

Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии

Ж.Д.Кобалава, С.В.Виллевальде
Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Российского университета дружбы народов, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности во всем мире [1]. В настоящее время не вызывает сомнений, что определяющее значение в снижении сердечно-сосудистого риска принадлежит достижению целевого уровня артериального давления (АД) [2].

Выбор антигипертензивной терапии в современных рекомендациях

Существуют разные подходы к тактике выбора антигипертензивных препаратов. В соответствии с VII Отчетом Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению АГ США (ОНК VII, 2003 г.) и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по АГ (ВОЗ/МОАГ, 2003 г.) лечение АГ следует начинать с тиазидных диуретиков (ТД) [2, 3].

В рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК, 2003 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004 г.) концепция препарата первого выбора уступила место концепции достижения целевого АД [4, 5]. Для большинства пациентов выбор должен осуществляться из 6 основных классов в зависимости от поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [4, 5]. Согласно алгоритму Британского гипертонического общества выбор препарата зависит от возраста и расовой принадлежности пациента [6]. У пациентов белой расы до 55 лет лечение АГ начинают с ингибиторов АПФ (ИАПФ), или блокаторов рецепторов к ангиотензину II, или β-адреноблокаторов (БАБ). Пациентам 55 лет и старше или негроидам рекомендуется терапия блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) или диуретиками.

Другим важным критерием являются сформулированные в рекомендациях показания для применения определенных классов антигипертензивных препаратов. При этом количество установленных показаний существенно различается (табл. 1) [2–5].

Руководства единодушны в назначении диуретиков пожилым пациентам с АГ и пациентам с застойной сердечной недостаточностью (табл. 2) [2–5]. Пациентам с инсультом в анамнезе ОНК VII и ВОЗ/МОАГ рекомендуют предпочтительно диуретики и ИАПФ, в то время как ЕОГ/ЕОК и ВНОК не выделяют это показание. В рекомендациях ЕОГ/ЕОК и ВНОК подагра обозначена как абсолютное противопоказание к назначению ТД, а беременность – как относительное. Рекомендации ВНОК также указывают на дислипидемию как относительное противопоказание к терапии ТД [4, 5].

АРИФОН® РЕТАРД 15_{мг}

**Единственный диуретик
обладающий
всеми преимуществами
современного
антигипертензивного
препарата**

- **Оптимальный 24-часовой контроль артериального давления**
- **Оптимальное соотношение эффективность/переносимость**
- **Оптимальная кардиопротекция**



15_{мг} - 1 таблетка в день



Показаниями для назначения петлевых диуретиков больным АГ являются хроническая сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность [4, 5]. Применение блокаторов альдостероновых рецепторов рекомендуется при наличии хронической сердечной недостаточности, после перенесенного инфаркта миокарда, но противопоказано при гиперкалиемии, хронической почечной недостаточности [4, 5].

Все новые руководства отмечают необходимость назначения комбинированной терапии большинству пациентов с АГ. Общеизвестные 60–75%, по данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), отражают потребность в комбинированной терапии для достижения целевого диастолического АД [7]. В группах с целевым уровнем диастолического АД менее 90, 85 и 80 мм рт. ст. комбинированную терапию получали 63, 68 и 74% пациентов соответственно. Реальные потребности в комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевого систолического АД существенно выше. В соответствии с докладом ОНК VII, в случае начала лечения с другого класса, вторым препаратом в большинстве случаев является ТД [2].

Различия в подходах к выбору антигипертензивной терапии, вероятно, могут оказывать влияние на эффективность контроля АГ. Распространенность АГ в странах Европы и Северной Америки составляет 44,2 и 27,6% соответственно, в то время как доля контролируемой АГ составляет всего 8% в Европе и 23% в Северной Америке [8].

Реальную практику выбора антигипертензивной терапии в Российской Федерации отражают результаты научно-практической программы "АРГУС" [9]. Необходимость использования в терапии АГ диуретиков признавали 72,6% врачей, однако назначали их только 40,5%. Первое место по частоте назначения занимали ИАПФ (64,7%).

Сравнение эффективности ТД с другими классами антигипертензивных препаратов

Эффективность ТД в отношении снижения АД и влияния на сердечно-сосудистые исходы доказана в плацебо-контролируемых, сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях, а также результатами метаанализов.

Результаты исследований с диуретиками в высоких дозах, определяемых как стартовые дозы >50 мг/сут для хлорталидона или гидрохлортиазида (ГХТ), по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ были опубликованы в 1970-е и 1980-е годы и включали в основном пациентов среднего возраста. По данным плацебо-контролируемых исследований VAI и VAII (Veterans Administration Cooperative Study), ANBP (Australian National Blood Pressure study), лечение высокими дозами ГХТ пациентов среднего возраста с тяжелой и умеренной АГ сопровождалось снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [10–12]. Метаанализ 11 исследований, в которых применялась терапия диуретиками в высоких дозах, продемонстрировал снижение частоты инсульта, застойной сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности [13].

В исследованиях с диуретиками в меньших дозах (хлорталидон 12,5–25,0 мг/сут или ГХТ 25–50 мг/сут) в 1980-е и 1990-е годы принимали участие пациенты старшего возраста, в некоторых исследованиях – с ИСАГ. В плацебо-контролируемом исследовании EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial) в группе терапии ГХТ (25 мг/сут), триамтереном (50 мг/сут) у пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 года) отмечалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности, смертности от инфаркта миокарда, число несмертельных цереброваскулярных осложнений [14]. У больных старше 60 лет с

Таблица 1. Показания для выбора препаратов в современных рекомендациях

ОНК VII, 2003 г.	ВОЗ/МОАГ, 2003 г.	ЕОГ/ЕОК, 2003 г.; ВНОК, 2004 г.
Сердечная недостаточность После инфаркта миокарда Высокий риск коронарной болезни сердца Сахарный диабет Хроническая нефропатия Вторичная профилактика инсультов	Изолированная систолическая АГ (ИСАГ) у пожилых Диабетическая нефропатия при СД типа 1 и 2 Недиабетическая нефропатия После инфаркта миокарда Дисфункция ЛЖ Сердечная недостаточность Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) Цереброваскулярная болезнь	Сердечная недостаточность Пожилые возраст, ИСАГ Стенокардия после инфаркта миокарда Атеросклероз сонных артерий Атеросклероз периферических артерий Почечная недостаточность Диабетическая нефропатия при СД типа 1 и 2 Недиабетическая нефропатия Протеинурия Диабетическая микроальбуминурия (МАУ) Дисфункция ЛЖ ГЛЖ Тахикардия Суправентрикулярная тахикардия Кашель, вызванный ИАПФ Беременность Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Гиперлипидемия Негроидная раса* Сахарный диабет** Метаболический синдром**

Примечание. * – отсутствует в рекомендациях ВНОК, ** – отсутствует в рекомендациях ЕОГ/ЕОК.

Таблица 2. Показания для ТД в современных рекомендациях

ОНК VI, 1997 г.	ОНК VII, 2003 г.	ВОЗ/МОАГ, 2003 г.	ЕОГ/ЕОК, 2003 г.; ВНОК, 2004 г.
ИСАГ Застойная СН	Застойная СН Сахарный диабет Высокий коронарный риск Вторичная профилактика инсультов	ИСАГ у пожилых Застойная СН Цереброваскулярная болезнь (вторичная профилактика инсультов)	Застойная СН АГ у пожилых ИСАГ Негроидная раса*

Примечание. * – отсутствует в рекомендациях ВНОК.

ISCAГ в плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) терапия хлорталидоном (12,5 мг/сут) сопровождалась снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий и инсульта. Применение низких доз хлорталидона также снижало частоту развития сердечной недостаточности, при этом эффект лечения был наиболее выражен у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [15]. В плацебо-контролируемом исследовании STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) антигипертензивная терапия [одна из групп лечения – ГХТ (25 мг/сут) + амилорид (2,5 мг/сут)] у пациентов с АГ в возрасте 70–84 лет приводила к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [16]. Данные метаанализа подтвердили эффективность терапии диуретиками в низких дозах по сравнению с плацебо в отношении снижения частоты инсульта, застойной сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности (табл. 3) [17].

Важные данные получены в сравнительных исследованиях. В некоторых из них изучалось влияние БАБ и диуретиков на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных АГ. По данным исследования MRC Substudy (Medical Research Council trial of treatment hypertension in older adults), в группе больных, получавших диуретики (амилорид 2,5 мг/сут + ГХТ 25 мг/сут), достоверно снизился риск развития инсультов, сердечных событий и всех сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой плацебо. В группе атенолола (50 мг/сут) не выявлено достоверного уменьшения частоты указанных событий [18].

Исследование TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) не выявило различий в антигипертензивной эффективности ацетуболола, хлорталидона, амлодипина, эналаприла, доксазозина. Однако диуретик оказался лучшим в отношении снижения массы миокарда левого желудочка и вызывал наименьшее число побочных реакций [19].

Завершен ряд исследований, в которых сравнивались эффекты терапии, основанной на "старых" (ТД, БАБ) и "новых" (ББК, ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II) препаратах (табл. 4) [20–24]. Ни одно из исследований не доказало преимущества "нового" режима антигипертензивной терапии перед "старым". Исключение составляет исследование LIFE, спланированное без включения в терапию диуретиков на первом этапе.

По данным сетевого метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, касающихся влияния различных режимов антигипертензивной терапии первой линии на основные сердечно-сосудистые собы-

тия, применение диуретиков в низких дозах по сравнению с терапией ББК и ИАПФ сопровождается более низким риском сердечно-сосудистых событий (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–1,0; $p<0,05$ и ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–1,00; $p<0,05$ соответственно) и застойной сердечной недостаточности (ОР 0,74; 95% ДИ 0,67–0,81; $p<0,001$ и ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96; $p=0,01$, соответственно), а также инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p=0,01$ – только в сравнении с терапией ИАПФ). Ни один из других препаратов первого выбора не имел преимуществ перед диуретиками в низких дозах в отношении любого из основных сердечно-сосудистых исходов [17].

В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) хлорталидон был сопоставим по частоте достижения целевого АД с амлодипином (68,2 и 66,3% соответственно; $p=0,09$) и превосходил лизиноприл (61,2%; $p<0,001$). Уровень АД, достигнутого через 5 лет терапии, был достоверно ниже в группе хлорталидона (134/75 мм рт. ст.) по сравнению с амлодипином (135/75 мм рт. ст.; $p=0,04$) и лизиноприлом (136/75 мм рт. ст.; $p<0,001$) [25]. Различия в 1–2 мм рт. ст. не кажется уж столь несущественным, если принять во внимание, что по результатам метаанализа 61 проспективного исследования снижение систолического АД на 2 мм рт. ст. приводило к уменьшению риска летальной ИБС и летального инсульта на 7 и 10% соответственно [26]. Исследованием ALLHAT не установлено различий по частоте первичных конечных точек (коронарных событий) между ТД, ИАПФ и дигидропиридиновыми ББК [25]. Ингибиторы АПФ по сравнению с диуретиками оказались хуже в отношении предупреждения развития инсульта (ОР 1,15; 95% ДИ 1,02–1,30; $p=0,02$), всех сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,10; 95% ДИ 1,05–1,16; $p=0,001$) и сердечной недостаточности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,07–1,31; $p=0,001$). Терапия амлодипином в сравнении с хлорталидоном также сопровождалась значительной частотой развития хронической сердечной недостаточности (ОР 1,38; 95% ДИ 1,25–1,52; $p=0,001$). Обычно указывается, что в исследовании ALLHAT около 1/3 больных были афро-американцы, у которых, как известно, ИАПФ малоэффективны.

В исследовании ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study) у 6083 пожилых пациентов ИАПФ имели преимущество перед диуретиками в предотвращении сердечно-сосудистых событий, несмотря на одинаковое снижение АД (ОР 0,89; 95% ДИ 0,79–1,00; $p=0,05$) [27]. Результаты более выражены в группе мужчин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97). В группе ИАПФ наблюдалось достоверное снижение частоты несмертельных

Таблица 3. Относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых конечных точек в рандомизированных контролируемых исследованиях по лечению АГ с использованием диуретиков в низких и высоких дозах в качестве препаратов первой линии

Терапия первой линии	ОР (диуретики против плацебо)			
	инсульт	ИБС	застойная сердечная недостаточность	сердечно-сосудистая смертность
Диуретики в высоких дозах (50–100 мг)	0,49	0,99	0,17	0,78
Диуретики в низких дозах (12,5–25,0 мг)	0,66	0,72	0,58	0,76

Таблица 4. Первичные конечные точки: "новые" против "старых" антигипертензивных препаратов

Исследование	Число пациентов	"Новый" препарат	"Старый" препарат	<i>p</i>
CAPPP	10 985	Каптоприл	БАБ/диуретик	0,52
STOP-2	6614	ИАПФ/ББК	БАБ/ГХТ	0,52
NORDIL	10 948	Дилтиазем	БАБ/диуретик	0,97
INSIGHT	6321	Нифедипин GITS	ГХТ	0,34
LIFE	9193	Лозартан	Атенолол	0,02

Примечание. CAPPP – Captopril Prevention Project, STOP-2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2, NORDIL – Nordic Diltiazem Study, INSIGHT – The Intervention as a Goal in Hypertension, LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.

сердечно-сосудистых событий (14%; $p=0,03$) и смертельного/несмертельного инфаркта миокарда (32%; $p=0,04$). Напротив, вероятность развития смертельного инсульта была выше в группе ИАПФ по сравнению с группой диуретика (ОР 1,91; 95% ДИ 1,04–3,5; $p=0,01$).

В антигипертензивной ветви исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) сравнивалось влияние "старого" (БАБ±диуретик) и "нового" (БМК±ИАПФ) антигипертензивных режимов на частоту нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС [28]. Вследствие досрочного окончания исследования и широкого применения статинов не достигнуто запланированное количество первичных конечных точек (запланировано 1150, достигнуто 859). Амлодипин/периндоприл имел преимущество перед ателололом/тиазидом по всем основным сердечно-сосудистым событиям (фатальный/нефатальный инсульт: ОР 0,77; 95% ДИ 0,66–0,90; $p=0,0007$; все сердечно-сосудистые события и реваскуляризация: ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,90; $p<0,0001$; сердечно-сосудистая смертность: ОР 0,76; 95% ДИ 0,65–0,91; $p=0,0017$), общей летальности (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,96; $p=0,005$). Полученные результаты следует интерпретировать с определенной осторожностью, они могут быть связаны со взаимодействием между исследуемыми антигипертензивными препаратами и статинами. Кроме того, терапия в группе "старого" режима начиналась не с диуретика, а с БАБ. Выбор антигипертензивной терапии для пациентов, получающих и не получающих статины, требует дальнейшего анализа.

Таким образом, в рандомизированных контролируемых исследованиях доказано, что диуретики так же или в большей степени, чем любые из других классов антигипертензивных препаратов, эффективны в отношении снижения АД и влияния на сердечно-сосудистые исходы, отличаются хорошей переносимостью.

Характер и выраженность метаболических эффектов ТД и их клиническое значение

Одним из основных аргументов против приоритетного применения ТД в качестве препаратов первого выбора являются отрицательные метаболические эффекты (влияние на углеводный и липидный обмен, обмен мочевой кислоты), электролитные нарушения.

Препарат является существенным фактором в манифестации сахарного диабета (СД), если число пациентов с развившимся СД на фоне препарата больше, чем при естественном течении болезни, или метаболические изменения сопровождаются ухудшением реальных клинических исходов. Основные классы лекарственных препаратов могут по-разному влиять на частоту новых случаев СД, хотя настоящая доказательная база недостаточно убедительна.

В одном из наиболее методологически качественных когортных исследований – ARIC (Atherosclerotic Risk in Community cohort, $n=13\,877$) при анализе подгруппы с АГ ($n=3804$) терапия ТД (по сравнению с нелечеными больными) не сопровождалась увеличением частоты СД (ОР 0,91; 95% ДИ 0,73–1,13), так же как и терапия ИАПФ (ОР 0,98; 95% ДИ 0,72–1,34) и БМК (ОР 1,17; 95% ДИ 0,83–1,66) [29]. Напротив, терапия БАБ приводила к возникновению новых случаев диабета (ОР 1,28; 95% ДИ 1,04–1,57; $p<0,05$).

Данные плацебо-контролируемых исследований о влиянии ТД на развитие диабета свидетельствуют о достоверном увеличении новых случаев СД типа 2 на фоне терапии ТД. Так, основанная на ТД терапия ассоциировалась со статистически недостоверным повышением частоты СД типа 2 в исследовании SHEP (хлорталидон против плацебо: ОР 1,2; 95% ДИ 0,9–1,5) [15] и EWPNE (триамтерен+ГХТ ± метилдопа против плацебо:

ОР 1,5; 95% ДИ 0,85–2,6) [14]. Post hoc-анализ, использованный в обоих исследованиях, сужает возможность интерпретации данных. Ограничением исследования SHEP является то, что 33% больных в ветви плацебо к концу исследования получали антигипертензивную терапию. В исследовании EWPNE размер выборки был недостаточным, оценка новых случаев СД основывалась на сообщениях врачей.

Противоречивы данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалось действие различных классов антигипертензивных препаратов на развитие диабета. В исследовании INSIGHT (The Intervention as a Goal in Hypertension) терапия, основанная на нифедипине, сопровождалась значимым уменьшением новых случаев диабета по сравнению с терапией, основанной на амилориде/гидрохлортиазиде: ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,96 [23], однако отсутствуют данные о процентном соотношении пациентов, леченных ателололом и эналаприлом в качестве препаратов второй линии, способных оказать влияние на метаболизм глюкозы. В исследовании ALLHAT диабет развивался реже в группах лечения амлодипином (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,99) и лизиноприлом (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,86) по сравнению с терапией хлорталидоном [25]. Существенным ограничением анализа стало определение уровня глюкозы натощак в конце исследования только у 38% пациентов. Не выявлено статистически значимых различий в частоте новых случаев диабета при терапии, основанной на ТД или БАБ, по данным исследования HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial): ОР 0,88; 95% ДИ 0,65–1,19 [30]. Ограничениями HAPPHY являются открытый дизайн, post hoc-анализ, терапия обоими исследуемыми препаратами у 4% больных.

В ряде исследований сравнивали комбинированную терапию ТД/БАБ с другими лекарственными препаратами. В исследовании CAPPP в группе леченных каптоприлом частота новых случаев диабета оказалась ниже (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,94) [20]. ТД были препаратами второй линии в ветви ИАПФ. В исследовании NORDIL терапия дилтиаземом сопровождалась недостоверно меньшей частотой новых случаев диабета в сравнении с комбинированной терапией ТД/ББ (ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,04) [22]. В исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) у пациентов с впервые выявленной АГ терапия, основанная на кандесартане, ассоциировалась со снижением частоты новых случаев диабета типа 2 по сравнению с терапией, основанной на ГХТ (ОР 0,13; 95% ДИ 0,02–0,99). Почти 71% пациентов получали феллодипин в ветви кандесартана, 84% пациентов получали ателолол в группе ГХТ. Широкий диапазон ДИ отражает тот факт, что выявлено только 9 новых случаев диабета [31]. В исследовании STOP-2 лечение, основанное на БМК или ИАПФ, по сравнению с комбинированной терапией ТД/ББ не сопровождалось достоверным снижением новых случаев диабета (ОР 0,96; 95% ДИ 0,72–1,27 для ИАПФ и ОР 0,97; 95% ДИ 0,73–1,29 для БМК) [21]. В исследовании LIFE продемонстрировано уменьшение частоты СД типа 2 в группе терапии, основанной на лозартане, по сравнению с основанной на ателололе, у больных АГ с ГЛЖ ОР 0,75, 95% ДИ 0,63–0,88 [24]. ТД были препаратами второй линии, не сообщается о числе пациентов, получавших ТД в каждой из групп исследования.

В исследовании ALLHAT в группе хлорталидона по сравнению с лизиноприлом и амлодипином чаще регистрировались неблагоприятные метаболические сдвиги (табл. 5) [25].

Ни в одном из завершившихся исследований новые случаи СД не рассматривались как первичная конечная

точка. Противоречивость результатов исследований также может быть обусловлена различиями дизайна и продолжительности, размеров выборок, групп сравнения, популяций пациентов, лабораторных методик, лекарственных препаратов и применяемых дозировок. Сложно делать выводы, основываясь на результатах исследований, сравнивающих два антигипертензивных препарата и более, поскольку полученные данные могут в равной мере отражать как положительный эффект одного препарата, так и отрицательный другого. Например, результаты LIFE и INSIGHT могут свидетельствовать о побочном влиянии на метаболические показатели БАБ или ТД или о благоприятных последствиях терапии ИАПФ или БКК. Во многих исследованиях в качестве средств второй линии использовались препараты, способные оказывать влияние на метаболизм глюкозы. Этим фактом можно было бы пренебречь при относительно равном числе пациентов, получающих препараты второго ряда в каждой группе исследования, однако эти данные не всегда доступны [32].

Каково же клиническое значение неблагоприятного влияния терапии ТД на метаболизм глюкозы? Несмотря на значительную частоту новых случаев диабета в группе диуретика в исследовании INSIGHT, не обнаружено различий по сердечно-сосудистым исходам (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, события ИБС) [23]. В исследовании ALLHAT частота фатальных и нефатальных инфарктов миокарда была сопоставима как у больных с диабетом, так и без него в группе лечения диуретиком [25].

Одним из контраргументов служит утверждение о недостаточной длительности наблюдения, не позволяющей оценить основные осложнения СД и его отрицательное влияние на показатели заболеваемости и смертности. Проведен анализ выживаемости пациентов, принимавших участие в исследовании SHEP (n=4732), при этом средняя продолжительность наблюдения составила 14,3 года (включая длительность SHEP 4,3 года) [33]. Установлено, что сердечно-сосудистая смертность в группе лечения хлорталидоном (19%) была ниже, чем в группе плацебо (22%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97; $p<0,05$). Следует подчеркнуть, что к моменту завершения самого исследования SHEP различия между группами активной терапии и плацебо по уровню общей и сердечно-сосудистой смертности были незначительными.

Наличие СД при включении в исследование (n=799) ухудшало прогноз и ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой (ОР 1,66; 95% ДИ 1,41–1,95) и общей (ОР 1,51; 95% ДИ 1,35–1,69) смертности. Развитие диабета в период исследования у больных, не получающих активной терапии (n=169; 8,7%), также было связано с ухудшением сердечно-сосудистых исходов (ОР 1,56; 95% ДИ 1,12–2,18) и увеличением общей смертности (ОР 1,35; 95% ДИ 1,05–1,73). Напротив, новые случаи диабета у больных на фоне терапии хлорталидоном (n=258; 13,0%) значимо не влияли на сердечно-сосудистую (ОР 1,04; 95% ДИ 0,75–1,46) и общую (ОР 1,15; 95% ДИ 0,93–1,43) смертность. Различия в частоте новых случаев диабета между группами активной терапии и плацебо достоверны ($p<0,0001$).

Больные, у которых диабет развился в процессе терапии ТД, имели лучший прогноз, чем пациенты с исходным наличием диабета. Обнаружены различия в уровнях гликемии у больных с развитием диабета на фоне терапии хлорталидоном ($136,1 \pm 30,8$ мг/дл) и пациентов с новыми случаями диабета в группе плацебо ($143,8 \pm 49,8$ мг/дл, $p=0,055$) или наличием диабета при включении ($157,1 \pm 55,4$ мг/дл, $p=0,001$). У больных с новыми случаями диабета в группе хлорталидона по сравнению с плацебо реже выявлялась протеинурия (14,3% против 20,6%, $p=0,005$). У пациентов, имевших диабет, терапия диуретиками в отличие от плацебо при длительном наблюдении ассоциировалась со снижением как сердечно-сосудистой (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,85), так и общей (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,95) смертности. Итак, терапия хлорталидоном при длительном наблюдении улучшала выживаемость, особенно пациентов с СД.

Опубликован анализ 27 рандомизированных контролируемых исследований (n=158 709, из них 33 395 с СД), сравнивающих влияние "старого" и "нового" режимов антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД [34]. Не выявлено различий в снижении частоты основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с наличием или отсутствием диабета при терапии, основанной на ИАПФ, БКК, блокаторах ангиотензиновых рецепторов и диуретиках/БАБ. Показано, что более "жесткий" контроль АД сопровождается значительным снижением основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ($p=0,03$).

Таблица 5. ALLHAT: метаболические эффекты (в %) хлорталидона, лизиноприла, амлодипина

Показатель	Хлорталидон	Лизиноприл	Амлодипин
Калий <3,5 ммоль/л	8,5	0,8	1,9
Глюкоза >1 ммоль/л	32,7	28,7	30,5
Новые случаи сахарного диабета	11,6	8,1	9,8
Холестерин >6,2 ммоль/л	14,4	12,8	13,4

Таблица 6. Влияние терапии, основанной на ТД, на уровень холестерина сыворотки крови в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование/длительность	Различия исходно/активная терапия
Berglund and Anderson, 6 лет	-12
MRC Trial, 3 года (мужчины/женщины, лечение/плацебо)	0/-1/-5/-4
MAPHY, 6 лет	-1
HDFP, 4 года (специальное вмешательство). Высокие дозы диуретиков	-9
Oslo, 4 года (лечение/контроль)	+1/+2
EWPH, 3 года (лечение/плацебо)	-18/-20
MRC in Elderly (лечение/плацебо)	+4/+4
Jeunematre и соавт., 20 мес	+4
TOMHS, 2 года (лечение/плацебо)	-4,5/-5,1
VA Multi-drug, 2 года	-
MRFIT, 6 лет (специальное вмешательство/обычное наблюдение)	-18/-14
SHEP, 3 года	3,2

Примечание. MRC – Medical Research Council Study, MAPHY – Metoprolol Atherosclerotic Prevention in Hypertension, HDEP – Hypertension Detection and Follow-up Program, MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial.

Итак, несмотря на потенциально отрицательное влияние диуретиков на метаболизм глюкозы, терапия этим классом препаратов приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ. Любые возможные отрицательные метаболические эффекты терапии ТД компенсируются положительным влиянием на другие сердечно-сосудистые конечные точки и общую смертность.

Известно, что применение относительно высоких доз ТД в течение первого года лечения может сопровождаться повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности от 5 до 7% без существенного влияния на холестерин липопротеидов высокой плотности [35]. Сохраняются ли эти изменения на фоне длительной терапии и каково их клиническое значение? Ни в одном из длительных рандомизированных контролируемых исследований не выявлено повышения уровня сывороточного холестерина на фоне терапии ТД по сравнению с плацебо (табл. 6) [35].

В исследовании SHEP в группе активной терапии хлорталидоном снижение частоты инсультов, ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний не зависело от исходного уровня холестерина (табл. 7) [15].

В исследовании ALPINE в группе лечения, основанной на ТД, отмечено повышение уровня триглицеридов, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (табл. 8) [31].

Таким образом, влияние длительной терапии ТД на уровень холестерина минимально и, возможно, имеет ограниченное клиническое значение. Пациенты могут получать ТД независимо от исходного уровня липидов, особенно учитывая возможность терапии статинами.

Наиболее частым проявлением отрицательного влияния ТД на электролитный баланс является гипокалиемия. Возможность развития гипокалиемии определяется различными факторами, наиболее существенными из них являются исходное содержание калия в организме и используемые дозы препаратов. Терапия ГХТ в суточной дозе 50–100 мг сопровождается снижением

уровня калия сыворотки на 0,5–0,8 мЭкв/л, в дозе 25 мг – на 0,3–0,4 мЭкв/л соответственно [35]. Минимальное влияние на уровень сывороточного калия наблюдается на фоне терапии ГХТ 12,5 мг/сут. Насколько значима вызванная ТД гипокалиемия?

В исследовании MRFIT у больных с патологически измененной ЭКГ в группе специального вмешательства (высокие дозы хлорталидона) по сравнению с обычной терапией (меньшие дозы ТД) наблюдалось недостоверное увеличение смертности от ИБС (табл. 9) [36]. Возможно, это связано как с повышением индекса массы миокарда левого желудочка при наличии коронарного атеросклероза, так и с гипокалиемией, связанной с диуретической терапией.

В тщательно спланированном исследовании с 24- и 48-часовым мониторингом ЭКГ не обнаружено достоверного увеличения желудочковых нарушений ритма на фоне терапии высокими дозами (100 мг/сут) ГХТ (табл. 10) [37].

Значимым последствием гипокалиемии может быть снижение положительного влияния терапии ТД на сердечно-сосудистые исходы: в исследовании SHEP не показано преимуществ активной терапии в сравнении с плацебо при уровне калия менее 3,5 ммоль/л, что обратимо при восполнении калия (табл. 11) [38].

Другие нарушения ионного состава плазмы (гипонатриемия, гипомagnesемия, гиперкальциемия) при терапии ТД встречаются нечасто. Гипонатриемия чаще наблюдается у пожилых женщин в начале активной терапии (в первые 2 нед). Снижение внутриклеточного магния взаимосвязано с индуцированной диуретиками гипокалиемией. Клиническая значимость гипомagnesемии на фоне терапии ТД неясна [39].

При лечении высокими дозами ТД выраженный диурез может приводить к развитию гипохлоремического алкалоза – незначительному повышению уровня бикарбонатов.

Использование высоких доз ГХТ может приводить к существенному повышению в сыворотке крови уровня мочевой кислоты, что связано с усилением ее реабсорб-

Таблица 7. SHEP: снижение уровня событий (в %) в течение 5 лет в группе активной терапии хлорталидоном в зависимости от уровня исходного холестерина

Событие	Холестерин, мг/дл		
	<216	216–251	>251
Инсульт	-37	-17	-45
ИБС	-31	-29	-24
Сердечно-сосудистые заболевания	-28	-38	-31

Примечание. Приведено по возрасту, полу, расе, курению, исходному САД и ДАД, уровню холестерина, анамнезу инфаркта миокарда, инсульта или диабета, времени обучения.

Таблица 8. ALPINE: изменения уровня липидов под влиянием ГХТ и кандесартана

	Кандесартан ± фелодипин (n=196)		ГХТ ± атенолол (n=196)		p
	исходно	1 год	исходно	1 год	
Общий холестерин, мг/дл	229	223	225	227	0,06
Липопротеиды высокой плотности, мг/дл	53	53	53	51	0,003
Липопротеиды низкой плотности, мг/дл	147	142	145	142	>0,20
Триглицериды, мг/дл	143	147	134	173	0,001

Таблица 9. MRFIT: смертность от ИБС в группах специального вмешательства (высокие дозы хлорталидона) и обычной терапии

Показатель	Смерть от ИБС (на 1000 обследованных)	
	специальное вмешательство	обычная терапия
АГ с измененной ЭКГ	29,2	17,7
ЭКГ покоя в норме	15,8	20,7

ции в проксимальных каналах. Данный эффект является дозозависимым. Гиперурикемия может провоцировать подагрический приступ и ослаблять положительное влияние диуретической терапии на сердечно-сосудистые исходы [39]. В исследовании SHEP повышение мочевой кислоты более 0,06 ммоль/л в группе активной терапии сопровождалось таким же уровнем сердечно-сосудистых событий, как и в группе плацебо [15].

Терапия ТД приводит к повышению плотности кости. Однако данное положительное влияние ТД практически не обсуждается. В исследовании SHEP у 43 женщин выявлено значительное положительное влияние хлорталидона на плотность кости [40]. В нескольких исследованиях оценивалось, улучшает ли ГХТ плотность кости, изучались возможные механизмы этих эффектов. В рандомизированном двойном слепом 2-годичном исследовании сравнивали ГХТ (50 мг/сут) и плацебо у 138 здоровых женщин в постменопаузе [41]. В группе активной терапии обнаружено значительное влияние на общую плотность костей голени и предплечья и отсутствие влияния на позвоночник, шейку бедренной кости. В группе терапии ГХТ выявлено повышение резорбции кальция почечными каналами. На фоне активного лечения наблюдалось снижение активности общей и костно-специфичной щелочной фосфатазы.

В другом исследовании изучалось влияние ГХТ в дозах 25 или 12,5 мг против плацебо на плотность кости у мужчин и женщин [42]. Длительность исследования 36 мес, число пациентов 320 в возрасте 60–79 лет. Наблюдалась дозозависимая связь между ГХТ и степенью изменения плотности кости бедра и позвоночника. Более выраженное влияние отмечено у женщин. Выявлено дозозависимое значимое благоприятное влияние ГХТ на маркеры образования кости (N-телопептид и остеокальцин).

ТД приводят к снижению экскреции кальция с мочой и повышению плотности костей, а способны ли они предотвращать переломы, что особенно важно для пожилых пациентов с остеопорозом? По данным когортного исследования с участием 7891 пациента старше 55 лет (средний возраст 68,9 года), терапия ТД в течение 1 года сопровождалась статистически значимым снижением риска перелома бедра (ОР 0,46; 95% ДИ 0,21–0,96) по сравнению с больными, не получавшими лечения диуретиками. Однако через 4 мес после прекращения терапии ТД риск переломов возвращался к показателю до лечения [43].

Таким образом, неблагоприятное влияние длительной терапии ТД в низких дозах на углеводный и липидный обмен, электролитный баланс минимально.

Индапамид ретард – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом

Эффективным и метаболически нейтральным антигипертензивным средством из класса диуретиков, обладающим органопротективным действием, является индапамид SR. Индапамид – производное сульфонида, содержит индольное кольцо. По фармакологическим свойствам близок к ТД. В таблетках ретард активное вещество находится в специальном матрикс-носителе, что обеспечивает постепенное высвобождение индапамида в желудочно-кишечный тракт, максимальная концентрация достигается через 12 ч после однократного приема внутрь 1 таблетки ретард 1,5 мг [44].

Органопротективное действие индапамида доказано. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, n=5665, в анамнезе – инсульт или транзиторная ишемическая атака, средний возраст 60 лет, продолжительность наблюдения 3 года) снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта (ОР 0,71; $p<0,001$) [45]. Результаты исследования PATS послужили основанием для установления в рекомендациях ОНК VII и ВОЗ/МОАГ (2003 г.) показания к применению ТД как вторичной профилактики инсультов [2, 3].

По результатам исследования LIVE (Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide versus Enalapril, n=505, длительность лечения 12 мес), у больных мягкой и умеренной АГ с верифицированной при эхокардиографии ГЛЖ при сопоставимом снижении АД установлен достоверно более выраженный регресс ГЛЖ на фоне лечения индапамидом SR (1,5 мг/сут) по сравнению с эналаприлом (20 мг/сут) ($-6,5 \text{ г/м}^2$; $p=0,013$; $-4,3 \text{ г/м}^2$ при приведении к исходным значениям; $p=0,049$) [46]. Поскольку ГЛЖ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, доказанная способность индапамида влиять на регресс ГЛЖ является важным преимуществом препарата.

Другим независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является МАУ, являющаяся ранним маркером нарушения функции почек [47]. МАУ предполагает наличие эндотелиальной дисфункции,

Таблица 10. Желудочковая эктопия у пациентов с ГЛЖ или без таковой до и после терапии ГХТ (50–100 мг/сут в течение 4 нед)

Показатель	До терапии	Диуретик	До терапии	Диуретик
	ГЛЖ есть (n=28)		ГЛЖ нет (n=16)	
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,39	-	1,03	-
Калий, мЭкв/л	4,06	3,39	4,10	3,33
Желудочковая экстрасистолия	16,6	10,1	2,1	3,0
Парные экстрасистолы	123	15	6	3
Количество эпизодов желудочковой тахикардии	5	3	2	0

Таблица 11. SHEP: индуцированная хлорталидоном гипокалиемия и прогноз через 1 год лечения

Осложнения (на 1000 пациентолет)	Активное лечение		Плацебо
	K ⁺ >3,5 ммоль/л (n=1951)	K ⁺ <3,5 ммоль/л (n=151)	K ⁺ >3,5 ммоль/л (n=2003)
Любое СС-осложнение	27,9	50,0*	41,2*
ИБС	14,2	25,8*	16,8*
Инсульт	9,1	22,3*	16,5*
Общая летальность	24,5	13,5	22,5

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с лечеными пациентами с нормальным уровнем калия.

инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, гиперкоагуляции. Место МАУ – одна из несогласованных позиций в современных рекомендациях по АГ. Если в ОНК VII МАУ рассматривается как сердечно-сосудистый фактор риска, то согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ, ЕОГ/ЕОК и ВНОК наличие МАУ свидетельствует о поражении органов-мишеней [2–5]. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with L Microalbuminuria, n=570, продолжительность лечения 12 мес) впервые показана способность тиазидоподобного диуретика индапамида SR (1,5 мг/сут) существенно (на 35%) уменьшать МАУ, оцениваемую по соотношению альбумин/креатинин в ночной порции мочи у больных АГ с СД типа 2 [48]. По антипротеинурическому эффекту индапамид не уступал представителю эталонного нефропротективного класса ИАПФ эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89–1,31). Получено подтверждение выраженной антигипертензивной активности, метаболической нейтральности и нефропротективного действия индапамида, что делает возможным его применение в качестве одного из средств первого выбора для лечения пациентов с АГ и СД типа 2, а потенциально – как дополнительный к ИАПФ препарат при необходимости комбинированной терапии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании X-cellent (n=1758, n=388, средний возраст 59 лет) сравнивалась антигипертензивная эффективность и переносимость индапамида SR, амлодипина и кандесартана у больных АГ, в том числе с ИСАГ [49]. Снижение систолического АД в общей группе и у больных с ИСАГ на фоне терапии исследуемыми препаратами сопоставимо. В общей группе терапия индапамидом SR по сравнению с амлодипином сопровождалась более выраженным снижением пульсового АД (на 9,3 и 7,3 мм рт. ст. соответственно, $p<0,01$). У больных с ИСАГ (n=388) в группе лечения индапамидом SR по сравнению с амлодипином и кандесартаном также наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД (на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт. ст. соответственно, достоверность различий между индапамидом SR и амлодипином $p<0,01$) вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД. На фоне терапии индапамидом SR у больных с ИСАГ не отмечено существенной динамики диастолического АД по сравнению с исходными значениями (повышение на 0,5 мм рт. ст., недостоверно) в отличие от терапии амлодипином и кандесартаном (снижение на 3,0 и 2,6 мм рт. ст. соответственно). Различия в динамике диастолического АД между индапамидом SR и амлодипином достоверны. По данным СМАД, в группе больных с ИСАГ индапамид SR по сравнению с амлодипином более эффективен в отношении снижения систолического АД (на 9,8 и 2,9 мм рт. ст.) [50].

В 14 региональных центрах Российской Федерации в рамках Российской научно-практической программы “АРГУС” проводилось открытое несравнительное многоцентровое исследование эффективности и переносимости арифона ретард при приеме внутрь 1,5 мг/сут однократно в течение 3 мес у больных АГ старше 55 лет [51]. Через 3 мес монотерапии положительный эффект лечения отмечен у 92,4% больных. Степень снижения систолического, диастолического и пульсового АД в положении лежа составила 20,2, 13,2 и 27,5% соответственно, стоя – 19,4, 11,8 и 26,9% по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$). В общей группе наблюдения нормализация АД зарегистрирована у 51,8% пациентов. У больных СД типа 2 (n=103) частота положительного эффекта лечения составила 60,8%, достижения целевого АД ($<130/85$ мм рт. ст.) – 31,4%. Гипокали-

емия 3,0–3,5 ммоль/л в группе наблюдения на различных этапах лечения отмечена у 3,4% пациентов (62,7% из них были старше 65 лет), гипокалиемия $<3,0$ ммоль/л выявлена у 0,2% больных. Лечение арифоном ретард не привело к выраженным изменениям концентрации креатинина, глюкозы, мочевой кислоты сыворотки. В общей группе наблюдения достоверно снизился холестерин (с 6,49 до 5,92 ммоль/л; $p<0,01$) и холестерин-индекс атерогенности (с 5,15 до 4,1; $p<0,001$) у пациентов с исходной дислипидемией.

Таким образом, индапамид SR – метаболически нейтральный диуретик с высокой антигипертензивной эффективностью и доказанным кардио- и нефропротективным действием.

Заблуждения и ошибки в отношении терапии диуретиками

В отношении терапии диуретиками существуют некоторые распространенные заблуждения. Так, не доказан кардио- и нефропротективный эффект ГХТ в суточной дозе 12,5 мг. Хлорталидон не эквивалентен по эффектам ГХТ. Нормальный уровень креатинина сыворотки еще не означает неизменной функции почек.

Среди типичных ошибок при лечении диуретиками следует отметить преждевременную смену тактики терапии (ГХТ – 12 нед, индапамид – 6 нед), применение двух диуретиков с одинаковым механизмом действия, назначение тиазидных калийсберегающих диуретиков при сниженной функции почек, применение ТД при низком сердечном выбросе, сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, аспирином, стероидами, антиаритмическими средствами I и III классов, теофиллином и β_2 -адреномиметиками.

Для профилактики гипокалиемии, индуцированной диуретиками, рекомендуется использование минимальных доз диуретиков, уменьшение потребления натрия до 2,5 мг/сут, увеличение потребления калия, применение диуретиков в составе комбинированной терапии.

Начальная суточная доза ГХТ для молодых составляет 25 мг, для пожилых – 12,5 мг, максимальная – 50 мг. Терапия хлорталидоном начинается у молодых с 12,5 мг/сут, у пожилых – с 6,25 мг/сут, максимальная суточная доза – 25 мг. Индапамид SR используется в дозе 1,5 мг/сут.

Заключение

Итак, диуретики являются дешевым эффективным классом антигипертензивных препаратов. Подтверждены неблагоприятные метаболические эффекты диуретиков, в том числе для ТД в низкой дозе. Однако их выраженность минимальна, а клинические последствия приемлемы. Индапамид SR – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом. Диуретики являются средством выбора для лечения большинства случаев АГ независимо от возраста, пола и наличия СД.

Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
3. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1483–92.
4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение, 2004.
6. Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. *BMJ* 2004; 328: 634–40.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
8. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.

9. Кобалава ЖД, Склишкова ЛА, Котовская ЮВ и др. Кардиология. 2001; 11.
10. Veterans Affairs Cooperative Study Group. JAMA 1967; 202: 1028–34.
11. Veterans Affairs Cooperative Study Group. JAMA 1970; 213: 1143–52.
12. Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T et al. Circulation 1984; 69: 668–76.
13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DC et al. JAMA 1997; 277: 739–45.
14. Fletcher A, Amery A, Birkenbager W et al. J Hypertens 1991; 9: 225–230.
15. Savage PH, Pressel SL, Curb D et al. Arch Intern Med 1998; 158: 741–51.
16. Hansson L, Dahlöf B, Ekblom T et al. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 4 (Suppl. 6): 1253–5.
17. Psaty BM, Lumley T, Furburg CD et al. JAMA 2003; 289: 2534–44.
18. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.
19. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. JAMA 1993; 270: 713–24.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Lancet 1999; 353: 611–6.
21. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Ibid 1999; 354: 1751–6.
22. Hansson L, Hedner T, Jund-Johansen P et al. Ibid 2000; 356: 359–65.
23. Mancia G, Broun M, Castaigne A et al. Hypertension 2003; 41: 431–36.
24. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Lancet 2002; 359: 995–1003.
25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–97.
26. Lewington S et al. Lancet 2002; 360: 1903–13.
27. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
28. Sever PS, Dahlöf B. American College of Cardiology. 2005 Scientific Sessions; March 6–9, 2005; Orlando: FL 2005.
29. Gress TW, Nieto FJ, Shabar E et al. N Engl J Med 2000; 342: 905–12.
30. Wilhelmsen L, Berghlund G, Elmfeldt D et al. J Hypertens 1987; 5: 560–72.
31. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Ibid 2003; 21: 1563–74.
32. Padwal R, Laupacis A. Diabetes Care 2004; 27: 247–55.
33. Kostis JB, Wilson AC, Fredenberger RS et al. Am J Cardiol 2005; 95: 29–35.
34. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
35. Moser M. J Clin Hypertens 2005; 7: 111–6.
36. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Am J Cardiol 1985; 55: 1–15.
37. Papademetriou V, Burris JF, Notargiacomo A et al. Arch Intern Med 1988; 148: 1272–6.
38. Franse LV, Pabor M, Di Bari M et al. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
39. Sica DA. J Clin Hypertens 2005; 7: 117–20.
40. Wasnich RD, Davis JW, He YF et al. Osteoporos Int 1995; 5: 247–51.
41. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ et al. Am J Med 2000; 109: 362–70.
42. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa I et al. Ann Intern Med 2000; 133: 516–26.
43. Schoofs M, Klift M, Hofman A et al. Ann Intern Med 2003; 139: 476–82.
44. Hansson L. Clin Pharm 1999; 37: 1–38.
45. PATS Collaborating Group. Med J (Engl) 1995; 108 (9): 710–7.
46. Gosse P, Sheridan P, Zammad F et al. J Hypertens 2000; 18: 1465–75.
47. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. Arch Intern Med 2000; 160: 1093–100.
48. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. J Hypertens 2004; 22: 1613–22.
49. London G, Schmiede R, Calvo C. Ibid 2004; 22 (suppl. 2): S384–S113.
50. London G, Schmiede R, Calvo C. Ibid 2004; 22 (suppl. 2): S384–S113.
51. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Верецагина ГН и др. Кардиология. 2002; 7.

Взаимодействие антигипертензивных и нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина

М.В.Ежов

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "РКНПК Росздрави", Москва

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность увеличиваются с повышением как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), однако у лиц старше 50 лет САД и пульсовое давление являются лучшими предикторами осложнений, чем ДАД. В большинстве исследований доказано, что адекватное медикаментозное лечение АГ приводит к существенному снижению риска инсульта и коронарных осложнений. В крупном исследовании TOMHS показано, что пять основных групп антигипертензивных препаратов обладают сопоставимым гипотензивным эффектом и не имеют преимуществ между собой в отношении регрессии гипертрофии левого желудочка, изменения уровня липидов в крови, риска клинических осложнений [1]. Результаты исследования ALLHAT продемонстрировали, что тиазидный диуретик и антагонист кальция амлодипин предпочтительнее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [2]. В другом крупнейшем исследовании ASCOT риск общей смертности снизился на 11%, развитие коронарных осложнений – на 13% и инсульта – на 23% при лечении больных АГ с помощью схемы, основанной на амлодипине, с возможным присоединением периндоприла (по сравнению с применением ателолола с тиазидным диуретиком) [3]. Ранее в исследовании PREVENT показано антиатеросклеротическое действие амлодипина: в сравнении с плацебо его прием приводил не только к замедлению роста бляшек в сонных артериях, но и к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 31% в течение 1,5 года наблюдения [4].

С возрастом неуклонно увеличивается процент поражений опорно-двигательного аппарата. Так, примерно половина лиц старше 65 лет страдают артритом. Большинство из них вынуждены прибегать как к эпизодическому, так и регулярному приему препаратов для снятия болевого синдрома. Поскольку АГ также приобретает широкое распространение с возрастом, возникает сложная задача взаимодействия антигипертензивных средств и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и выбора оптимальной и безопасной схемы лечения при сочетании кардиальной и мышечно-скелетной патологии. При этом возникает три важных вопроса. Во-первых, все ли НПВП имеют одинаковое влияние на АД? Во-вторых, одинакова ли степень изменения АД при приеме НПВП у больных, принимающих различные антигипертензивные препараты? В-третьих, отличается ли реакция у пациентов на прием НПВП; если да, то что определяет повышение АД?

Данные сравнительных клинических исследований

В рандомизированных исследованиях установлено, что повышение ДАД на 5–6 мм рт. ст. в течение нескольких лет сопровождается увеличением частоты инсульта на 67% и ИБС на 15% [5]. Это утверждение действительно как для нормотоников, так и гипертоников, но не известно, правомочно ли оно для лиц, принимающих НПВП, так как эти исследования не включали таких пациентов. В двух исследованиях, выполненных в Австралии среди пожилых больных АГ, было показано, что индометацин приводил к повышению АД, успешно до этого контролируемому с помощью эналаприла, и не оказывал влияния на АД у больных, принимавших амлодипин или фелодипин [6]. Длительность антигипертензивной терапии не имеет значения, принимая во внимание