

Применение современных β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом

В.И.Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В настоящее время положение о “факторах риска” предусматривает общность таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца – ИБС (во всех ее проявлениях), цереброваскулярные заболевания, гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия), хроническая сердечная недостаточность. Связь указанной патологии с гиперхолестеринемией, увеличением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), низким уровнем ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), курением и сахарным диабетом получила убедительные доказательства. Далее стало придаваться значение избыточному содержанию триглицеридов, липопротеинов (а), гомоцистенина, С-реактивного белка, нарушению системы фибринолиза. Выявлено значение избыточной массы тела (ожирение центрального типа), принадлежности к мужскому полу, частых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в семье. У лиц, длительно страдающих артериальной гипертензией (АГ), с гораздо большей частотой (по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели артериального давления – АД) развиваются инфаркт миокарда, мозговой инсульт, изменения сосудов глазного дна и хроническая почечная недостаточность. Эта закономерность хорошо демонстрируется предложенной в 1991 г. Dzau и Braunwald схемой “сердечно-сосудистого континуума”, представляющего из себя цепь связанных между собой событий, начинающая от факторов риска (включая и АГ) и заканчивающаяся хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Эта цепь может быть прервана на любом этапе развитием фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть (коронарная или аритмическая). А.Л.Мясников еще в 1965 г. в своей монографии “Гипертоническая болезнь и атеросклероз” писал: “Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающая современное человечество”.

С позиций современных знаний движущим фактором, ведущим к поступательному движению в цепи сердечно-сосудистого континуума, следует прежде всего называть широкий спектр расстройств нейрогормональной регуляции, что выражается в нарушении баланса факторов так называемого прессорного, антидиуретического, пролиферативного звена (активация симпатической нервной системы, ангиотензин II, альдостерон, вазопрессин, система эндотелинов, фактор роста, аргинин-вазопрессин, система цитокинов, ингибитор тканевого активатора плазминогена) и депрессорного, диуретического, антипролиферативного звена (система натрийуретических пептидов, простагландин, брадикинин, тканевой активатор плазминогена, монооксид азота, адреномедуллин). Это нарушение баланса наблюдается как на плазменном (циркулирующем) уровне, так и на тканевом уровне. Эффекты циркулирующих систем носят приспосабливательный и кратковременный характер, а тканевые системы вызывают хронические неблагоприятные и трудно устранимые последствия. Применительно к АГ следует также учитывать роль самого повышения АД, оказывающего гемодинамическую нагрузку на всю систему кровообращения. Так, данные исследования MRFIT, выполненного еще в 80-е годы прошлого века, продемонстрировали четкую

зависимость риска вероятности развития ИБС от уровня АД и позволили количественно оценить вклад в степень этого риска систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления: у лиц с АГ (независимо от степени повышения САД и ДАД) наибольший риск развития сердечно-сосудистых осложнений был выше по сравнению с лицами, имевших АД < 120/80 мм рт. ст. В Фремингемском исследовании при повышении АД также был выявлен рост риска летальной ИБС, при этом подтвердилась более значимая роль САД для развития всех проявлений ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть). Интересно отметить, что у мужчин с возрастом выявлялась большая значимость САД, тогда как ДАД с возрастом обнаруживало тенденцию к снижению. Таким образом, произошло смещение акцента в сторону большей значимости САД и была подчеркнута сильная связь между смертностью от ИБС и величиной САД во всех возрастных группах. Точно такая же связь была выявлена между смертностью от острого нарушения мозгового кровообращения и показателями САД. Исследования отечественных авторов, проведенные в рамках проекта Липидных исследований в клиник [1] в одном из районов Москвы и Санкт-Петербурга, выявили интересные факты. Проспективное наблюдение за смертностью осуществлялось в течение 19 лет у 7815 мужчин в возрасте 40–59 лет и 14 лет у 3074 женщин в возрасте 30–69 лет. При анализе относительного риска смертности от ИБС в зависимости от формы АГ оказалось, что относительный риск (ОР) смертности для лиц с изолированной диастолической АГ (ИДАГ) составил 1,2, при систолической АГ (ИСАГ) – 1,8, для систолидиастолической АГ – 2,4 по сравнению с лицами, не имевшими повышенного АД. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) слабо коррелировала с однократно измеренным АД, однако связь была более тесной при проведении суточного мониторирования АД (СМАД). Так, средние величины суточного АД теснее коррелируют с ММЛЖ, а ночное снижение АД обнаруживает обратную корреляцию с ММЛЖ. Как известно, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – сложная реакция не только на АГ, но и на весь спектр перечисленных трофических факторов. В рамках Фремингемского исследования показано, что наличие ГЛЖ сопряжено с пятикратным увеличением смертности в течение 5 лет наблюдения. В другом исследовании [2] наблюдали 1893 пациента, у которых при эхокардиографическом исследовании выявлена ГЛЖ. По истечении 6 лет наблюдения было отмечено, что при увеличении толщины задней стенки левого желудочка на 1 мм риск смертельных осложнений увеличивался в 7 раз.

В отношении мозгового инсульта большинство проспективных исследований также подтвердило большую роль САД. В исследовании MRFIT относительный риск развития инсульта составил 8,2 для САД и всего 4,4 для ДАД. Данные других авторов [3] указывают несколько меньшие величины: так, относительный риск для ИСАГ составил 3,2, ИДАГ – 1,3, но при одновременном повышении САД и ДАД относительный риск возрастал до 4,1.

Почки – третий по частоте (после сердца и головного мозга) поражения орган-мишень. В период, когда отсутствовали эффективные антигипертензивные препараты, злокачественная и тяжелая АГ всего в течение 5 лет приводила к терминальной почечной недостаточности. Резуль-

таты MRFIT свидетельствуют о высокой непрерывной положительной связи между АГ и риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН). В V докладе ОНК (1995 г.) отмечен рост риска развития ХПН при возрастании степени повышения АД. При этом величина САД была более точным предиктором развития ХПН, чем уровень ДАД. Однако адекватное лечение АГ хотя и снижало частоту ИБС и мозгового инсульта, существенного снижения частоты ХПН достигнуто не было [4].

Современное понимание существа ССЗ заключается и в более глубоком осмыслении значения расстройств метаболизма, таких как уже упоминавшаяся гиперлипидемия, гиперурикемия, но в особенности – патология углеводного обмена, начиная от нарушения толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета типа 2 (СД 2). Так, согласно результатам Фремингемского исследования у больных СД в сочетании с АГ серьезные сердечно-сосудистые осложнения выявляют в 5 раз чаще, чем в сопоставимых возрастных группах общей популяции.

Не вызывает ни у кого сомнения, что систематическое лечение АГ с эффективным контролем ее уровня является краеугольным камнем предотвращения "движения" по пути сердечно-сосудистого континуума. Еще в достаточно раннем (70-е годы) исследовании HDFP при 5-летнем наблюдении за 10 940 больными (в возрасте 30–69 лет) с ДАД > 90 мм рт. ст., получавшими "систематическое" лечение "старыми" препаратами по так называемой ступенчатой схеме (хлорталидон или триамтерен, резерпин или метилдопа, гидралазин, гуанетидин), было показано снижение смертности от всех ССЗ на 17% по сравнению с больными, лечеными "обычным" методом. Повторное обследование спустя 12 лет показало, что ГЛЖ в группе "систематически" леченных была менее выраженной. В то же время известно, что АГ является одним из составных компонентов метаболического синдрома (МС), интерес к которому в последние 20 лет существенно возрос. Согласно критериям АТР III (Adult treatment Panel) в модификации ГНИЦ ПМ РФ диагноз МС может ставиться, если имеются три из пяти следующих признаков:

- Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см и у женщин > 88 см).
- Уровень триглицеридов выше 150 мг/дл (1,69 ммоль/л).
- Уровень ХС ЛПВП < 39/50 мг/дл или 1,04/1,29 ммоль/л (для мужчин/женщин).
- САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.
- Уровень глюкозы в плазме крови ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) и выше.

МС в популяции встречается в 10–24% случаев, однако в случае его выявления АГ присутствует более чем в половине случаев. В то же время вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела (Фремингемское исследование). Наконец, 70–80% больных СД2 имеют АГ. Сочетание АГ и метаболических нарушений несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Так, если при СД2 без сопутствующей АГ риск развития ИБС и мозгового инсульта повышается в 2–3 раза, ХПН – в 15–20 раз, полной потери зрения – в 10–20 раз, то при присоединении АГ риск этих осложнений возрастает еще в 2–3 раза. Таким образом, коррекция АД становится первоочередной задачей в лечении больных МС и СД2.

Согласно современным представлениям в основе МС и СД2 лежит инсулинорезистентность с последующим компенсаторным увеличением инсулина в крови (гиперинсулинемия). Гиперинсулинемия вызывает повышение уровня АД посредством нескольких механизмов:

- инсулин повышает активность симпатической нервной системы (СНС), тем самым увеличивая сердечный выброс;
- инсулин повышает реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии;

- являясь митогенным фактором, инсулин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что сужает их просвет и приводит к повышению общего периферического сопротивления сосудов – ОПСС;

- инсулин блокирует активность Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы, тем самым увеличивая внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} и повышая чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторов, в еще большей степени повышает ОПСС.

Повышение ОПСС приводит к снижению ночного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дальнейший рост АД.

Связь гиперинсулинемии с повышением АД доказывалась еще и фактом большой вероятности развития АГ у здоровых лиц, имеющих гиперинсулинемию [5, 6].

Несомненное участие в развитии АГ при МС вносит дисфункция эндотелия (ДЭ), развивающаяся в условиях инсулинорезистентности и выражающаяся в снижении секреции оксида азота (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора – эндотелина-1. Придается также значение лептину – гормону, синтезируемому адипоцитами висцеральной жировой ткани. В настоящее время хорошо известно, что уровень лептина тесно коррелирует с величиной индекса массы тела, АД, содержанием ангиотензина и норадреналина в плазме крови.

АГ у больных МС имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при назначении антигипертензивной терапии: отсутствие ночного снижения АД (non dippers); высокий уровень пульсового АД; АГ сопровождается тахикардией в покое; гипертрофия миокарда сопровождается концентрическим ремоделированием левого желудочка сердца; высокое ОПСС сочетается с нормальным сердечным выбросом.

При развитии СД2 часто отмечают поражения органов-мишеней в виде уже упоминавшегося ремоделирования левого желудочка, а также микроальбуминурии, поражением сосудов глазного дна, сниженной эластичностью и увеличенной жесткостью сосудов.

Лечение АГ при МС и СД2 оправдано не только в связи с неблагоприятным воздействием АГ на органы-мишени, но еще и потому, что АГ, возможно, имеет прямое отношение к формированию МС и СД2, являясь пусковым моментом в развитии этих состояний. Антигипертензивная терапия, таким образом, может рассматриваться как патогенетическая терапия МС и СД2.

Целый ряд многоцентровых исследований с большой убедительностью демонстрирует целесообразность активной антигипертензивной терапии у таких больных. Было показано, что интенсивный контроль АД позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов. Так, в исследовании SHEP [7] при лечении 583 больных СД2 диуретиками (хлорталидон) и β-адреноблокаторами (атенолол) или резерпином в сравнении с плацебо количество неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы значительно снизилось. Аналогичные данные были получены при использовании антагонистов кальция в исследовании Syst-Eur [8]. Так, в подгруппе пожилых лиц с СД терапия нитрендипином достоверно снижала не только риск смерти, зависящей от сердечно-сосудистых осложнений, но и вероятность развития нефатальных событий. В исследовании HOPE [9] у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (38%) имелся СД; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл достоверно уменьшал число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, достоверно снижал общую смертность и частоту микрососудистых осложнений. В исследовании HOT [10] было показано, что наиболее низкое количество сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, страдающих СД, было получено при наибольшем снижении АД. В исследовании ABCD [11] в группе с интенсивным снижением АД (ДАД 75 мм рт. ст.) по сравнению с группой умеренного снижения АД (ДАД 80–89 мм рт. ст.) общая смертность пациентов была ниже. Ана-

логично в исследовании UKPDS [12] у больных с более “жестким” контролем АД (в среднем 144/82 мм рт.ст.) было достоверно меньше инсультов (на 44%) и сердечной недостаточности (на 66%), а также микрососудистых осложнений (на 37%), чем в группе больных, у которых снижение АД было менее интенсивным (в среднем 154/87 мм рт. ст.). Все это привело к тому, что в современных международных и отечественных Рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии целевыми уровнями АД для больных СД считают значения АД не более 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – не выше 125/75 мм рт. ст.

Представляются весьма значимыми требования к антигипертензивному препарату у больных с МС и СД, которые заключаются в следующем:

Механизм действия должен:

- уменьшать реабсорбцию Na^+ и воды;
- не усиливать дисфункцию эндотелия;
- не активировать СНС.

Эффективно контролировать АД в течение суток, улучшая профиль АД.

Обеспечивать защиту органов-мишеней.

Не влиять отрицательно на липидный, углеводный, пуриновый обмена (быть метаболически нейтральным).

Учитывая большое участие в патогенезе АГ при МС и СД повышенной активности СНС, следует рассмотреть вопрос о возможности применения в лечении данной категории больных β -адреноблокаторов. Целесообразность применения этой группы препаратов вполне очевидна, так как β -адреноблокаторы у таких больных должны осуществлять профилактику жизнеопасных аритмий и внезапной смерти, препятствовать развитию эпизодов ишемии миокарда, снижать риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Имеющиеся в литературе данные убеждают в этом с очевидностью. Так, в шести крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучено влияние β -адреноблокаторов на прогноз больных СД, имеющих ХСН [13]. Выявлено достоверное снижение риска смертности у таких больных (ОР 0,84). Имеющийся опыт (уже упоминавшееся ранее исследование UKPDS) также свидетельствует о благоприятном действии атенолола при СД2. Однако следует учесть, что атенолол не является метаболически нейтральным препаратом, поэтому было бы весьма перспективным использование у больных МС и СД метаболически нейтральных β -адреноблокаторов. Совершенствование этой группы препаратов (препараты III поколения) привело к созданию неселективного β -адреноблокатора карведилола и высокоселективного препарата небиволола, обладающих вазодилатирующими свойствами и, возможно, в связи с этим по иному влияющих на чувствительность тканей к инсулину. Действительно, в работах [14, 15] указывается, что карведилол увеличивает чувствительность тканей к инсулину (т.е. снижает инсулинорезистентность). Эту способность карведилола связывают с β_1 -адреноблокирующей активностью, которая может быть особенно выражена в сочетании с блокадой β_2 -адренорецепторов [14]. Несколько иной механизм снижения инсулинорезистентности у небиволола. Индукция небивололом NO обуславливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами. Антигипертензивный эффект небиволола и его метаболическая нейтральность у больных МС и СД2 убедительно продемонстрированы в ряде исследований. В весьма обстоятельной работе [16] у больных СД2 до и после назначения небиволола проводилось определение инсулинорезистентности с помощью клемп-теста. Было показано, что улучшение чувствительности к инсулину происходит у 78,6% больных, получавших небиволол. Отмечено также, что при сочетании СД2 с ИБС после лечения небивололом происходит достоверное снижение индекса нарушения секторальной сократимости левого желудочка сердца. Достоверность связи между уменьшением нарушений сократимости и приме-

нением атенолола подтверждается тем, что отмена небиволола и возвращение к применению атенолола сопровождаются возвратом исходного уровня нарушений секторальной сократимости. Делается вывод о возможности применения β -адреноблокаторов не менее чем у 80% больных СД2 (известно, что у стольких больных СД2 продолжительность жизни определяется наличием ИБС), при этом подобный препарат должен иметь свойства селективного β_1 -адреноблокатора и обладать вазодилатирующими свойствами, не связанными с внутренней симпатомиметической активностью. В другой работе [17] назначение больным МС небиволола в дозе 5 мг в течение 24 нед привело к достоверному снижению среднего, максимального и минимального САД и ДАД в дневные часы и максимального САД и ДАД в ночные часы. Монотерапия небивололом привела к достоверному снижению вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы. Назначение лишь одного небиволола в качестве антигипертензивного средства позволило достичь целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 70% больных, что следует признать весьма удовлетворительным результатом. На фоне приема небиволола уровень глюкозы, определяемый натощак, практически не менялся по сравнению с исходным уровнем, в то же время постпрандиальный уровень глюкозы достоверно уменьшился. Отмечено также достоверное снижение уровня инсулина, уровень С-пептида также снизился (но недостоверно). Липидный спектр не претерпел каких-либо сдвигов, за исключением достоверного снижения триглицеридов. Также не изменился уровень мочевой кислоты. Все это свидетельствует о метаболической нейтральности небиволола при назначении больным СД2. В исследовании [18, 19] проводилось сравнительное изучение антигипертензивной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола-тарtrate у больных СД2, сочетавшимся с ИБС и АГ. Оба препарата эффективно снижали АД, причем по числу респондеров небиволол превосходил метопролол (78,4% против 66,5%). Небиволол в суточной дозе 5–7,5 мг более выраженно, чем метопролол в суточной дозе 75–100 мг, по данным СМАД, уменьшал средние показатели САД и ДАД в дневной, ночной периоды и за сутки в целом. Оба препарата в равной мере уменьшали вариабельность АД, в большей степени влияя на вариабельность САД за день. Гемодинамические эффекты метопролола были обусловлены снижением сердечного индекса (на 12%) и незначительного повышения ОПСС (на 8,7%), тогда как небиволол не изменял сердечный индекс, но уменьшал ОПСС (на 11,2%). Оба препарата отличались метаболической нейтральностью, однако небиволол достоверно снижал уровень триглицеридов (на 19,2%). Метаболическая нейтральность небиволола была также подтверждена в работе [20]: так, эффективная терапия небивололом больных с 1–2-й степенью повышения АД не изменила исходные уровни глюкозы и ХС.

Таким образом, оправдано применение высокоселективного β -адреноблокатора небиволола, метаболически нейтрального и обладающего также вазодилатирующей активностью, у больных МС и СД2.

Литература

1. Шальникова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Cooper MS, Simmons BE, Castaner A et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely. *Am J Card* 1990; 65 (7): 441–5.
3. Шальникова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскул. тер. и профилактика*. 2002; 1: 10–5.
4. Klag M, Whelton P, Randall B et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.
5. Lissner I, Bergstrom C, Lapidus L et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797–801.
6. Skarforos ET, Libell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hyperten*

- 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, Schrier 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, Reil 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 ВИ 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 ВИ 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 бензенесульфонамиды (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 гидрохлортиазид 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-