51.
- Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813–6.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler J et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–92.
- Psaty B, Smith NL, Siscoric DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
- Neil B, for Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355 (9246): 1955–64.
- Hughes D, McGuire A. The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension. *J Human Hypertension* 1998; 12: 533–7.
- Peirce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirke J. Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Amer J Hypertens* 1998; 11: 618–29.