

26. Watts RW et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Drugs Press*. 1998; 7(1):25–30.
27. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine. *Am J Card*. 1996; 77: 13–22.
28. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* December 18, 2002; (288) 23: 2981–98.
29. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина. Изд. "Универсум Паблишинг", 1998.
30. Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качественная клин. практика*. 2002; 2: 27–33.
31. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass

- in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
32. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994; 85(Suppl. 2): 24–30.
33. Montro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001; 37: 1410–3.
34. Reichardt B. Antiatherosclerotic effect of lacidipine. *Pharmacotherapy* 1995; 6: 37–43.
35. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
36. Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock SJ et al. Design and current of ACTION A coronary disease Trial investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. I): I20–32.

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, А.В.Маренич, И.М.Шатунова
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 25–40% взрослого населения многих промышленно развитых стран мира и является самым частым хроническим заболеванием, с которым приходится иметь дело врачам общей практики. Распространенность АГ увеличивается с возрастом и превышает 50–60% среди лиц пожилого и старческого возраста. Необходимость длительной, по существу пожизненной терапии АГ вне зависимости от стадии и степени тяжести в настоящее время не вызывает сомнений, так как даже при небольшом уменьшении артериального давления

(АД) можно достигнуть весьма значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Расчеты показывают, что при снижении АД всего на 13/6 мм рт. ст. можно достигнуть уменьшения риска развития мозгового инсульта в среднем на 40% и инфаркта миокарда – на 16%.

В подавляющем большинстве случаев гипертоническая болезнь (ГБ) и другие формы АГ протекают бессимптомно, и потому устранение симптомов не может служить целью антигипертензивной терапии. Более того, при выборе антигипертензивных препаратов для дли-

ГИПОТИАЗИД® ПРИЗНАНО JNC 7

Неизменный стандарт лечения



1. Необходимый компонент лечения артериальной гипертонии^{1,2,3}
2. Достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений⁵
3. Необходимый компонент профилактики инсульта мозга у пациентов с гипертонией^{5,6}
4. Выраженное снижение гипертрофии миокарда¹
5. Безопасность стандартных доз (12,5–25 мг) при метаболических нарушениях, в том числе при сахарном диабете⁹
6. Безопасность для пожилых пациентов, в том числе при остеопорозе^{3,4}

Литература:

1. JNC 7 Express. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03–5233. May 2003.
2. Комментарий Н.А. Грацианского к материалам JNC 7. 3. D. Feldman et al. 1991; D. Morton et al. 1994; R. Wanish et al. 1995).
4. Results of comparative VACS study 1993, 1996, 1997. 5. V. Psaty et al. 1997; B. Neil et al. 2000.
6. Results of ALLHAT study 2003

тельного лечения бессимптомных или малосимптомных больных особенно важно отдавать предпочтение тем, которые не вызывают существенного ухудшения качества жизни и которые можно принимать 1 или в крайнем случае 2 раза в день. Назначая тот или иной антигипертензивный препарат, не следует забывать о его доступности (в первую очередь по стоимости) данному больному.

В настоящее время несколько классов антигипертензивных препаратов рекомендуется использовать для длительной терапии АГ: 1) тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, 2) блокаторы β -адренергических рецепторов, 3) антагонисты кальция, 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 5) блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, 6) блокаторы α_1 -адренергических рецепторов, 7) агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, 8) агонисты центральных α_2 -адренергических рецепторов, 9) симпатолитики центрального действия и 10) блокаторы альдостероновых рецепторов.

Основными классами антигипертензивных препаратов считаются тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и блокаторы альдостероновых рецепторов, так как об отдельных препаратах этих шести классов известно, что они предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Правда, из-за высокой стоимости два последних класса не получили широкого распространения.

Тиазидные диуретики используются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, – с конца 50-х годов прошлого века. В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, – хлортазид. В 1957 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.

В 60-е годы тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики вначале использовались в качестве антигипертензивных препаратов второго ряда, т.е. при недостаточной эффективности резерпина, гуанетидина, метилдопы и гидралазина, применявшихся в то время для лечения АГ. Но довольно скоро стало ясно, что тиазидные диуретики сами по себе являются эффективными антигипертензивными препаратами и могут использоваться для длительной монотерапии ГБ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики имеют некоторые важные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, благодаря которым они на протяжении более четырех десятилетий широко используются при лечении различных форм АГ.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики более эффективны у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют большую часть больных ГБ. У больных пожилого возраста диуретики превосходят по антигипертензивной эффективности β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (табл. 1).

В качестве монотерапии у женщин они, по-видимому, более эффективны, чем у мужчин. Диуретики более эффективны при низкорениновой объемозависимой АГ, которая часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста и больных сахарным диабетом или ожирением.

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

Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных ГБ, причем в этом отношении они не уступают или даже превосходят ингибиторы АПФ. Так, например, в сравнительном рандомизированном исследовании VACS (1997) достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка наблюдали лишь в группе больных, леченных ингибитором АПФ каптоприлом, – в среднем на 14,9 г ($p=0,05$). Несколько меньшим оказалось уменьшение массы миокарда левого желудочка при лечении гидрохлортазидом – в среднем на 14 г ($p=0,08$). У больных с выраженной гипертрофией левого желудочка гидрохлортазид вызывал более значительное уменьшение массы левого желудочка, чем каптоприл (в среднем на 66 г против 43 г).

Наряду с натрий- и диуретическим действием тиазидные диуретики (в отличие от петлевых и калийсберегающих препаратов) уменьшают экскрецию ионов кальция с мочой. Кальцийсберегающее (гипокальцийурическое) 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 (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 кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков, в настоящее время они считаются антигипертензивными препаратами первого ряда у больных ГБ в сочетании с остеопорозом.

Кальцийсберегающий эффект тиазидных диуретиков может быть полезным также при некоторых формах мочекаменной болезни (нефролитиаза). Следует помнить, что кальцийсберегающее действие тиазидных диуретиков усиливается при ограничении потребления натрия с пищей, но ослабевает при употреблении больших количеств поваренной соли.

Тиазидные диуретики усиливают эффективность антигипертензивных препаратов, относящихся к четырем другим основным классам, возможно, за исключением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Наиболее рациональными являются комбинации диурети-

Таблица 1. Эффективность (в %) различных антигипертензивных препаратов у больных белой расы в зависимости от возраста (исследование VACS)

Препарат	Все больные	В том числе белой расы		Отмена из-за побочных эффектов, %
		<60 лет	≥60 лет	
Плацебо	24	13	30	6
Атенолол (25–100 мг/сут)	53	60	71	5
Гидрохлортазид (12,5–50 мг/сут)	49	24	62	3
Дилтиазем (120–360 мг/сут)	62	42	66	4
Каптоприл (25–100 мг/сут)	43	49	54	7
Клонидин (0,2–0,6 мг/сут)	55	66	68	14
Празозин (4–20 мг/сут)	45	46	66	12

Примечание. Под эффективностью понимали снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. к концу титрования и ниже 95 мм рт. ст. через 1 год.

ков с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. В комбинации с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов тиазидные диуретики способны контролировать АД у 70–80% больных с мягкой и умеренной формами АГ.

В 60–80-е годы прошлого века при лечении АГ использовались высокие дозы тиазидных диуретиков (50–200 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других диуретиков), которые вызывали значительные нарушения водно-электролитного баланса, а также пуринового, углеводного и липидного обмена. Не удивительно поэтому, что тиазидные диуретики были не столь популярными в качестве антигипертензивных средств, как β-адреноблокаторы, антагонисты кальция или ингибиторы АПФ, которые, как известно, гораздо лучше переносятся, чем высокие дозы диуретиков. К тому же оставались сомнения в способности диуретиков предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

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

Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах (≤25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) диуретики гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений. По сводным данным 31 исследования, высокие дозы тиазидных диуретиков снижают уровни АД в среднем на 18/11 мм рт. ст., а низкие дозы (≤25 мг гидрохлортиазида в день или эквивалентные дозы других препаратов) – на 13/9 мм рт. ст.

Более того, низкие дозы диуретиков, по-видимому, более эффективны в качестве средств для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ГБ, чем высокие (табл. 2).

В настоящее время для длительной терапии рекомендуется использовать лишь низкие дозы тиазидных диуретиков. В начале терапии назначают гидрохлортиазид или хлорталидон в дозе 12,5 мг/сут; при недостаточной антигипертензивной эффективности дозу диуретика повышают до 25 мг/сут. Дальнейшее повышение дозы диуретика не рекомендуется, поскольку он приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но сопровождается значительным увеличением частоты побочных эффектов.

При недостаточной антигипертензивной эффективности гидрохлортиазида или хлорталидона в суточной дозе 25 мг следует применить препарат, относящийся к другому классу антигипертензивных средств. Обычно это β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, которые

с диуретиками обеспечивают аддитивность антигипертензивного действия.

Эксперты США (2003 г.) рекомендуют в двух случаях сразу использовать комбинацию диуретика и препарата другого класса – когда исходный уровень АД составляет 160/100 мм рт. ст. и выше или же, когда исходный уровень АД превышает более чем на 20/10 мм рт. ст. целевое АД для данной категории больных. Приверженность больного к терапии лучше, если используется фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов.

В суточной дозе не более 25 мг гидрохлортиазид и хлорталидон хорошо переносятся больными ГБ. Как показывают результаты исследования VACS (1993, 1996 гг.), переносимость гидрохлортиазида в низких дозах лучше, чем переносимость атенолола, дилтиазема, каптоприла, клонидина и празозина (см. табл. 1).

В низких дозах диуретики не вызывают существенных нарушений углеводного и липидного обмена. Уровни мочевой кислоты достоверно повышаются при лечении диуретиками, однако подагра развивается редко и почти исключительно у мужчин. Гипокалиемию при лечении гидрохлортиазидом и хлорталидоном развивается примерно у 5–15% больных, причем частота гипокалиемии зависит от дозы препарата и, по-видимому, от длительности его диуретического действия. Повышенное потребление поваренной соли и жидкости увеличивает риск гипокалиемии при лечении диуретиками. Напротив, ограничение потребления поваренной соли и жидкости и увеличение потребления калия с пищей уменьшают риск гипокалиемии при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

Два наиболее популярных тиазидных (и тиазидоподобных) диуретика – гидрохлортиазид и хлорталидон – в равных дозах оказывают одинаковое антигипертензивное действие. Однако частота гипокалиемии при лечении гидрохлортиазидом и хлорталидоном, по некоторым наблюдениям, отличается. Это связано со значительными различиями в длительности диуретического эффекта гидрохлортиазида и хлорталидона. Как известно, натрий- и диуретическое действие гидрохлортиазида продолжается до 6–18 ч, а хлорталидона – до 48–72 ч. В период диуретического действия препаратов увеличивается также экскреция калия с мочой. В отличие от хлорталидона гидрохлортиазид не оказывает диуретического действия в течение 6–18 ч в сутки, в течение которых калийурез сменяется калийсбережением. Поэтому риск развития гипокалиемии при лечении гидрохлортиазидом, по-видимому, меньше, чем при лечении хлорталидоном.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики могут снижать чувствительность тканей к действию инсулина и способствовать развитию сахарного диабета. Инсулинорезистентность развивается чаще при использовании более высоких доз диуретиков и обычно в связи с гипокалиемией. Своевременное выявление гипокалиемии и ее коррекция с помощью добавления калийсберегающего диуретика или ингибитора АПФ позволяют предотвратить развитие инсулинорезистентности при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

Таблица 2. Влияние диуретиков, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция на основные исходы ГБ (B. Psaty и соавт., 1997; B. Neil и соавт., 2000)

Исход	Относительный риск				
	низкие дозы диуретиков (n=4)	высокие дозы диуретиков (n=12)	β-адреноблокаторы (n=4)	антагонисты кальция (n=2)	ингибиторы АПФ (n=4)
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)
ИБС	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)
Смертность от сердечно-сосудистых причин	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 50 мг/сут и более, бендрофлюметиазида и метиклотиазида – 5 мг/сут и более, трихлорметиазида 2 мг/сут и более и хлортиазида 500 мг/сут и более. n – число исследований.

Важное значение для понимания взаимосвязи терапии диуретиками и развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ имеют результаты крупного исследования SHEP (1991 г.). В этом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность и переносимость низких доз хлорталидона у 4736 больных в возрасте 60 лет и старше с изолированной систолической гипертензией. Для начальной терапии использовали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг/сут; при необходимости к диуретику добавляли атенолол или резерпин. За время наблюдения (в среднем 4,5 года) риск развития инсульта у больных основной группы был на 36% ниже, чем в контрольной группе ($p=0,0003$). Под влиянием активной терапии риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) снизился на 27%, а смертность от всех причин – на 13%.

К концу 3-го года наблюдения в группе больных, получавших хлорталидон, сывороточные уровни калия, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности снизились в среднем на 0,46 ммоль/л (0,57 мг/дл), 2,1 и 2,4 мг/дл соответственно ($p<0,01$ во всех случаях). Напротив, уровни мочевой кислоты и глюкозы повысились в среднем на 53,4 мкмоль/л и 0,51 мг/дл соответственно ($p<0,01$). Частота гиперурикемии в основной и контрольной группах составляла 2,2 и 0,8% соответственно. Новые случаи сахарного диабета к концу 3-го года исследования несколько чаще встречались в группе больных, леченных хлорталидоном (8,6%), по сравнению с больными, получавшими плацебо (7,5%). Включенные в исследование SHEP (1996 г.) 10% больных страдали сахарным диабетом. Анализ полученных данных показал, что у больных с изолированной систолической гипертензией и сопутствующим диабетом хлорталидон столь же эффективно предупреждал развитие инфаркта миокарда и мозгового инсульта, как и у больных без диабета (на 54 и 22% соответственно у первых против 23 и 38% у вторых). Следовательно, несмотря на то что диуретики при длительном применении способствуют развитию сахарного диабета, они тем не менее предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ независимо от наличия или отсутствия сопутствующего диабета.

Таким образом, наличие сахарного диабета у больных ГБ не может служить ограничением для использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в низких дозах.

Обобщение результатов рандомизированных исследований, выполненных в 60–90-е годы прошлого века, свидетельствует о том, что в настоящее время диуретики – единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны предотвращать развитие не только мозгового инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ (см. табл. 2). Отдельные препараты, относящиеся к другим классам антигипертензивных средств, также способны снижать повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Однако эти данные касаются лишь отдельных препаратов, в то время как другие препараты, относящиеся к тому же классу, оказались неэффективными в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ГБ. Так, в отличие от диуретиков β -адреноблокаторы, по-видимому, не оказывают кардио-

протективного действия у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 3).

Более того, кардиопротективным действием, по-видимому, обладают лишь липофильные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, тогда как гидрофильные β -адреноблокаторы лишены этого действия. Из антагонистов кальция кардиопротективное действие оказывают лишь кардиоселективные препараты типа верапамила и дилтиазема, в то время как производные дигидропиридина (или вазоселективные антагонисты кальция) судя по всему неэффективны в отношении первичной профилактики ИБС у больных ГБ.

Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики составляли основу антигипертензивной терапии в большинстве исследований. В этих исследованиях, включая недавно завершенное исследование ALLHAT (2003 г.), диуретики оказались непревзойденными в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ, причем их низкие дозы, по-видимому, более эффективны, чем высокие (см. табл. 1).

В крупном рандомизированном сравнительном исследовании ALLHAT (2003 г.) не было существенных различий в частоте коронарных событий у больных ГБ, получающих хлорталидон, амлодипин и лизиноприл. В то же время обращало внимание, что по сравнению с получавшими хлорталидон среди больных, получавших амлодипин, достоверно более высокой была частота развития сердечной недостаточности (на 38%), а среди больных, получавших лизиноприл, – частота инсульта (на 15%), нестабильной стенокардии (на 11%) и сердечной недостаточности (на 19%). По этой причине тиазидные диуретики рекомендуется использовать для начальной терапии у большинства больных с несложненной ГБ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с одним или несколькими антигипертензивными препаратами (ингибиторами АПФ, блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция).

Несомненным преимуществом тиазидных диуретиков является их низкая стоимость по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Расчеты показывают, что, например, в США стоимость месячного курса лечения ГБ диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 1–3 дол. Это значительно ниже, чем стоимость месячного курса лечения β -адреноблокаторами (от 5 до 24 дол.), антагонистами кальция (от 18 до 56 дол.) и ингибиторами АПФ (от 19 до 46 дол.). По расчетам K. Pearce и соавт. (1998 г.), стоимость 5-летнего курса лечения диуретиками (25 мг гидрохлортиазида в день) составляет всего 55 дол. Намного выше стоимость антигипертензивной терапии при использовании других антигипертензивных препаратов. Например, стоимость 5-летнего курса лечения β -адреноблокаторами (160 мг пропранолола или 50 мг атенолола в день) колеблется от 637 до 1212 дол., антагонистами кальция (20 мг нисолдипина или 60 мг нифедипина ретард в день) – от 1495 до 4026 дол., ингибиторами АПФ (2 мг трандолаприла или 10 мг эналаприла в день) – от 1095 до 1820 дол., α_1 -адреноблокаторами (4 мг доксазозина или 5 мг теразозина в день) – от 1758 до 2260 дол. В Великобритании, по расчетам D. Hughes и A. McGuire (1998 г.), средняя стоимость терапии бендрофлюазидом составляет

Таблица 3. Влияние диуретиков и β -адреноблокаторов на основные исходы ГБ у больных пожилого возраста

Исход	Относительный риск событий при лечении	
	диуретиками (n=8)	β -адреноблокаторами (n=2)*
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)
ИБС	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)

Примечание. n – число исследований; * – в обоих рандомизированных исследованиях оценивались эффекты атенолола.

0,004 фунта стерлингов в сутки, тогда как стоимость однократной терапии амлодипином, атенололом, верапамиллом, дилтиаземом, каптоприлом, лизиноприлом, метопрололом, нифедипином, рамиприлом и эналаприлом колеблется от 0,12 до 0,46 фунта стерлингов.

Таким образом, тиазидные диуретики – не только эффективные, но и 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, которые, например, в России составляют значительную часть всех больных АГ.

Для лечения ГБ наиболее широко используются гидрохлортиазид и другие производные бензотиадиазина (хлортиазид, бендрофлуометиазид, трихлорметиазид, циклопентиазид, циклотиазид, политиазид, метиклотиазид), которые известны под общим названием “тиазидные диуретики”. Некоторые гетероциклические соединения – фталимидины (хлорталидон, клорексолон), квиназолины (квинетазон, метолазон), хлорбензамиды (индапамид, клопамид, ксипамид) и бензенесульфонамиды (мефрузид) – имеют такое же место приложения действия на уровне дистальных почечных канальцев, как и тиазидные диуретики, хотя отличаются от них по химической структуре. Поэтому их обычно называют тиазидоподобными (thiazide-like, thiazide-type) диуретиками.

Гидрохлортиазид и хлорталидон – два наиболее изученных диуретика, применяемые при ГБ. Они оказывают более длительное диуретическое действие, чем клопамид и ксипамид. Эффективность и безопасность этих диуретиков изучались в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, в которых получены несомненные доказательства, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. По этой причине именно гидрохлортиазид и хлорталидон наиболее подходят для длительной терапии ГБ. К сожалению, в настоящее время в России доступен лишь гидрохлортиазид.

Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает некоторыми преимуществами перед гидрохлортиазидом и хлорталидоном. Во-первых, он сохраняет свое диуретическое и антигипертензивное действие при нарушении функции почек. Во-вторых, оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями.

С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, из которых главный заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более длительное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид; поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазидов и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал $Q-T$ и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа “пируэт”.

Таким образом, в настоящее время класс тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, который по химической структуре разделяется на пять подгрупп, насчитывает более десятка препаратов. Из них эффективность и безопасность лишь гидрохлортиазидов и хлорталидона изучались в длительных рандомизированных исследованиях, однако хлорталидона в настоящее время в России нет. В России доступны по существу два диуретика – гидрохлортиазид и индапамид. Однако с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь гидрохлортиазид. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен гидрохлортиазидом.

Эффективность арифона ретард у больных гипертонической болезнью пожилого и очень пожилого возраста

И.В.Марченко, Т.А.Чаляби, У.А.Брель, С.В.Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

В большинстве развитых стран мира престарелые люди (80 лет и старше) являются самой быстрорастущей частью пожилого населения. К 2025 г. 20% населения промышленно развитых стран будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше, из которых группа в возрасте 80 лет и старше составит 27%. Эксперты Комитета ВОЗ (1992 г.) отмечают, что “проблема состоит не только в том, что увеличивается численность населения, но и в том, что отмечается его дальнейшее “постарение”, поскольку растет число людей, живущих дольше” [1–3]. Последние широкомасштабные исследования показали, что основной причиной смертности мужчин и женщин в возрасте 80 лет и старше являются сердечно-сосудистые заболевания, составляющие 30% общего показателя смертности и заболеваемости данной возрастной группы [4]. Одним из основных факторов риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) является артериальная ги-

пертензия (АГ), которая в возрасте старше 65 лет встречается как минимум у 50% населения, и с возрастом ее частота продолжает расти [2–4]. Наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, а также на качество и продолжительность жизни пожилых пациентов. Необходимо подчеркнуть, что при этом заболеваемость и смертность возрастают параллельно повышению цифр диастолического артериального давления (ДАД) и особенно систолического АД (САД).

Как правило, повышение САД наблюдается по меньшей мере до 80-летнего возраста, а ДАД – только до 50 лет. После этого оно либо остается на одном и том же уровне, либо незначительно понижается [2–4]. Эти тенденции в изменении САД и ДАД выявлялись как в одномоментных, так и в проспективных исследованиях и объясняют повышение пульсового давления и рост распространенности изолированной систолической АГ (ИСАГ) с возрастом [5–7]. Такая динамика АД в первую