

О применении диуретиков в лечении гипертонии.

Н.А.Грацианский

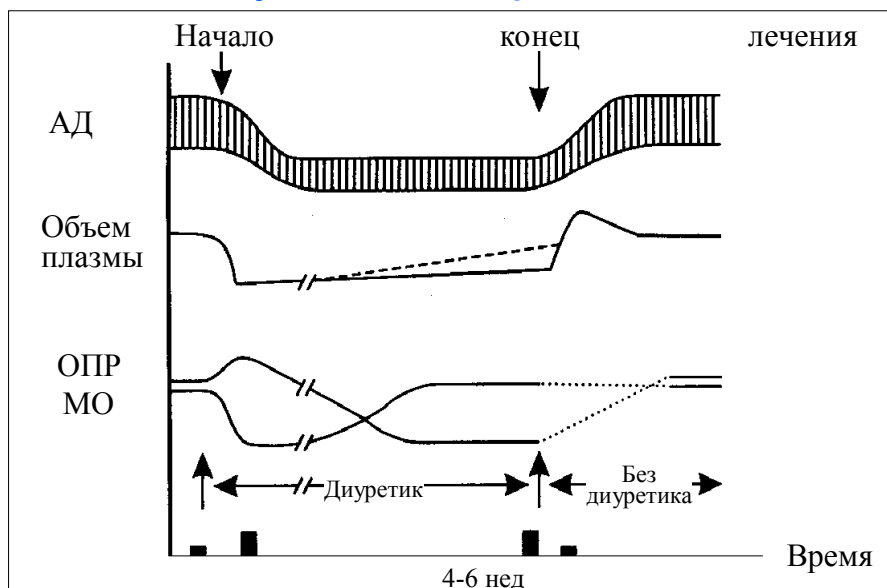
Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины Росздрава.

Лечение гипертонии – проблема, касающаяся сотен миллионов людей. В ее изучение вовлечены многочисленные группы исследователей. Эффективность и безопасность предлагаемых методов лечения оценивались и оцениваются в крупных рандомизированных контролируемых и довольно длительных испытаниях. Сравнение антигипертензивных вмешательств с плацебо продемонстрировало целесообразность снижения артериального давления (АД) для предупреждения таких осложнений как инсульт, сердечная недостаточность, и, позже, коронарная болезнь. Среди первых средств, которые использовались в качестве снижающих АД лекарств, были диуретики. Именно их применение (наряду с бета-блокаторами) в контролируемых рандомизированных испытаниях позволило получить доказательства клинической эффективности антигипертензивной терапии (подробно см. [1]).

Механизм действия и возможные побочные явления [2].

В антигипертензивном действии тиазидов и тиазидоподобных диуретиков выделяют острую (первые 1-2 недели), подострую (4-6 недель), и хроническую фазы (несколько месяцев лечения) фазы. На ранних фазах преобладают почечные механизмы, на поздних - сосудистые. Влияние тиазидных диуретиков на почки (на выделение соли и воды) заключается в ингибировании натриево/хлоридного насоса в дистальных извитых канальцах, что сопровождается увеличением экскреции натрия с мочой. В начале терапии происходит различной степени уменьшение внеклеточной жидкости, но уже в пределах нескольких дней объем крови нормализуется. Сосудистые (хронические гемодинамические) механизмы обычно представляются следующим образом (рис. 1). Сначала основной гипотензивный эффект определяется уменьшением объема внеклеточной жидкости, преднагрузки на сердце, и сердечного выброса (на рис. МО – минутный объем). При длительном, хроническом лечении уменьшение объема жидкости не сохраняется, сердечный выброс возвращается к исходному, но снижается периферическое сосудистое сопротивление (ОПР). В подостром или переходном периоде между этими двумя фазами несколько снижены и сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление. Клеточные механизмы, обеспечивающие относительную вазодилатацию неизвестны, по всей видимости, это какие-то нарушения ионного транспорта в сосудистых клетках [2].

Гемодинамический эффект диуретика у больного гипертонией



Tarazi RC et al, Circulation 1970

Побочные явления, которые могут развиваться при использовании тиазидных диуретиков, зависят от дозы и при современном низкодозовом лечении их риск невелик [2]. Однако как будет показано ниже, определенные неблагоприятные метаболические сдвиги выявлялись и в недавно выполненных испытаниях. К потенциально возможным при применении тиазидных диуретиков нежелательным явлениям относятся следующие. *Потеря жидкости и гипонатриемия.* Выраженное уменьшение объема жидкости возможно, хотя и очень мало вероятно при использовании низких доз диуретиков, если одновременно не происходит потеря жидкости, обусловленная другими причинами (понос, рвота, малое потребление воды). Риск развития гипонатриемии возрастает с увеличением дозы тиазидного диуретика. Но она может изредка возникать и при применении низких доз препаратов, особенно длительно действующих. *Гипокалиемия.* Потеря калия наблюдается в основном в первые 3-7 дней терапии диуретиком, а затем или проходит или существенно уменьшается. На ежедневных дозах 12.5-25 мг гидрохлортиазида умеренная гипокалиемия отмечается менее чем у 10% пациентов. Минимизации риска гипокалиемии способствует диета, с высоким содержанием калия и низким натрия, а также одновременное применение калийсберегающих препаратов (амилорид, триамтерен).

Влияние на уровень холестерина отмечалось в ранних испытаниях тиазидных диуретиков при гипертонии, в которых использовались относительно высокие дозы препаратов. При этом тщательный анализ выявлял наличие других причин для изменения содержания холестерина в крови, в частности повышение веса тела [2]. *Изменения содержания глюкозы в крови* возможно. О его выраженности и клиническом значении – см. ниже в разборе данных ALLHAT.

Об испытаниях антигипертензивных средств. На чем основаны рекомендации по лечению гипертонии.

По мере появления новых групп антигипертензивных средств стали выполняться сравнительные испытания разных лекарств. Исследования позволили определить примерные уровни АД, к которым следует стремиться в процессе терапии. Выяснилось, что монотерапия часто не обеспечивает достижения этих уровней и потребность в комбинациях лекарств с разным механизмом чрезвычайно велика. Тем не менее, сохранилось стремление начинать лечение с одного лекарства и добавлять другое только в случае неполной эффективности первого. В связи с этим возникли представления о вмешательствах разного уровня (разной очередности). Распространенность использования комбинированной терапии, в том числе и в испытаниях новых антигипертензивных вмешательств, затруднило оценку эффективности отдельных лекарств.

Испытания лекарств, направленных на устранение гипертонии, в которых выясняется их влияние на возникновение клинических событий, должны быть длительными. Однако за время их проведения могут появиться новые средства, с более привлекательным механизмом действия, способные в большей степени изменить уровень АД. Реклама разного типа и естественное стремление как врачей так и больных получить более быстрый и лучший результат приводят к неоправданному внедрению этих средств в практику до появления данных испытаний с клиническими конечными точками.

Разобраться в информации о различных антигипертензивных средствах помогают периодически выполняемые метаанализы данных клинических испытаний и систематические обзоры результатов лечения гипертонии. Эти метаанализы и обзоры осуществлялись и осуществляются авторитетными группами экспертов [3-7]. Основываясь на данных рандомизированных клинических испытаний и их обобщении, различные группы экспертов готовили и готовят международные или национальные руководства - рекомендации по лечению гипертонии. Некоторые из этих руководств оказали и оказывают существенное влияние на отношение к повышенному АД и методам воздействия на него практически во всем мире [8-12].

Как уже было отмечено, состояние проблемы лечения гипертонии постоянно (хотя и не очень быстро) меняется. Во многом изменения определяются появлением данных новых крупных испытаний. Соответственно, изменяются и рекомендации разных регулярно обновляемых руководств. Отличия руководств определяются временем их написания, тем, результаты каких испытаний стали основанием для их главных формулировок, а отчасти и тем, как интерпретируются данные одних и тех же испытаний.

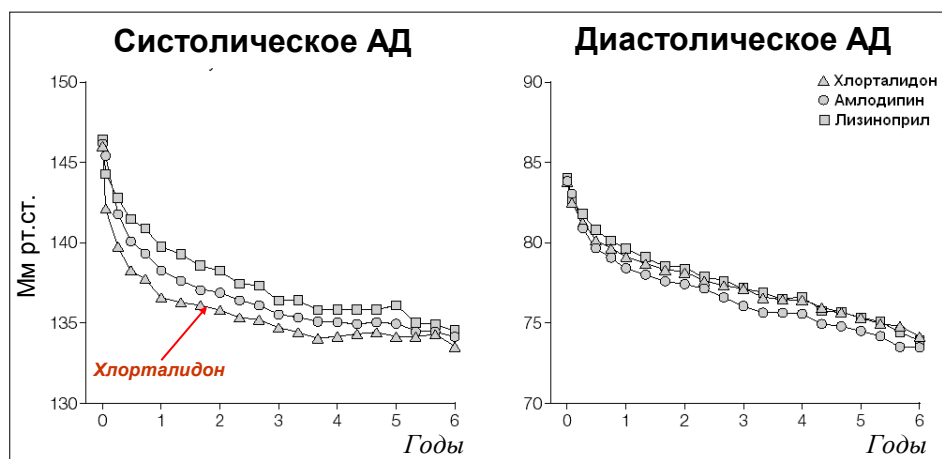
ALLHAT, метаанализ В.М.Psaty, и диуретики в JNC-VII.

Большое влияние на отношение к лекарственной терапии гипертонии оказало крупнейшее испытание профилактических вмешательств у людей с повышенным артериальным давлением ALLHAT [13]. ALLHAT - акроним названия, дословный перевод которого «Антигипертензивное и снижающее уровень липидов лечение для предупреждения сердечных приступов». Испытание выполнено с целью дать ответ на вопрос: окажется ли у больных гипертонией частота слу-

чаев смерти от коронарной болезни сердца и инфарктов миокарда, не приведших к смерти (нефатальных), при лечении антагонистом кальция (блокатором кальциевых каналов) амлодипином, или ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом, или блокатором альфа-адренергических рецепторов доксазазином, меньшей, чем при лечении диуретиком хлорталидоном. Включено 42448 человек 55 лет или старше с гипертонией (ДАД ≥ 90 или САД ≥ 140 мм.рт.ст.) и по крайней мере с одним фактором риска, включая перенесенные инфаркт миокарда или инсульт [13]. В группе доксазазина относительно рано выявилось повышение риска сердечнососудистых событий по сравнению с группой хлорталидона (наибольшее в отношении госпитализаций из-за сердечной недостаточности) и применение альфа-блокатора было досрочно прекращено [14].

Снижение АД при применении диуретика хлорталидона было несколько более выраженным, чем при применении амлодипина и лизиноприла (рис. 2).

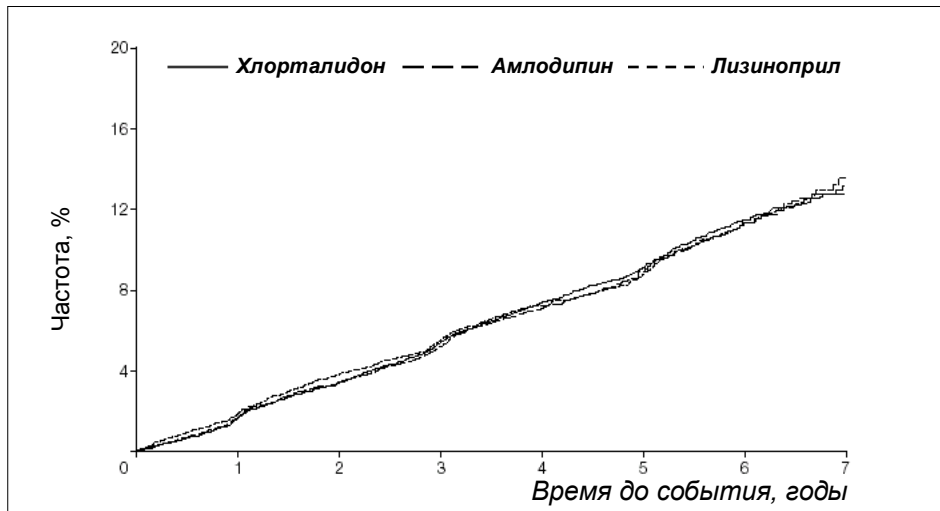
ALLHAT. Основные результаты (1). Изменения артериального давления



JAMA 2002;288:2981-2997

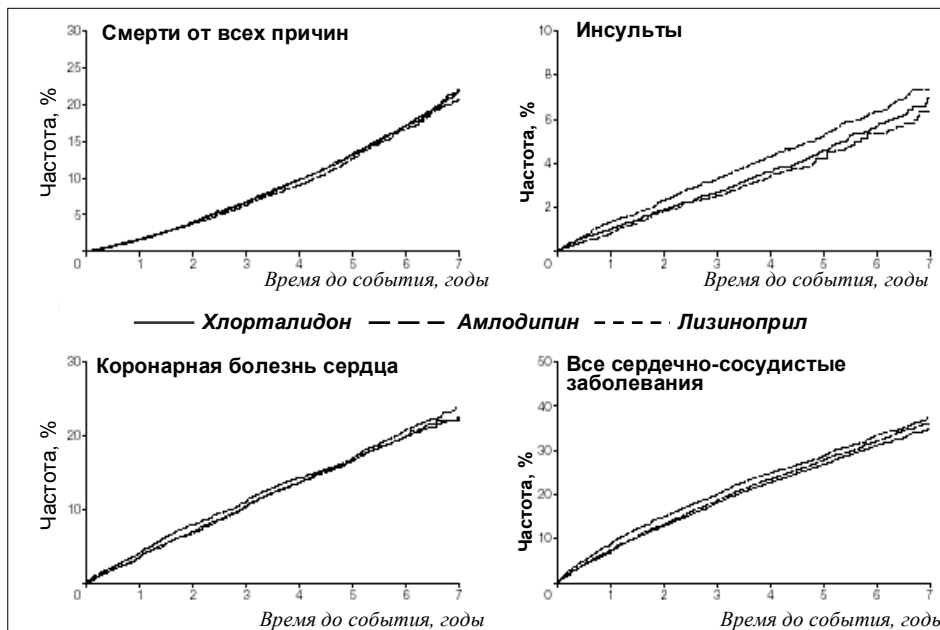
Это само по себе является примечательным фактом и некоторыми трактуется как причина несколько лучших исходов в группе хлорталидона. Основные клинические результаты ALLHAT представлены на рис. 3-5. Ни амлодипин, ни лизиноприл не превзошли хлорталидон по способности предупреждать основные коронарные события или увеличивать выживаемость.

ALLHAT. Основные результаты (2) Смерти от коронарной болезни сердца и инфаркты миокарда



JAMA. 2002;288:2981-2997

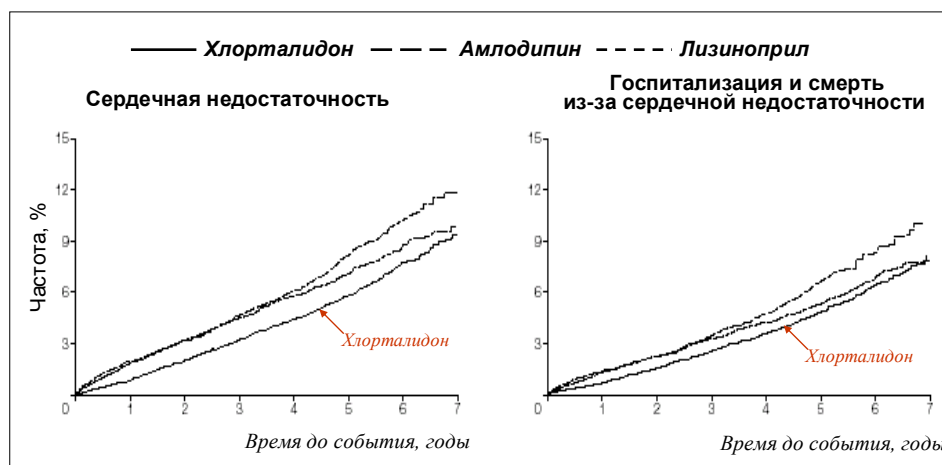
ALLHAT. Основные результаты (3)



JAMA. 2002;288:2981-2997

Хлорталидон лучше, чем амлодипин (примерно на 25%), предупреждал развитие сердечной недостаточности, и лучше, чем лизиноприл, предупреждал сердечнососудистые события (понятие объединяло инсульт, сердечную недостаточность, стенокардию и процедуры коронарной реваскуляризации).

ALLHAT. Основные результаты (4)



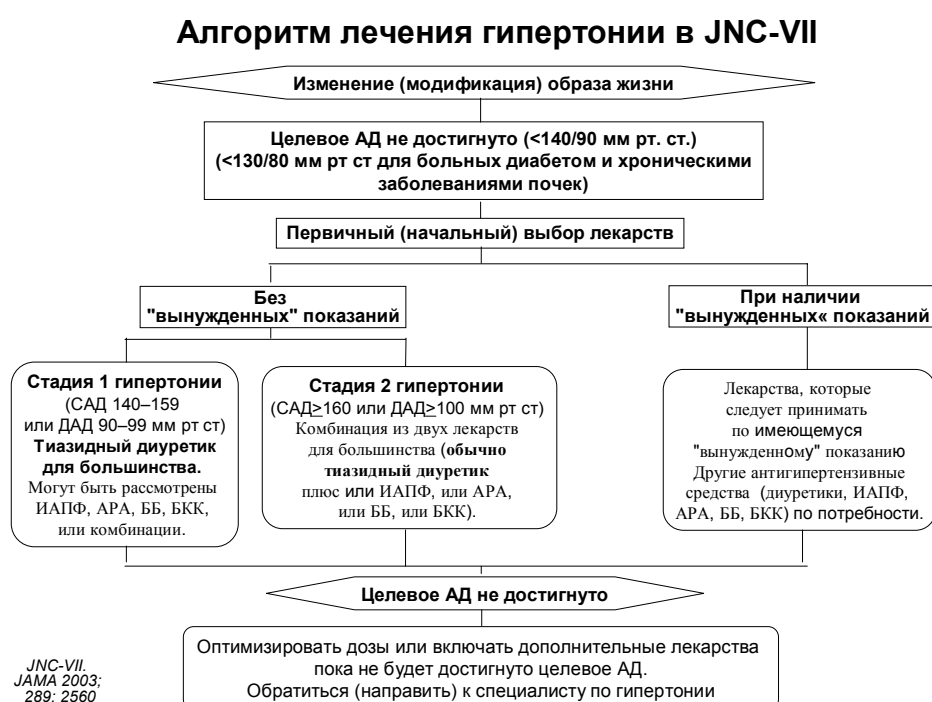
JAMA. 2002; 288: 2981-2997

Эти результаты дали основание авторам их публикации сделать следующее заключение: «Тиазидные диуретики превосходят другие средства в отношении предупреждения одной или более форм сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, это менее дорогостоящие лекарства. Применению диуретиков следует оказывать предпочтение при выборе антигипертензивной терапии первой линии» [13]. **В этом заключении содержится важное допущение – экстраполяция результатов, полученных с одним диуретиком – хлорталидоном – на весь класс тиазидных мочегонных.** Авторы ALLHAT отметили также, что тогда, когда требуется более 1 лекарства для контролирования АД, целесообразно в качестве одного из компонентов использовать диуретик.

Чуть позже (достаточно для того, чтобы включить в себя результаты ALLHAT) были опубликованы результаты крупного метаанализа сведений об эффективности различных антигипертензивных вмешательств, использованных в качестве «агентов первой линии» [6]. Метаанализ выполнен группой авторов, в состав которых входили В.М.Psaty, С.Д.Furberg, М.Pahor и др. В нем объединены данные 42 клинических испытаний, в которых 192478 человек были рандомизированы к 7 различным стратегиям лечения, включая применение плацебо. Как средства «первой линии» диуретики не уступали другим вмешательствам ни по какому из учитывавшихся исходов. В то же время по ряду исходов применение диуретиков ассоциировалось с лучшими результатами по сравнению с блокаторами кальциевых каналов (все сердечнососудистые события и застойная сердечная недостаточность), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (застойная сердечная недостаточность, все сердечнососудистые события, инсульт), бета-блокаторами (все сердечнососудистые события), альфа-блокаторами (застойная сердечная недостаточность, все сердечнососудистые события). Изменения АД при применении всех этих вмешательств были практически одинаковыми. Заключение метаанализа: «Диуретики в низких дозах являют-

ся наиболее эффективным лечением первой линии в отношении предупреждения заболеваемости сердечнососудистыми болезнями и смертности от них» [6].

На данных ALLHAT и результатах метаанализа В.М.Psaty и соавт. базируется важнейший документ, во многом определивший практику лечения гипертонии в последние годы - Седьмой доклад Объединенного Национального Комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению высокого артериального давления (США) – JNC (ОНК)-7 [10]. Этот документ действует и в настоящее время (во всяком случае, в США). Одно из главных положений доклада – о приоритете тиазидных диуретиков в лечении гипертонии. Диуретики признаны средствами, с которых следует начинать лечение, и которые должны быть обязательной составляющей многокомпонентного антигипертензивного вмешательства (рис. 6).



О метаболических сдвигах при применении хлорталидона в ALLHAT и их клиническом значении.

В результатах ALLHAT нашло отражение и неблагоприятное «метаболическое» действие диуретика. Через 2 и 4 года в группе хлорталидона по сравнению с другими группами были более высокими уровень холестерина, частота гипокалиемии (калий сыворотки <3.5 мэкв/л), и частота новых случаев диабета (глюкоза натощак ≥ 7.0 ммоль/л) [13]. Однако, как это очевидно из общих результатов испытания, метаболические отличия группы хлорталидона не сопровождалась большей частотой сердечнососудистых событий или большей смертностью от любой причины.

Были специально проанализированы результаты лечения в следующих группах, выделенных на момент включения: больных диабетом, людей с нару-

шенным уровнем глюкозы натощак, и людей с нормальным уровнем сахара (нормогликемией) [15]. Не было различий в относительном риске первичного исхода (смерть от КБС или не приведший к смерти инфаркт миокарда) испытания между участниками, рандомизированными к амлодипину или лизиноприлу, и рандомизированными к хлорталидону ни среди имевших, ни среди не имевших признаки диабета при исходном обследовании. Среди участников с нарушенным уровнем глюкозы натощак результаты были одинаковыми у рандомизированных к лизиноприлу и хлорталидону. Но у больных рандомизированных к амлодипину относительный риск первичного исхода был выше, чем у рандомизированных к хлорталидону. В других отношениях итоги анализа были практически такими же, как и в испытании в целом. Авторы соответствующей публикации сделали заключение, что полученные ими данные не содержат «указаний на превосходство лечения блокаторами кальциевых каналов или ингибиторами ангиотензин превращающего фермента в сравнении с тиазидным диуретиком ни при диабете, ни при нарушенном уровне глюкозы натощак, ни при нормогликемии».

Отдельно была рассмотрена динамика уровней глюкозы у пациентов, не имевших диабета при включении в ALLHAT, и оценена ее связь с возникновением клинических событий [16]. Средний уровень глюкозы повысился во всех группах. Повышение было наиболее выраженным в группе рандомизированных к хлорталидону (+8.5 мг/дл или 0.47 ммоль/л через 2 года). В группах рандомизированных к амлодипину и лизиноприлу изменения были соответственно +5.5 мг/дл или 0.31 ммоль/л, и +3.5 мг/дл или 0.19 ммоль/л. Отношения шансов развития диабета через 2 года по отношению к группе хлорталидона при применении лизиноприла (0.55) и амлодипина (0.73) были достоверно ниже единицы. Однако не было выявлено достоверных ассоциаций между изменениями уровня глюкозы натощак за 2 года и последующим возникновением КБС, инсульта, сердечнососудистого заболевания, терминального заболевания почек, или смертностью от всех причин. Ассоциаций между появлением признаков диабета за 2 года и клиническими исходами (во всем контингенте больных) также не найдено, за исключением связи с развитием КБС (отношение рисков 1.64, $p=0.006$). Но при рассмотрении отдельно группы хлорталидона отношение рисков оказалось меньшим и недостоверным (1.46, $p=0.14$). Таким образом, не было явных указаний на то, что обусловленное применением диуретика увеличение риска диабета сопровождается увеличением риска сердечнососудистых событий и смерти.

Диуретики в Руководстве Европейских обществ по гипертонии и кардиологов.

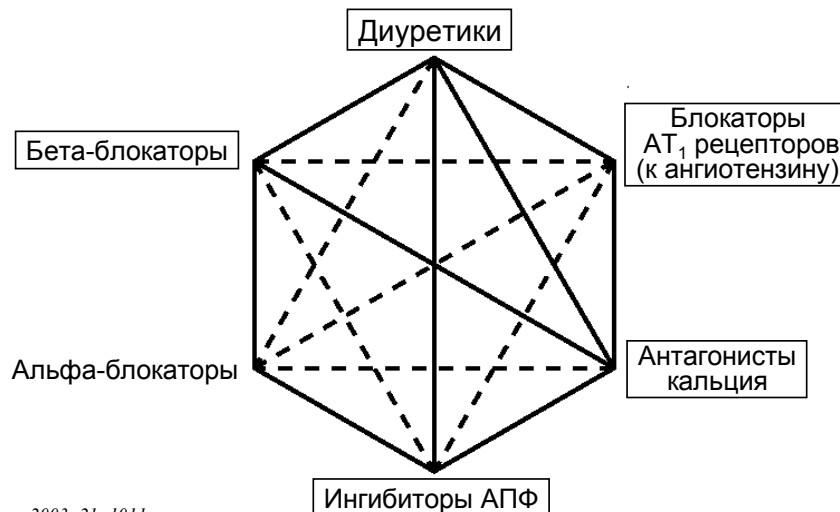
Одним из основных постулатов последнего Руководства Европейских обществ по гипертонии и кардиологов по лечению артериальной гипертонии является положение о том, что «благоприятное действие антигипертензивной терапии обусловлено достигаемым снижением АД, независимо от используемого средства, с помощью которого это снижение достигнуто», т.е. это действие не связано с какими-то особенностями применяемого лекарства [11]. Соответственно, утверждается, что «основные классы антигипертензивных агентов - диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II - одинаково подходят как для начальной, так и для

поддерживающей терапии». С другой стороны, в Европейском документе содержится некоторое отступление от принципа ступенчатого применения лекарств и рекомендация при определенном уровне риска начинать терапию с применения комбинации лекарств (рис. 7 и 8).



Европейские общества по гипертонии и кардиологов.
Возможные комбинации различных классов антигипертензивных средств

Наиболее рациональные комбинации показаны сплошными линиями. Прямоугольниками выделены классы, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях.



Тем не менее, в руководстве признается, что эффективность отдельных классов препаратов может быть большей в некоторых специфических группах больных, т.е. существуют ситуации, в которых предпочтительны (т.е. показаны) какие-то определенные средства. Показания и противопоказания к основным классам антигипертензивных средств суммированы в табл. 1 [11]. Любопытно, что хотя Европейские рекомендации в принципе отвергают наличие предпочтительного средства первой линии, лекарства в таблице 1 ранжированы не по алфавиту и на первое место в ней поставлены тиазидные диуретики.

Таблица 1. Показания и противопоказания к основным классам антигипертензивных лекарств (с сокращениями)*.

Класс	Состояние, при котором применение предпочтительно	Противопоказания	
		Очевидные (вынужденные –compelling)	Возможные
Диуретики (тиазиды)	Застойная сердечная недостаточность, престарелые больные, изолированная систолическая гипертония.	Подагра.	Беременность
Бета-блокаторы	Стенокардия, после инфаркта миокарда, застойная сердечная недостаточность, беременность, тахикардия.	Астма, хроническое обструктивное заболевание легких, атрио-вентрикулярная блокада (степени 2 или 3).	Заболевание периферических артерий, сниженная толерантность к глюкозе, у спортсменов и физически активных больных.
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Престарелые больные, изолированная систолическая гипертония, стенокардия, заболевание периферических артерий, атеросклероз сонных артерий, беременность.		Тахикардия, застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия.	Атрио-вентрикулярная блокада (степени 2 или 3), застойная сердечная недостаточность.	
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)	Застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, после инфаркта миокарда, недиабетическая нефропатия, нефропатия при диабете типа 1, протеинурия.	Беременность, гиперкалиемия, двусторонние стенозы почечных артерий.	
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	Нефропатия при диабете типа 2, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, гипертрофия левого желудочка, кашель, вызванный ингибиторами АПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонние стенозы почечных артерий.	
Альфа-блокаторы	Гиперплазия простаты, гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

Примечание. * Таблица из Европейского руководства по лечению артериальной гипертонии, 2003 г. [11].

Диуретики в Британском руководстве по лечению гипертензии.

Наиболее «свежий» из документов, имеющих международное значение, - руководство «Гипертензия. Лечение гипертензии у взрослых в системе первичной медицинской помощи», подготовленное Национальным Центром Сотрудничества по Хроническим Состояниям при Королевской Коллегии Врачей с участием Британского Общества по Гипертензии [12]. Этот документ является обновлением (в части, касающейся фармакологического лечения) соответствующего клинического руководства, опубликованного в августе 2004 г. Авторами Британского руководства выполнен метаанализ испытаний антигипертензивной терапии (по состоянию на декабрь 2005 г.) и содержащиеся в нем рекомендации основаны на этом метаанализе.

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые испытания диуретиков у больных гипертензией *.

Испытание	Год публикации	Первое средство в группе вмешательства 1	Первое средство в группе вмешательства 2	Разрешенное протоколом второе и третье средства	Число больных в группе вмешательства 1	Число больных в группе вмешательства 2
ALLHAT	2002	ИАПФ: лизиноприл	ТД: хлорталидон	ББ /СЦД	8778	14836
ALLHAT	2002	БКК: амлодипин	ТД: хлорталидон	ББ /СЦД	8790	14836
ANBP2	2003	ИАПФ: эналаприл	ТД: гидрохлортиазид	ББ/БКК/АРА	3044	3037
HAPPHY	1987	ББ: атенолол/метопролол	ТД: бендрофлуазид/гидрохлортиазид	ПД+ВС	3265	3240
INSIGHT	2000	БКК: нифедипин	ТД: коамилосид (гидрохлортиазид)	ББ /ИАПФ	3223	3203
MIDAS	1998	БКК: израдипин	ТД: гидрохлортиазид	ИАПФ	442	441
MRC	1985	ББ: пропранолол	ТД: бендрофлуметиазид	СЦД	3558	3519
MRC-0	1992	ББ: атенолол	ТД: гидрохлортиазид (+амилорид)	ББ /ТД/БКК	1102	1081
NICS-EH	1999	БКК: никардипин гидрохлорид	ТД: триклорметиазид	Не указано	204	210
PHYLLIS	2004	ИАПФ: фозиноприл (+правастатин)	ТД: гидрохлортиазид (+правастатин)	БКК	254	253
SHEP-P	1985	ТД : хлорталидон	Плацебо	Резерпин, ББ	443	108
SHEP	1991	ТД : хлорталидон	Плацебо	ББ, резерпин	2365	2371
VHAS	1998	БКК: верапамил	ТД: хлорталидон	ИАПФ	707	707

Примечания. * Извлечение из табл. 1 Британского руководства 2006 г. [].

АРА - Антагонист рецепторов к ангиотензину. ББ – бета-блокатор. БКК – блокатор кальциевых каналов (антагонист кальция). ВС – вазодилатирующее антигипертензивное средство. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. ПД – пелевой диуретик. ТД – тиазидный диуретик. СЦД – антигипертензивное средство центрального действия.

Естественно, в руководстве рассматривается и использование диуретиков. Данные, на которых базируются положения, относящиеся к диуретикам, суммированы в табл. 2 и 3 [12].

Таблица 3. Размер (выраженность) эффекта в каждом из сравнений диуретиков с другими вмешательствами, включенных в метаанализ Британского руководства

Сравнение/Исход	N испытаний	Общее число больных	Размер эффекта. Относительный риск [95% ДИ]	I ² (%)
Бета блокаторы и тиазиды				
Смерть	3	15,765	1.04 [0.91, 1.20]	44.1
Инфаркт миокарда	3	15,765	1.15 [0.82, 1.60]	76.8
Инсульт	3	15,765	1.27 [0.73, 2.23]	77.6
Ингибиторы АПФ и тиазиды				
Смерть	2	29,697	1.00 [0.94, 1.06]	0%
Инфаркт миокарда	3	30,204	0.87 [0.60, 1.24]	66.5
Инсульт	3	30,204	1.13 [1.02, 1.25]	0
Сердечная недостаточность	2	29,697	1.07 [0.81, 1.41]	67.1
Блокаторы кальциевых каналов и тиазиды				
Смерть	5	32,195	0.97 [0.93, 1.02]	0
Инфаркт миокарда	5	32,195	1.02 [0.96, 1.08]	0
Инсульт	5	32,195	0.93 [0.84, 1.04]	0
Сердечная недостаточность	5	32,195	1.38 [1.25, 1.53]	0.2
Диабет	3	20,885	0.82 [0.75, 0.90]	43.8

Примечание . * Извлечение из табл.2 Британского руководства 2006 г. [12]. Величина относительного риска превышающая 1 означает, что вмешательство, сравниваемое с тиазидным диуретиком, дало худший результат. I² – оценка гетерогенности результатов разных испытаний.

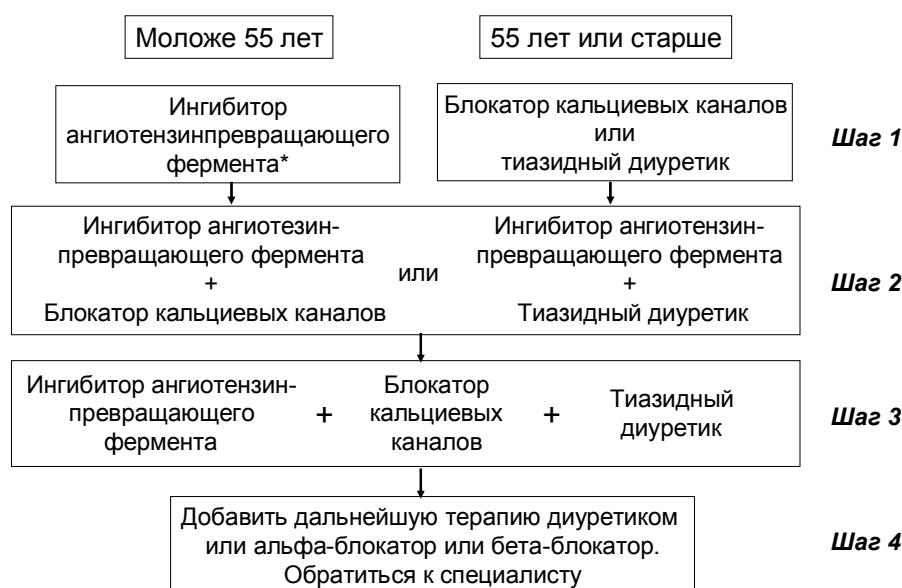
Авторы отмечают, что результаты проведенных испытаний характеризуются существенной гетерогенностью, и в целом не позволяют выявить явных преимуществ какой либо группы препаратов. К редким исключениям относится большая частота возникновения сердечной недостаточности и меньшая частота новых случаев диабета при применении блокаторов кальциевых каналов по сравнению с тиазидными диуретиками.

Сделанный на основании метаанализа вывод содержится в алгоритме на рис. 9. и сформулирован как следующие рекомендации [12].

- «(R1) У больных гипертонией в возрасте 55 лет и старше или чернокожих больных (black patients) любого возраста первым выбором для начальной терапии должен быть или блокатор кальциевых каналов, или тиазидный (thiazide type) диуретик.

- (R3) Если терапия начиналась с блокатора кальциевых каналов или **тиазидного диуретика** и требуется второе лекарство, следует добавить ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Если терапия начиналась с ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, следует добавить блокатор кальциевых каналов или **тиазидный диуретик**.
- (R4) Если требуется лечение тремя лекарствами, следует использовать комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента *, блокатора кальциевых каналов и **тиазидного диуретика**».

Британские рекомендации 2006 [12]. Выбор лекарств для людей с впервые диагностированной гипертензией



*или блокатор рецепторов к ангиотензину при непереносимости ИАПФ

Нельзя не отметить, что отношение к диуретикам как вмешательству первой линии только у пациентов 55 лет и старше и, соответственно, рекомендация о предпочтительности ингибиторов ангиотензин превращающего фермента как начального вмешательства у людей моложе 55 лет (рис. 9), не основаны на данных рандомизированных контролируемых испытаний с клиническими конечными точками. По этому поводу в документе дано следующее специальное разъяснение [12].

Группа более молодых пациентов (т.е. в возрасте <55 лет) мало представлена в клинических испытаниях и данные о клинических исходах в ней при различном лечении гипертензии практически отсутствуют. Тем не менее, потребности практики делают необходимым формулирование рекомендации по терапии этих пациентов. Было решено, что наилучшим суррогатом клинических исходов является реакция АД на вмешательство. Согласно мнению разработчиков документа имеющиеся данные свидетельствуют, что бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента обеспечивают лучшее снижение АД по

* Во всех случаях, когда рекомендованы ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, отмечено, что при их непереносимости следует использовать антагонист рецепторов к ангиотензину. Каких либо других показаний к применению этой группы лекарств в Британском руководстве не содержится.

сравнению с блокаторами кальциевых каналов или тиазидными диуретиками. Однако Британские рекомендации в целом не рассматривают бета-блокаторы как вмешательство первой линии (рис. 9). Соответственно было сделано заключение, что «лучшим решением будет рекомендовать ингибиторы ангиотензин превращающего фермента в качестве предпочтительной начальной терапии для возрастной группы менее 55 лет» [12].

Хлорталидон и гидрохлортиазид.

В упоминавшихся здесь руководствах используется термин диуретики (тиазидные диуретики) вообще, и не отдается предпочтения какому-либо конкретному препарату. С другой стороны, наиболее убедительные данные получены в клинических испытаниях, в которых использовался хлорталидон. Поэтому при строгом подходе следовало бы упоминать именно это средство. Распространяются ли данные о хлорталидоне на другие тиазидные диуретики, в частности, на широко рачпространенный в России гидрохлортиазид? Для ответа на этот вопрос данных немного, так как крупные сравнительные испытания этих лекарств не проводились. Однако анализ имеющихся сведений показывает, что свойства хлорталидона и гидрохлортиазида существенно различаются, и что хлорталидон является более активным гипотензивным средством.

Сведения о фармакокинетике хлорталидона и гидрохлортиазида недавно суммированы В.L.Carter и соавт. [17]. **Хлорталидон** характеризуется наибольшей длительностью действия среди диуретиков, эффективность которых изучалась при гипертонии (табл. 4). Пиковая концентрация хлорталидона достигается через 2-6 часов после приема внутрь. Период полужизни (полувыведения) препарата в среднем составляет примерно 42 часа, колеблясь от 29 до 55 час. После длительного применения период полувыведения вариабелен, но колеблется в пределах больших величин (средний - от 45 до 60 час). Хлорталидон быстро проникает в эритроциты и концентрируется в них. Концентрация в эритроцитах в 7-10 раз превышает концентрацию в плазме. Поглощение эритроцитами и медленное выделение из них является частичным объяснением столь длительного существования препарата в организме.

Натрийуретический эффект хлорталидона максимален через 18 часов и продолжается более 48 час.

Гидрохлортиазид по сравнению с хлорталидоном имеет меньшую длительность полужизни (полувыведения). Тем не менее, она продолжительнее, чем это часто принято считать (табл. 4).

Таблица 4.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства гидрохлортиазида и хлорталидона [17].

Диуретик	Начало действия, час	Пик действия, час	Период полужизни (полувыведения), час	Продолжительность действия, час
Гидрохлортиазид	2	4-6	6-9 (однократный прием)	12 (однократный прием)
			8-15 (длительный прием)	16-24 (длительный прием)
Хлорталидон	2-3	2-6	40 (однократный прием)	24-48 (однократный прием)
			45-60 (длительный прием)	48-72 (длительный прием)

После приема внутрь однократной дозы гидрохлортиазида пиковая концентрация достигалась примерно за 2 часа, и период полувыведения составил от 6.5 до 9 час. При длительном применении гидрохлортиазида период полужизни (период полувыведения) колеблется от 8 до 15 часов.

Влияние хлорталидона и гидрохлортиазида на АД сопоставлено в довольно давно выполненных небольших работах. Согласно их результатам хлорталидон и гидрохлортиазид практически одинаково снижали АД при соотношении доз 1:2, хотя и тогда отмечена некоторая тенденция к большей эффективности хлорталидона (табл. 5) [17].

Таблица 5.

Сравнительные исследования влияния хлорталидона и гидрохлортиазида на АД [17].

Автор, годы, (объем исследования)	Дозы диуретиков	Снижение АД, мм рт ст
Bowlus et al, 1964 (n=19)	Гидрохлортиазид 100 мг/сут	18/8
	Хлорталидон 50 мг/сут	25/10
Clark et al, 1979 (n=126)	Гидрохлортиазид 50 мг, триамтерен 100 мг/сут	18/12
	Хлорталидон 50 мг/сут	25/16
Finnerty, 1976 (n=55)	Гидрохлортиазид 50 мг 2 р/сут (100 мг/сут)	22/16
	Хлорталидон 50 мг/сут	18/15

Однако сравненные дозировки превышали те, которые используются в настоящее время в практике (при применении высоких доз возрастает риск неблагоприятных метаболических сдвигов с нарушениями баланса электролитов и воды).

К немногочисленным исследованиям, которые позволяют составить представление о соотношении гипотензивных эффектов хлорталидона и гидрохлортиазида, относится недавно опубликованная работа М.Е. Ernst и соавт. [18]. В этом рандомизированном простом слепом перекрестном испытании выполнено сравнение результатов применения хлорталидона (12.5 мг/сут с титрованием до 25 мг) и гидрохлортиазида (25 мг/сут с титрованием до 50 мг) на протяжении 8 недель у не леченных ранее больных с гипертонией. Эффект оценивался по данным как «офисного» измерения АД, так и 24 часового суточного мониторирования АД. Мониторирование выполнялось в исходном состоянии и после 8 недель. Тридцать больных закончили только первый период этап активного лечения, оба этапа - 25 больных. Снижение амбулаторного АД через 8 недель было более выраженным на хлорталидоне 25 мг/сут в сравнении с гидрохлортиазидом 50 мг/сут (изменение среднего АД за 24 часа соответственно -12.4 ± 1.8 и -7.4 ± 1.7 мм рт ст, $p=0.054$; изменение среднего АД в ночные часы соответственно -13.5 ± 1.9 и -6.4 ± 1.8 мм рт.ст, $p=0.009$). Снижение офисного систолического АД через 2 недели также было более выраженным на хлорталидоне 12.5 мг/сут по сравнению с гипотиазидом 25 мг/сут (изменение соответственно -15.7 ± 2.2 и -4.5 ± 2.1 мм рт ст, $p=0.001$). Правда к концу недели 8 снижения АД стали статистически одинаковыми (на хлорталидоне и гидрохлортиазиде соответственно -17.1 ± 3.7 и -10.8 ± 3.5 мм рт ст, $p=0.84$).

Авторы сделали вывод, что в пределах рекомендованных доз хлорталидон по данным суточного мониторирования АД более эффективен, чем гидрохлор-

тазид в отношении снижения систолического АД. Эти различия не проявлялись при офисном измерении АД [18].

Клиническая эффективность хлорталидона и других диуретиков не сопоставлялась в прямых сравнительных исследованиях. Очевидно, такие исследования достаточного размера никогда не будут выполнены.

Косвенные указания на возможную предпочтительность хлорталидона были получены в MRFIT [19]. В этом испытании пациенты были рандомизированы к специальному вмешательству или «обычному лечению». Начальная терапия в группе специального вмешательства включала хлорталидон или гидрохлортиазид.

После 6 лет испытания в 9 клиниках, в которых преимущественно использовался гидрохлортиазид, смертность от КБС в группе специального вмешательства была на 44% выше, чем в группе обычного лечения. В центрах, использовавших хлорталидон (n=6) соотношение было обратным (на 58.2% меньше). В связи с этим к концу испытания протокол был изменен и во всех центрах стали использовать хлорталидон. После этого в центрах, в которых ранее коронарная смертность в группе вмешательства была на 44% большей, она стала на 28% меньшей, чем в группе обычного лечения. Разница в смертности от КБС между двумя периодами (использования гидрохлортиазида и использования хлорталидона оказалась достоверной (p=0.04). Та же тенденция отмечена и в отношении смертности от всех причин. До изменения протокола в группе специального вмешательства она была на 16.5% выше. после изменения – на 25.5% меньше, чем в группе обычного лечения (p=0.06). В клиниках, в которых преимущественно применялся хлорталидон смертность от КБС в группе специального вмешательства была ниже, чем в группе обычного лечения, как до, так и после изменения протокола (хотя выраженность различия между группами во 2-ом периоде было существенно меньшей, чем в 1-ом) [19]. Естественно на различия в тенденциях смертности от КБС между периодами хлорталидона и гидрохлортиазида в условиях нерандомизированного подхода могли повлиять многие факторы. Тем не менее, представленный факт еще очень давно дал основание сомневаться во взаимозаменяемости хлорталидона и гидрохлортиазида.

Таблица 6.

Сравнение влияния хлорталидона и нехлорталидона на исходы лечения гипертонии в плацебо-контролируемых испытаниях [20].

Исход	Хлорталидон	Нехлорталидон	Непрямое сравнение, индекс синергичности* (95% ДИ)
	Относительный риск события (95% ДИ)		
Коронарная болезнь	0.74 (0.58-0.95)	0.72 (0.54-0.95)	1.03 (0.71-1.48)
Инсульт	0.64 (0.51-0.80)	0.71 (0.60-0.85)	0.90 (0.70-1.17)
Сердечная недостаточность	0.53 (0.39-0.73)	Нет данных	Нет данных
Сердечнососудистые события	0.70 (0.61-0.80)	0.76 (0.66-0.87)	0.92 (0.76-1.11)
Сердечнососудистая смертность	0.80 (0.61-1.04)	0.79 (0.65-0.94)	1.01 (0.74-1.39)
Общая смертность	0.89 (0.75-1.06)	0.91 (0.79-1.03)	0.98 (0.79-1.21)

Примечание. *- Индекс синергичности <1 означает, что дал лучшие результаты по сравнению с другими тиазидными диуретиками (нехлорталидоном) и наоборот.

Иной результат получен В.М.Psaty и соавт. (табл. 6), предпринявшими по попытку непрямого сопоставления результатов испытаний хлорталидона и других тиазидных диуретиков [20].

Всего в 5 испытаниях было 214 коронарных событий и 660 случаев смерти среди 7146 участников, рандомизированных к терапии диуретиками в низких дозах и 370 коронарных событий и 871 случай смерти среди 7940 участников, рандомизированных к плацебо. В группе получавших не хлорталидон отсутствовали сведения о развитии сердечной недостаточности.

Авторы интерпретировали данные, представленные на таблице 6, следующим образом: «непрямое сравнение позволяет предположить, что большие различия по риску коронарных событий и смерти между получавшими хлорталидон и другие тиазидные диуретики, мало вероятны». Их общее заключение «согласно имеющимся сведениям из плацебо-контролируемых испытаний диуретиков в низких дозах, применение хлорталидона и других тиазидных лекарств сопровождается схожими последствиями для здоровья» [20]. Следует добавить, что других серьезных аргументов в пользу взаимозаменяемости хлорталидона и других тиазидных диуретиков нет.

Заключение.

Хотя автор предпочитает в практической деятельности опираться на доклад JNC-7, нельзя не признать обоснованность и подхода, выраженного в Европейском и Британском руководствах. Но даже если не всегда следует начинать с монотерапии диуретиком, то, безусловно, диуретик (в сочетании с калий сберегающим средством или без него) – пока наиболее оправданный компонент комбинированной терапии. Бесспорно, среди диуретиков наиболее привлекателен хлорталидон из-за наличия доказательной базы и благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических свойств [21]. Но в условиях отсутствия хлорталидона в России, очевидно, следует отдать предпочтение гидрохлортиазиду, как препарату наиболее близкому к хлорталидону и имеющему определенную собственную доказательную базу. К тому же в большинство существующих в настоящее время комбинированных препаратов входит именно гидрохлортиазид.

Литература

1. Н.А.Грацианский. Важнейшие исследования гипотензивной терапии и значение их результатов для практического лечения больных. Кардиология 1997; №8, стр. 70-83.
2. Papademetriou V., Sica D.A., Izzo J.L. Thiazide and loop diuretics. In: Izzo J.L., Black H.R. editors Hypertension Primer. Third edition. American Heart Association 2003, pp.411-414.
3. MacMahon S.W., Cutler J.A., Furberg C.D., Payne J.H., et al. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. Progr Cardiovasc Dis 1986; 29: 99-118.

4. Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-1964.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
6. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D., et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
7. Williams B. Recent hypertension trials. Implications and controversies. *J Amer Coll Cardiol* 2005; 45: 813-827.
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
9. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
10. Chobanian A.V., 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: 2560-2572.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
12. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
14. The ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
15. Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C., et al, ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive

and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005; 165: 1401-1409.

16. Barzilay J.I., Davis B.R., Cutler J.A., et al., ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2006; 166: 2191-2201.
17. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone. Evidence Supporting Their Interchangeability. Hypertension 2004; 43:4-9.
18. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J., Steffensmeier J.J.G., B.B.Phillips, Zimmerman M.B., Bergus G.R. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure. Hypertension 2006; 47: 352-358.
19. Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. Mortality after 10.5 years for hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. Circulation 1990; 82: 1616-1628.
20. Psaty B.M., Lumley T., P. Furberg C.D. Meta-analysis of Health Outcomes of Chlorthalidone-Based vs Nonchlorthalidone-Based Low-Dose Diuretic Therapies. JAMA 2004; 292: 43-44.
21. Sica D. Chlorthalidone. Has it always been the best thiazide-type diuretic? Hypertension 2006; 47: 321-322.