

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ КАК КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М., Стеценко Т. М., Скавронская Т. В.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности. Она встречается у 20–40% взрослого населения многих промышленно развитых стран мира. Среди лиц пожилого возраста частота АГ превышает 50%. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной, медикаментозной терапии АГ, учитывая, что даже при снижении артериального давления (АД) всего на 13/6 мм рт. ст., можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта, в среднем, на 40% и риска инфаркта миокарда (ИМ) — на 16% [1].

Выбирая антигипертензивный препарат для длительной терапии, следует учитывать не только его эффективность, но и переносимость и безопасность. По возможности рекомендуется отдавать предпочтение таким антигипертензивным препаратам, которые не вызывают существенного ухудшения качества жизни и которые можно принимать 1 или, в крайнем случае, 2 раза в день. Важное значение также имеет доступность антигипертензивного препарата (в первую очередь, по стоимости) для данного больного.

В настоящее время всего пять классов антигипертензивных препаратов рекомендуется использовать для начальной терапии АГ: (1) тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики; (2) β -адреноблокаторы; (3) антагонисты кальция; (4) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); и (5) блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [2–5].

Среди названных пяти классов антигипертензивных препаратов диуретики, несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм АГ, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз. Не случайно, что именно диуретики эксперты США (2003) рекомендуют использовать для начальной терапии у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ), у которых нет особых показаний для назначения других классов антигипертензивных препаратов [5].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике дольше, чем все другие классы антигипертензивных препаратов — с конца 50-х годов прошлого века. В 1956 г. был создан

первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь — хлортазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик — гидрохлортазид, который быстро вытеснил хлортазид из клинической практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. — индапамид.

Для лечения ГБ наиболее широко используются гидрохлортазид и другие производные «бензотиадиазина (бендрофлюметиазид, политиазид и др.), которые известны под общим названием тиазидные диуретики». Наряду с бензотиадиазинами умеренным натрий- и диуретическим действием обладают некоторые гетероциклические соединения — производные фталимидина (хлорталидон) и хлорбензамида (индапамид, клопамид, ксипамид и др.). Все эти гетероциклические соединения по химической структуре отличаются от производных бензотиадиазина, но имеют одинаковое место приложения действия — на уровне дистальных почечных канальцев; поэтому их часто называют тиазидоподобными (thiazide-like, thiazide-type) диуретиками.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения, учитывая особенности их почечных эффектов. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение — 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. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.

Среди диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлорбензамида, содержащим метилиндолиновую группу. Уникальный спектр фармакологических свойств индапамида позволяет отнести его к третьему поколению тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [2, 3, 6, 7].

Несомненным преимуществом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является их низкая стои-

Таблица 1

**Влияние диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ
на основные исходы гипертонической болезни.
Данные мета-анализов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований
[B. Psaty et al., 1997, и B. Neil et al., 2000]**

Исходы	Относительный риск события				
	Низкие дозы диуретиков	Высокие дозы диуретиков	Бета-адрено- блокаторы	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, бендрофлуметиазида и метиклотиазида — не менее 5,0 мг/сут, трихлорметиазида — не менее 2,0 мг/сут и хлортиазида — не менее 500 мг/сут.

мость, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Расчеты показывают, что, например, в Великобритании средняя стоимость терапии бендрофлуазидом составляет 0,004 фунта стерлингов в сутки, тогда как стоимость однодневной терапии амлодипином, атенололом, верапамилом, дилтиаземом, каптоприлом, лизиноприлом, метопрололом, нифедипином, рамиприлом и эналаприлом колеблется от 0,12 до 0,46 фунтов стерлингов [8]. В США стоимость месячного курса лечения ГБ тиазидными диуретиками составляет всего 1-3 доллара. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения β-адреноблокаторами (от 5 до 24 долларов), антагонистами кальция (от 18 до 56 долларов) и ингибиторами АПФ (от 19 до 46 долларов). По расчетам K. Pearce et al. [9], стоимость пятилетнего курса лечения диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 55 долларов. Намного выше стоимость антигипертензивной терапии при использовании других антигипертензивных препаратов. Например, стоимость пятилетнего курса лечения β-адреноблокаторами колеблется от 637 до 1212 долларов, антагонистами кальция — от 1495 до 4026 долларов, ингибиторами АПФ — от 1095 до 1820 долларов, α1-адреноблокаторами — от 1758 до 2260 долларов.

Таким образом, 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.

Другое достоинство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, заключается в том, что их способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений и, в особенности, мозговой инсульт у больных ГБ установлена в многочисленных рандомизированных исследованиях и в настоящее время не вызывает никаких сомнений в отли-

чие, например, от некоторых β-адреноблокаторов или антагонистов кальция [3, 6, 7, 10].

Мета-анализ результатов длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных до 1995 г., показал, что при длительной терапии диуретиками у больных ГБ достоверно снижается риск развития мозгового инсульта (в среднем, на 34–51%) и застойной сердечной недостаточности (на 42–83%), а также смертность от сердечно-сосудистых причин (на 22–24%) [11]. В то же время, лишь диуретики, назначаемые в низких дозах, способны предотвратить развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и снизить общую смертность (табл. 1).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных пожилого возраста, у которых ГБ часто протекает с преимущественным повышением систолического АД. Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности диуретиков у пожилых больных с изолированной систолической гипертензией были получены в крупном плацебо-контролируемом исследовании SHEP (1991). В этом исследовании показано, что длительная терапия, основанная на применении хлорталидона (12,5–25 мг/сут), снижает риск развития мозгового инсульта, в среднем, на 36%. Риск развития ИБС снижается, под влиянием хлорталидона, на 27%, а смертность от всех причин — на 13%.

Другие классы антигипертензивных препаратов (за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) менее эффективны, чем хлорталидон и другие диуретики, при изолированной систолической гипертензии. Это объясняется тем, что диуретики и дигидропиридиновые антагонисты кальция, в отличие от β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, способны значительно снижать не только диастолическое, но и систолическое АД.

Тиазидные диуретики, по-видимому, более эффективно, чем β-адреноблокаторы, предупреждают

развитие не только первого, но и повторного нарушения мозгового кровообращения. В четырех рандомизированных исследованиях по вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения показано, что риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения у больных ГБ достоверно снижается при лечении тиазидными диуретиками (в одном исследовании — на 66%, в другом — на 29%), но не изменяется при лечении β 1-селективным гидрофильным β -адреноблокатором атенололом (снижение на 0% и 16%). Комбинация резерпина с тиазидным диуретиком по профилактической эффективности превосходила атенолол и достоверно снижала риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения (в среднем, на $27 \pm 20\%$) [12].

В крупном рандомизированном исследовании PATS (1998), включавшем 5665 больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, в сравнении с плацебо, изучали эффект индапамида (2,5 мг/сут) на риск развития повторного инсульта [13]. Наблюдение за больными продолжалось, в среднем, 2 года. В группе больных, леченных индапамидом, уровни АД были, в среднем, на 5/2 мм рт. ст. ниже, чем в контрольной группе, что сопровождалось снижением риска развития повторного инсульта на 29%. Это указывает на предотвращение 29 случаев инсульта за 3 года на 1000 леченных больных. Польза от антигипертензивной терапии была одинаковой у больных с АГ и с нормальным АД.

Таким образом, диуретики являются самым эффективным антигипертензивным препаратом для вторичной профилактики мозгового инсульта. При лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками риск развития повторного инсульта снижается, примерно, на 30%.

Можно думать, что диуретик сыграл ключевую роль в значительном снижении риска повторного инсульта, которое наблюдалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (2001). Результаты исследования PROGRESS обычно трактуют как доказательство церебропротективной эффективности ингибитора АПФ периндоприла. Однако при назначении периндоприла в качестве монотерапии не отмечалось ни снижения АД, ни риска развития повторного инсульта (снижение АД, в среднем, на 6/2 мм рт. ст. и частоты инсульта — на 5%). Но когда к периндоприлу добавляли диуретик индапамид, комбинация периндоприла и индапамида вызывала значительное снижение как АД (в среднем, на 12/5 (от 30 до 54%)), так и риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения (на 43%).

В отличие от диуретиков, терапия β -адреноблокаторами, по-видимому, не снижает повышенного риска развития ИБС и не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность

(табл. 1). Это объясняется тем, что кардиопротективным действием обладают далеко не все β -адреноблокаторы. В частности, таким действием, по-видимому, не обладает гидрофильный β -адреноблокатор атенолол, который широко использовался в рандомизированных исследованиях. Кроме того, как было сказано, β -адреноблокаторы (в отличие от диуретиков) не оказывают существенного влияния на уровень систолического АД, значение которого как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений столь же велико, как и значение уровня диастолического АД, и увеличивается с возрастом.

В крупном рандомизированном исследовании HARPHY (1989) сравнивались эффекты трех β -адреноблокаторов (атенолола, метопролола и пропранолола) и двух тиазидных диуретиков (бендрофлуометиазида и гидрохлортиазида) у 6569 мужчин с ГБ в возрасте 40–64 лет. В целом, не было значительных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных. Однако при ретроспективном анализе результатов исследования HARPHY (1989) обнаружено, что по сравнению с диуретиками смертность снижается лишь при лечении липофильным кардиоселективным β -адреноблокатором метопрололом. Напротив, более высокая смертность отмечается среди больных гипертонической болезнью, получавших гидрофильный кардиоселективный β -адреноблокатор атенолол или липофильный неселективный β -адреноблокатор пропранолол [14].

Высокая профилактическая эффективность метопролола была продемонстрирована в рандомизированном исследовании MAPHY, в котором сравнивались эффекты метопролола и тиазидного диуретика у мужчин с ГБ [15]. Несколько более высокая профилактическая эффективность липофильного β -адреноблокатора ацебутолола (по сравнению с хлорталидом) отмечена у больных с мягкой формой ГБ в сравнительном рандомизированном исследовании TOMHS [16].

За исключением ацебутолола и метопролола, нет убедительных доказательств того, что β -адреноблокаторы способны предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, развитие ИБС у больных ГБ [14–16]. Правда, высокая профилактическая эффективность бисопролола, карведилола и метопролола-ретард при хронической сердечной недостаточности, в том числе у больных с сопутствующей АГ, может служить косвенным доказательством профилактической эффективности этих трех β -адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью без сердечной недостаточности.

В отличие от некоторых β -адреноблокаторов, которые более эффективны у мужчин среднего возраста, диуретики одинаково эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ

Таблица 2

Влияние диуретиков и бета-адреноблокаторов на основные исходы гипертонической болезни у больных пожилого возраста (60 лет и старше)

Исходы	Относительный риск события при лечении диуретиками	Относительный риск события при лечении бета-адреноблокаторами
Цереброваскулярные события	0,61 (0,51-0,72)	0,74 (0,57-0,98)
Смертность от мозгового инсульта	0,67 (0,49-0,90)	0,76 (0,48-1,22)
Ишемическая болезнь сердца	0,74 (0,64-0,85)	1,01 (0,80-1,29)
Сердечно-сосудистая смертность	0,75 (0,64-0,87)	0,98 (0,78-1,23)
Общая смертность	0,86 (0,77-0,96)	1,05 (0,88-1,25)

как среднего, так и пожилого возраста.

F. Messerli et al [17] провели мета-анализ результатов 10 рандомизированных исследований, в которых диуретики и β -адреноблокаторы применялись для лечения гипертонической болезни у больных 60 лет и старше. Они обнаружили, что у пожилых больных диуретики и β -адреноблокаторы в равной мере эффективно предотвращают развитие цереброваскулярных осложнений, но по-разному влияют на риск развития ИБС и летальные исходы (табл. 2). Вместе с тем, лишь диуретики предотвращали развитие ИБС и снижали смертность от сердечно-сосудистых и всех причин у пожилых больных ГБ. Это дает основание считать диуретики (но не β -адреноблокаторы!) препаратами первого ряда для начальной терапии АГ у пожилых больных.

Таким образом, в отличие от β -адреноблокаторов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут назначаться для лечения ГБ без учета возраста больных, хотя у мужчин они, по-видимому, менее эффективны, чем липофильные β -адреноблокаторы с кардиопротективными свойствами. К тому же, как мы видели, диуретики — более однородная по своим кардиопротективным эффектам группа лекарственных средств, чем β -адреноблокаторы или антагонисты кальция. Поэтому для лечащего врача выбор среди диуретиков гораздо шире, чем среди β -адреноблокаторов, о которых известно, что лишь некоторые препараты оказывают кардиопротективное действие при ГБ.

Антагонисты кальция и ингибиторы АПФ также продемонстрировали высокую профилактическую эффективность у больных ГБ в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1).

Однако в сравнительных исследованиях эти два класса антигипертензивных средств оказались неспособными превзойти диуретики по профилактической эффективности. Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности при ГБ были получены в рандомизированных исследованиях, в которых, в сравнении с диуретиками, оценивалась эффективность ингибиторов АПФ (исследования ANBP-2, ALLHAT).

Так, в проспективном рандомизированном исследовании ANBP-2 (2003) по открытому протоколу оце-

нивали эффективность ингибиторов АПФ в сравнении с тиазидными диуретиками у 6083 больных ГБ в возрасте от 65 до 84 лет (средний возраст — 72 года). В качестве начальной терапии рекомендовалось использовать эналаприл или гидрохлортиазид, однако выбор конкретного ингибитора АПФ и диуретика оставляли на усмотрение лечащего врача.

Частота всех изучавшихся сердечно-сосудистых событий или случаев смерти в группе больных, получавших ингибитор АПФ, была недостоверно меньше, чем в группе больных, получавших тиазидный диуретик (относительный риск — 0,89).

Ингибитор АПФ эналаприл значительно превосходил диуретик лишь в отношении профилактики ИМ. Относительный риск развития ИМ, связанный с применением эналаприла, составлял 0,68 (95%-й доверительный интервал — от 0,47 до 0,98; $p=0,04$). В то же время, эналаприл явно уступал гидрохлортиазиду в отношении профилактики мозгового инсульта — в особенности, фатального (относительный риск — 1,91; $p=0,04$).

Следовательно, можно предположить, что у пожилых больных ГБ тиазидные диуретики больше подходят для профилактики инсульта, в то время как ингибиторы АПФ — для профилактики ИМ.

Обнаружены значительные различия в профилактической эффективности эналаприла и гидрохлортиазиды между мужчинами и женщинами. Наиболее эффективным ингибитор АПФ был среди мужчин — достоверное снижение частоты как любого сердечно-сосудистого события, так и первого сердечно-сосудистого события на 17%, по сравнению с тиазидным диуретиком ($p=0,02$ для обоих показателей). Среди женщин профилактическая эффективность ингибитора АПФ эналаприла и диуретика гидрохлортиазиды была одинаковой (относительный риск составлял 1,00 для любого сердечно-сосудистого события и первого сердечно-сосудистого события).

В самом крупном рандомизированном исследовании ALLHAT (2002) показано, что профилактическая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла и диуретика хлорталидона примерно одинаковая, если принять во внимание некоторые различия между группами больных в достигнутых уровнях систолического АД. Обращала внимание большая

частота инсульта и сердечной недостаточности в группе больных, получавших ингибитор АПФ лизиноприл, по сравнению с получавшими хлорталидон. По крайней мере, отчасти эти различия можно объяснить разницей в достигнутом уровне систолического АД, который среди получавших лизиноприл был, в среднем, на 2 мм рт. ст. выше, чем среди получавших хлорталидон.

В то же время, отмечено меньше новых случаев сахарного диабета у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с получавшими хлорталидон, что можно объяснить как диабетогенным действием диуретика, так и антидиабетическим действием ингибитора АПФ.

Как и в исследовании ANBP-2 (2003), в исследовании ALLHAT (2003) профилактическая эффективность ингибитора АПФ и диуретика в значительной мере зависела от пола больных. Так, протективные эффекты лизиноприла были более выражены у мужчин по сравнению с женщинами. По сравнению с хлорталидоном, относительный риск развития ИБС, связанный с применением лизиноприла, составил 0,94 (0,85-1,06) для мужчин и 1,06 (0,92-1,23) для женщин; относительный риск развития инсульта составил 1,10 (0,94-1,52) для мужчин и 1,22 (1,01-1,46) для женщин. Выявлены также различия в кардиопротективной эффективности лизиноприла и хлорталидона в зависимости от возраста и расы больных. По сравнению с хлорталидоном, относительный риск развития любых коронарных событий, связанный с применением лизиноприла, составил 0,94 (0,84-1,05) для больных моложе 65 лет и 1,11 (1,03-1,20) для больных более старшего возраста, 1,15 (1,02-1,30) — для негров и 1,01 (0,93-1,09) — для больных нечерных рас.

Учитывая результаты исследования ALLHAT (2003), а также исследования ANBP-2 (2003), можно заключить, что диуретики больше подходят для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных старше 65 лет, особенно у женщин и негров. Напротив, ингибиторы АПФ особенно показаны для лечения АГ и первичной профилактики ИБС у белых мужчин не старше 65 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, среди больных ГБ преобладают лица пожилого и старческого возраста, у которых распространенность артериальной гипертензии превышает 60%. У негров АГ встречается чаще, чем у белых больных. Поэтому приведенные данные о более высокой профилактической эффективности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных пожилого возраста, а также у негров означают, что диуретики могут использоваться для начальной терапии у гораздо более широкого круга больных ГБ, чем β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ.

В отличие от ингибиторов АПФ, перед назначением диуретиков для лечения АГ, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, нет необходимости оценивать функцию почек и, в частности, определять скорость клубочковой фильтрации. К тому же, тиазидные и тиазидоподобные диуретики гораздо дешевле, чем ингибиторы АПФ.

В отличие от диуретиков, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, есть основания сомневаться в полной безопасности антагонистов кальция при длительном применении у больных ГБ. В особенности это касается антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, причем не только короткого действия. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о существенных различиях в кардиопротективной эффективности кардиоселективных и вазоселективных антагонистов кальция. Так, например, в сравнительных исследованиях кардиоселективный антагонист кальция верапамил столь же эффективно, как и диуретик, предупреждал развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. В рандомизированном исследовании VHAS (1997) не было различий в частоте фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений между больными, получавшими верапамил и хлорталидон, хотя отмечалась тенденция к уменьшению риска развития ИМ и инсульта среди больных, получавших верапамил.

В рандомизированном исследовании NORDIL (2000) оценивалась профилактическая эффективность кардиоселективного антагониста кальция — дилтиазема у больных ГБ в сравнении с тиазидными диуретиками или β -адреноблокаторами. В целом, не было различий между сравниваемыми группами в частоте сердечно-сосудистых осложнений. В то же время, отмечалась тенденция к увеличению риска развития ИМ и тенденция к снижению риска развития инсульта среди больных, получавших дилтиазем.

Таким образом, из двух кардиоселективных антагонистов кальция кардиопротективное действие можно предполагать лишь у верапамила.

У вазоселективных антагонистов кальция кардиопротективное действие, по-видимому, вообще отсутствует. Так, в рандомизированном исследовании MIDAS (1996) общая частота сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, получавших антагонист кальция исрадипин, была достоверно выше, чем в группе больных, получавших гидрохлортиазид.

В крупном рандомизированном исследовании STOP-Hypertension-2 (1999) оценивались профилактические эффекты вазоселективных антагонистов у больных ГБ в сравнении со стандартной терапией и ингибиторами АПФ. В зависимости от применявшихся антигипертензивных препаратов, 6614 больных в возрасте 70-84 лет (средний возраст — 76 лет), были разделены на три основные группы: (1) боль-

ные, получавшие стандартную терапию, которая включала β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол или пиндолол) или гидрохлортиазид в комбинации с амилоридом; (2) больные, получавшие антагонисты кальция (фелодипин или исрадипин); и (3) больные, получавшие ингибиторы АПФ (эналаприл или лизиноприл).

Не было значительных различий между тремя группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, однако обращала внимание недостоверно большая частота нефатальных инфарктов миокарда в группе больных, получавших фелодипин или исрадипин, по сравнению с группой больных, получавших β -адреноблокатор или тиазидный диуретик (в среднем, на 19%).

В другом крупном рандомизированном исследовании INSIGHT (2000) оценивались профилактические эффекты ретардной формы нифедипина у больных ГБ в сравнении с фиксированной комбинацией гидрохлортиазида и амилорида. Не было значительных различий между сравниваемыми группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, однако обращала внимание недостоверно большая частота ИМ в группе больных, получавших нифедипин, по сравнению с группой больных, получавших диуретики (в среднем, на 26%). Более того, отмечено достоверное повышение риска развития фатальных ИМ среди больных, получавших ретардную форму нифедипина (относительный риск — 3,2; 95%-й доверительный интервал от 1,2 до 8,7).

В другом сравнительном рандомизированном исследовании SHELL (2001), которое проводилось в Италии, оценивались профилактические эффекты вазоселективного антагониста кальция лацидипина пожилых больных с изолированной систолической гипертензией в сравнении с хлорталидоном.

Не было значительных различий между сравниваемыми группами больных в частоте изучавшихся сердечно-сосудистых осложнений, хотя обращала внимание большая частота случаев внезапной смерти и сердечной недостаточности среди больных, получавших лацидипин (в среднем, на 22% и 20%, соответственно). Кроме того, нельзя не отметить более высокую общую смертность, которая в исследовании была вторичной конечной точкой, в группе больных, получавших лацидипин (относительный риск — 1,23; 95%-й доверительный интервал от 0,97 до 1,57).

В уже упоминавшемся исследовании ALLHAT (2002) антагонист кальция амлодипин снижал риск развития ИБС и инсульта у больных ГБ в той же мере, что и диуретик хлорталидон. Обращала внимание недостоверно меньшая частота развития инсульта при лечении амлодипином (относительный риск — 0,93; 95%-й доверительный интервал от 0,82 до 1,06), особенно в подгруппах женщин и больных сахарным

диабетом (относительный риск — 0,84 и 0,90, соответственно).

В то же время, отмечалась достоверно большая частота сердечной недостаточности среди больных, получавших амлодипин, по сравнению с получавшими хлорталидон (относительный риск — 1,38; 95%-й доверительный интервал от 1,25 до 1,52). Это согласуется с результатами других рандомизированных исследований, в которых больным ГБ назначались различные антагонисты кальция: например, исследование MIDAS (1996), VHAS (1997), STOP-Hypertension-2 (1999), INSIGHT (2000), NORDIL (2000) и SHELL (2001).

В нескольких контролируемых исследованиях (за исключением исследования ALLHAT) отмечался значительно более высокий риск развития ИМ при лечении АГ у больных сахарным диабетом 2 типа такими антагонистами кальция, как амлодипин, дилтиазем, исрадипин и нифедипин, по сравнению с лечением тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

Обобщая результаты различных длительных рандомизированных исследований, в которых оценивалась профилактическая эффективность антагонистов кальция в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, можно заключить, что антагонисты кальция не совсем подходят для лечения АГ у больных сахарным диабетом 2 типа, а также у больных с повышенным риском развития сердечной недостаточности, т.е., в первую очередь, с систолической дисфункцией левого желудочка. За исключением верапамила, антагонисты кальция, по-видимому, менее эффективно предупреждают развитие инфаркта миокарда у больных ГБ, чем тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы или ингибиторы АПФ. У больных без сахарного диабета для первичной профилактики инфаркта миокарда, наряду с верапамилом, по-видимому, можно использовать амлодипин и дилтиазем.

Таким образом, для использования антагонистов кальция в качестве антигипертензивных средств, существует гораздо больше ограничений, чем для использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В противоположность антагонистам кальция, перед назначением диуретиков не требуется проводить дополнительного лабораторного и инструментального обследования для исключения сахарного диабета и систолической дисфункции левого желудочка. К тому же, диуретики значительно дешевле, чем антагонисты кальция.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов сравнимы по антигипертензивной эффективности с диуретиками, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ, но переносятся значительно лучше. До настоящего времени нет убедительных доказательств, что блокаторы AT_1 -ангиотен-

зиновых рецепторов способны предупреждать развитие сердечных осложнений у больных ГБ, хотя, они, несомненно, оказывают церебропротективное действие. Дело в том, что при ГБ профилактическая эффективность блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов в сравнении с диуретиками никогда не оценивалась.

Единственное сравнительное рандомизированное исследование, в котором оценивались длительные эффекты АТ₁-блокатора у пожилых больных ГБ, это — исследование LIFE (2001), в котором сравнивались эффекты лозартана и β -адреноблокатора атенолола. В исследовании LIFE (2001) общее число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин или развития нефатального острого ИМ или инсульта в группе больных, получавших АТ₁-блокатор лозартан (козаар), было достоверно меньше (в среднем, на 13%), чем среди получавших атенолол. Под влиянием лозартана достоверно снизился риск развития инсульта (в среднем, на 25%) и недостоверно — смертность от сердечно-сосудистых причин (на 11%) и смертность от любой причины (на 10%).

Результаты LIFE не могут служить убедительным доказательством способности блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Ведь в качестве препарата сравнения использовался гидрофильный β -адреноблокатор атенолол, о котором известно, что он предупреждает развитие ИБС и не снижает сердечно-сосудистой смертности у пожилых больных с АГ (табл. 2).

Таким образом, тиазидные и тиазидоподобные диуретики — единственный класс среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз у больных ГБ. В отличие от диуретиков, данные литературы о влиянии β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов на отдаленный прогноз у больных ГБ разноречивы.

Диуретики усиливают антигипертензивное действие β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, а также α_1 -адреноблокаторов, агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов и агонистов центральных α_2 -адренергических рецепторов. Остаются сомнения лишь в аддитивности антигипертензивного эффекта комбинации диуретиков и антагонистов кальция [18]. Поэтому диуретики больше подходят для комбинированной терапии, чем другие классы антигипертензивных препаратов. Например, в отличие от диуретиков, нерационально комбинировать β -адреноблокаторы с ингибиторами АПФ, а также с верапамилом, дилтиаземом и агонистами центральных α_2 -адренергических рецепторов, антагонисты кальция дигидропири-

динового ряда — с α_1 -адреноблокаторами, ингибиторы АПФ — с β -адреноблокаторами и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальций-сберегающее действие тиазидных и тиазидоподобных 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 и, в частности, к перелому шейки бедренной кости. По некоторым наблюдениям, переломы костей гораздо реже наблюдаются у больных ГБ, леченных тиазидными диуретиками, по сравнению с больными, получавшими другие антигипертензивные препараты.

Учитывая кальций-сберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время их считают антигипертензивными препаратами первого ряда у больных ГБ в сочетании с остеопорозом, а также с мочекаменной болезнью (нефролитиазом).

Кальций-сберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни. Следует помнить, что кальций-сберегающее действие тиазидных диуретиков усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли.

Принимая во внимание все эти обстоятельства, а также результаты длительных рандомизированных исследований, считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики особенно полезны в качестве антигипертензивных средств у лиц пожилого возраста, а также у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, остеопорозом и нефролитиазом. Тиазидные диуретики не рекомендуются использовать при лечении артериальной гипертензии у больных с подагрой и гипокалиемией. Бессимптомная гиперурикемия не является противопоказанием для назначения тиазидных диуретиков, поскольку, повышая уровни мочевой кислоты в крови, они редко провоцируют развитие подагры. Высокие дозы тиазидных диуретиков противопоказаны при сахарном диабете, в особенности 1 типа.

В небольших дозах тиазидные и тиазидоподобные диуретики отличаются хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наиболее часто встречается гипокалиемия; из других — атерогенная дислипидемия и снижение чувствительности тканей к действию инсулина.

Среди диуретиков особое место занимает индапамид (индап, акрипамид, арифон, флюдекс, лозол,

натриликс), который, в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, не вызывает существенных нарушений липидного и углеводного обмена.

Индапамид обычно описывается среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, с позиции того, что он вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем, в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения ГБ, индапамид действует, в основном, как артериальный вазодилатор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилатором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

Общее периферическое сосудистое сопротивление при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут снижается на 10-18%. Предполагают следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида: (1) блокада кальциевых каналов; (2) стимуляция синтеза простагландина I₂ (простагличина), простагландина E₂, обладающих вазодилатирующими свойствами; и (3) агонизм в отношении калиевых каналов [3, 7, 19, 20].

Антигипертензивный эффект индапамида, по-видимому, более выражен, чем у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В дозе 2,5 мг/сут индапамид снижает систолическое АД, в среднем, на 9–53 мм рт. ст. и диастолическое АД — на 3–43 мм рт. ст. Выраженность антигипертензивного действия индапамида зависит от тяжести АГ. В многоцентровом исследовании у больных с мягкой, умеренной и тяжелой формами ГБ индапамид снижает АД на 23/14, 35/25 и 53/43 мм рт. ст., соответственно.

У больных с мягкой и умеренной формами ГБ монотерапия индапамидом позволяет получить хороший антигипертензивный эффект примерно в 70% случаев, что выше, чем эффективность других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Более, чем у 60% больных, высокая эффективность индапамида сохраняется при его длительном назначении [19, 20].

В отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных, как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек.

Влияние индапамида на качество жизни изучалось в нескольких крупных исследованиях. Результаты этих исследований свидетельствуют о хорошей переносимости индапамида при длительном применении. В крупном многоцентровом исследовании, включавшем 1202 амбулаторных больных с АГ, всего в 1,3% случаев индапамид пришлось отменить из-за развития побочных эффектов. В британском исследовании те или иные побочные эффекты встречались всего у 1,4% больных ГБ, леченных индапамидом, по сравнению

с 13% больных, получавших другие антигипертензивные препараты.

В недавнем итальянском многоцентровом исследовании особое внимание обращалось на изучение переносимости индапамида и его влияния на показатели, характеризующие качество жизни больных ГБ. В течение 2 лет 248 больных с мягкой и умеренной формами ГБ получали индапамид (2,5 мг/сут) в виде монотерапии. Переносимость препарата оценивали с помощью специальных анкет. Терапия индапамидом привела к значительному уменьшению числа больных, которые жаловались на головную боль, головокружение и слабость. Физическое состояние улучшилось у 15% больных, не изменилось — у 79% и ухудшилось — у 6%. Общее самочувствие улучшилось у 25% больных, не изменилось — у 64% и ухудшилось — у 11%. Половая функция не изменилась у 88% больных и улучшилась в остальных случаях. Следовательно, в отличие от других тиазидных диуретиков, индапамид не вызывает нарушений половой функции.

Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание мочевой кислоты и глюкозы в крови и на липидный состав крови. По данным литературы, при лечении индапамидом плазменные уровни мочевой кислоты повышаются, примерно, на 50 мкмоль/л, хотя в отдельных работах сообщалось об их незначительном снижении. В крупном исследовании гиперурикемия была причиной отмены индапамида у 4 из 311 (1,3%) больных; у всех этих больных уровни мочевой кислоты до лечения были повышены.

Индапамид в дозе 2,5 мг/сут оказывает незначительное влияние на базальные уровни глюкозы. В отдельных исследованиях отмечалось как незначительное повышение плазменных концентраций глюкозы (в среднем на 2–10 мг/дл), так и их незначительное снижение (на 2–10 мг/дл). Ни в одном из пяти исследований индапамид в дозе 2,5–5,0 мг не оказывал существенного влияния на содержание глюкозы в крови у больных с сахарным диабетом 2 типа [19, 20].

Индапамид не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина, поэтому он является наиболее безопасным диуретиком для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом.

В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (в среднем, на $5,5 \pm 10,9\%$). Способность индапамида повышать плазменные уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности является уникальной среди всех диуретических препаратов.

В отличие от других тиазидных диуретиков, индапамид обладает ренопротективными эффектами. Так, по данным двухлетнего исследования, у больных с АГ и нарушенной функцией почек терапия индапамидом сопровождалась увеличением скорости клубочковой фильтрации, в среднем, на 28%, тогда как терапия гидрохлортиазидом привела к ее снижению на 17%. У больных с диабетической нефропатией индапамид значительно уменьшает экскрецию альбуминов с мочой, в отличие от гидрохлортиазида, который не оказывает существенного влияния на микро- и макроальбуминурию. Индапамид оказывает столь же выраженное антиальбуминурическое действие у больных с сахарным диабетом 2 типа, как и ингибитор АПФ каптоприл [19, 20].

Следовательно, индапамид более пригоден, чем другие диуретики, для начальной терапии АГ у больных не только с сахарным диабетом, но и с недиабетическими заболеваниями почек.

Итак, анализ данных литературы свидетельствует о том, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики в настоящее время являются единственным классом антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предупреждать развитие ле-

тальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Они эффективны как средства не только первичной, но и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. В рандомизированных исследованиях наиболее хорошо проявились эффекты длительного применения гидрохлортиазида и хлорталидона.

Тиазидные диуретики усиливают эффективность других антигипертензивных препаратов и поэтому хорошо подходят для комбинированной терапии ГБ.

Важнейшее преимущество тиазидных диуретиков перед другими классами антигипертензивных препаратов — их низкая стоимость, которая делает возможным широкое использование диуретиков для начальной терапии ГБ у больных с низкими доходами. Среди диуретиков препаратом выбора, несомненно, является индапамид, который превосходит другие диуретики по антигипертензивной эффективности, лучше переносится и не вызывает существенных нарушений пуринового, углеводного и липидного обмена. В отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, индапамид безопасен у больных с сахарным диабетом и сохраняет свою эффективность при различных степенях почечной недостаточности.

Литература

1. Moser M., Hebert P., Hennekens C.R. An overview of the meta-analysis of the hypertension treatment trials // *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151: 1277-1279.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии — Москва, 1999.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни — Москва, 1997.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 2413-2446.
5. Chobanian A. N., Bakris G. L., Black H. R. 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: 2560-2571.
6. Kaplan N.M. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy // *Amer. J. Cardiol.*, 1996; 77: 3B-5B.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. II, — М., 2000.
8. Hughes D., McGuire A. The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension // *J. Human Hypertens.*, 1998; 12: 533-537.
9. Pearce K.A., Furberg C.D., Psaty B.M., Kirk J. Cost-minimization and number needed to treat in uncomplicated hypertension // *Amer. J. Hypertension*, 1998; 11: 618-629.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Пересыпко М.К. Принципы и цели антигипертензивной терапии при гипертонической болезни // *Кардиология*, 1999, № 9, стр. 80-90.
11. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*, 1997; 277: 739-745.
12. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinical's manual on blood pressure and stroke prevention. — London, 1997.
13. Liu L., Liu G. (on behalf of PATS Cooperative Group). Preventive effect of antihypertensive treatment on stroke in patients with a history of cerebrovascular disease: Preliminary results of Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) // *JACC*, 1998; 31 (suppl. C): 200C (abstract No 1645).
14. Wikstrand J., Berglund G., Tuomilehto J. et al. Beta-blockade in the primary prevention of coronary heart disease in hypertensive patients // *Circulation*, 1991; 84 (suppl. VI): VI-93-VI-100.
15. Olsson G., Tuomilehto J., Wikstrand J. et al. MAPHY and the two arms of HAPPHY // *JAMA*, 1989; 262: 3272-3274.
16. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // *JAMA*, 1993; 270: 713-724.
17. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // *JAMA*, 1998; 279: 1303-1307.
18. Opie L.H. Combination drug therapy for hypertension — Philadelphia — New York, 1997.
19. Materson B.J., Epstein M. Thiazide diuretics and derivatives / In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 412-420.
20. Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide: Does it differ from low-dose thiazides? / In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 420-434.

Поступила 02/08—2004