

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ИСТОРИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

И.Е Чазова¹, В.В. Фомин²

¹ Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК, Москва

² Кафедры терапии и профболезней ММА И.М. Сеченова, Москва

Обсуждаются показания и противопоказания к применению тиазидных диуретиков (ТД), в частности гидрохлоротиазида, при артериальной гипертензии (АГ). Рассматриваются механизмы действия ТД, представлены результаты основных клинических исследований с их использованием, обсуждаются возможные ограничения для назначения ТД при АГ. В фокусе проблема сахарного диабета типа 2, ассоциированного с применением ТД, показания к применению ТД при АГ. Подчеркивается, что гидрохлоротиазид – один из немногих антигипертензивных препаратов, который может быть использован как для длительного лечения АГ, так и для купирования гипертонических кризов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, гидрохлоротиазид, сахарный диабет типа 2

Общепринятые в настоящее время рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) [1] подразумевают использование в качестве основных лекарственных средств представителей 5 классов антигипертензивных препаратов, среди которых по-прежнему сохраняют свои позиции тиазидные диуретики (ТД). Как и другие антигипертензивные препараты, они не полностью лишены определенных нежелательных эффектов, которые, тем не менее, не являются поводом для отказа от них. Назначение ТД в лечении АГ обосновано с патогенетических позиций, поддержано продолжительным опытом их применения в клинической практике и результатами контролируемых клинических исследований, свидетельствующих о значительном положительном влиянии этого класса лекарств на долгосрочный прогноз пациентов.

Почему ТД стали применять для лечения АГ?

Еще в первой половине XX в. задержка натрия и воды была признана в качестве одной из центральных составляющих патогенеза большинства клинических вариантов АГ, более того, нередко именно ей стали придавать решающую роль в формировании стойкого повышения артериального давления (АД) [2]. До появления реально действующих антигипертензивных препаратов у больных АГ, в т. ч. тяжелой, удавалось добиваться заметного снижения АД с помощью резкого ограничения потреб-

ления поваренной соли. Классической считают серию исследований Wallace Kempner, в 1940-х гг. продемонстрировавшего возможность значительного снижения АД у пациентов с высокой АГ, обусловленной в т. ч. заболеваниями почек, с помощью изменения пищевого рациона, подразумевавшего исключение продуктов, содержащих соль. Пациенты получали только рис и фрукты; в начале периода наблюдения они очень плохо (вплоть до суицидальных попыток) переносили полное прекращение доступа к поваренной соли. В дальнейшем у многих соленая пища начинала вызывать отвращение, что нередко совпадало с уменьшением систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) [3].

ТД – продукт целенаправленного поиска подходов к управлению функцией канальцевых транспортных систем (интересно, что первоначально этот поиск был направлен на разработку средств, замедляющих экскрецию дорогостоящего пенициллина и, следовательно, пролонгирующих его действие). Способность ТД снижать АД, а в определенных дозах существенно увеличивать диурез определяется их влиянием на транспортер Na^+/Cl^- дистальных канальцев нефрона [4]. Взаимодействуя с Cl^- -связывающим центром транспортера, эти препараты обусловливают увеличение экскреции – ионов натрия и хлорида, и, следовательно, рост клиренса осмотически связанный воды, при этом уменьшаются пре- и постнагрузки на миокард левого желудочка, а АД снижается.

Значение описанных механизмов в развитии антигипертензивного эффекта ТД было установлено еще в конце 1950-х – начале 1960-х гг. Wilson I.M. и соавт. (1959) [5] продемонстрировали, что у больных АГ прием хлоротиазида сопровождается уменьшением объема плазмы крови, массы тела, увеличением экскреции с мочой натрия, хлорида и калия; параллельно у большинства пациентов происходило снижение АД. У большинства больных названные эффекты хлоротиазида сохранились и при продолжительном (12 месяцев) приеме этого препарата, но сравнительно быстро исчезали после его отмены. Таким образом, можно утверждать, что антигипертензивное действие ТД определяется в первую очередь их способностью стимулировать натрийурез и экскрецию осмотически связанный воды.

Удалось ли подтвердить пользу от применения ТД в контролируемых клинических исследованиях?

ТД – класс антигипертензивных препаратов, при использовании которых удалось обосновать необходимость постоянного лечения АГ с достижением и поддержанием целевых величин АД. Хорошо известно, что до второй половины 1970-х гг. практика лечения АГ преимущественно подразумевала купирование гипертонических кризов и снижение АД в той ситуации, если его повышение сопровождалось ухудшением самочувствия, например головной болью. Польза от постоянного приема антигипертензивных

препарата считалась не очевидной, а у некоторых категорий пациентов (например, у пожилых) даже опасной. Тем не менее в начале 1970-х гг. Freis E.D., сопоставив исходы в группах пациентов, которые получали постоянную антигипертензивную терапию (основным компонентом ее был гидралазин) или плацебо, показал достоверное различие в частоте мозговых инсультов, свидетельствовавшее в пользу необходимости постоянного снижения АД [6]. Эти данные были получены в рамках крупного исследования Veterans Administration Cooperative Study, результаты которого показали также достоверное уменьшение частоты аномалий ЭКГ, достигаемое с помощью постоянного применения антигипертензивных препаратов, в т. ч. гидрохлоротиазида (ГХТ) [7]. Так, частота гипертрофии левого желудочка, регистрируемой на основании увеличения индекса Соколова–Lyon > 35 мм, составила 28 % у принимавших плацебо и 6 % в группе больных, получавших антигипертензивные препараты ($p < 0,005$). Более того, в исследовании Veterans Administration Cooperative Study удалось продемонстрировать, что схемы антигипертензивной терапии, включающие ГХТ, при продолжительном использовании позволяют добиваться уменьшения индекса Соколова–Lyon, свидетельствующего о регрессе гипертрофии левого желудочка: частота этого эффекта составила 32 % у получавших лечение и 6 % у принимавших плацебо ($p < 0,005$).

Исследование Hypertension Detection and Follow-up Program, проведенное в 14 клинических центрах США, включило 10 940 больных ранее нелеченной АГ в возрасте от 30 до 69 лет. Пациентов рандомизировали к общепринятой в тот период схеме антигипертензивной терапии (прием антигипертензивного препарата при наличии клинических показаний) или постоянному приему антигипертензивных средств, обеспечивавших поддержание величины АД < 90 мм рт. ст. Пятилетнее наблюдение за пациентами, постоянно получавшими антигипертензивные препараты, должно было подтвердить или опровергнуть пользу от постоянной медикаментозной нормализации АД с точки

зрения ее влияния на смертность. Большинство пациентов, включенных в исследование Hypertension Detection and Follow-up Program, получали ГХТ; при необходимости присоединяли другие антигипертензивные препараты.

Вопреки исходным представлениям о том, что постоянный прием антигипертензивных препаратов, особенно обладающих диуретическим эффектом, будет плохо переноситься больными, более 80 % пациентов, рандомизированных к непрерывной антигипертензивной терапии, оказались приверженными ей и более чем у 75 % из них было достигнуто целевое ДАД [8]. Более того, было установлено, что постоянная антигипертензивная терапия с использованием ГХТ позволяет добиваться значительного снижения общей смертности по сравнению с теми, кто получал антигипертензивную терапию эпизодически; это различие оставалось статистически достоверным независимо от степени повышения АД, возраста, пола и расы [9]. Прогностические преимущества постоянной антигипертензивной терапии объяснялись в первую очередь достоверным по сравнению с группой, где антигипертензивные препараты принимали эпизодически, снижением АД [10].

ТД – класс антигипертензивных препаратов, благодаря которому удалось радикально изменить судьбу больных изолированной систолической АГ, продемонстрировав, что они нуждаются в постоянной антигипертензивной терапии (до начала 1990-х гг. у них практически не проводившейся в связи с тем, что ее считали опасной, а повышение АД с возрастом рассматривали как вариант нормы). В исследовании SHEP больные изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет были рандомизированы к приему ТД хлорталидона (12,5–25 мг) или плацебо. Срок наблюдения составил 5 лет. В качестве первичной конечной точки рассматривали любое впервые возникшее сердечно-сосудистое осложнение. Лечение хлорталидоном сопровождалось уменьшением частоты нефатального мозгового инсульта на 37 %, нефатального острого инфаркта миокарда на 33 %, хронической сердечной недостаточности (левожелудочковой) на 54 %.

Кроме того, было зарегистрировано снижение количества транзиторных ишемических атак на 25 %, а также общей (на 13 %), сердечно-сосудистой (на 20 %), цереброваскулярной (на 29 %) и коронарной (на 15 %) смертности [11]. Достигнутое улучшение сердечно-сосудистого прогноза сохранилось и спустя 14 лет после окончания исследования [12].

Хорошо известное крупное контролируемое исследование ALLHAT, результаты которого остаются одним из главных событий кардиологии 2000-х гг., было запланировано с целью возможной демонстрации преимуществ от более новых по сравнению с ТД классов антигипертензивных препаратов (ингибитор АПФ, длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция, α -адреноблокатор) с точки зрения влияния на сердечно-сосудистый прогноз у больных АГ, имевших и другие факторы риска. Тем не менее ни ингибитор АПФ, ни длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция не снижали вероятность наступления событий, относившихся к первичной конечной точке (нефатальный острый инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых осложнений), в большей степени, чем ТД, а α -адреноблокатор по сравнению с ним даже ухудшал сердечно-сосудистый прогноз: в частности, при его применении было отмечено достоверное увеличение числа новых случаев хронической сердечной недостаточности [13]. Прогностическая эффективность ТД в исследовании ALLHAT не зависела от расы пациента (большое число включенных афроамериканцев исподволь вызывало определенную критику в связи с тем, что у этой категории больных АГ ТД по эффективности заведомо превосходят другие классы антигипертензивных препаратов) [14].

Таким образом, обоснование необходимости постоянного лечения АГ во многом связано с клиническими исследованиями, в которых были применены ТД. Как в сопоставлении с истинным плацебо, так и в сравнении с представителями других классов антигипертензивных препаратов ТД продемонстрировали спо-

собность существенно снижать риск инвалидизирующих и потенциально фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Чем обусловлены возможные ограничения для назначения ТД при АГ?

Применение ТД, как и других классов антигипертензивных препаратов, может быть сопряжено с развитием определенных нежелательных явлений. Так, хорошо известно, что прием ТД может спровоцировать развитие подагрического артрита [15]. Опыт 52-летнего наблюдения за женщинами, включенными в Framingham Heart Study [16], показал, что прием ТД ассоциировался с увеличением риска подагрического артрита в 2,39 раза, но оказался не самой значимой детерминантой суставной подагры (ее риск возрастал в 2,74 раза при увеличении возраста на каждые 5 лет и в 3,1 раза при употреблении более 200 мл этанола в неделю). Вместе с тем это не означает, что ТД сами по себе вызывают нарушения обмена мочевой кислоты: очевидно, что они усугубляют уже существующий уратный дисметаболизм, широко распространенный в общей популяции и вносящий определенный вклад в формирование эссенциальной АГ [17, 18]. Очевидно, что у больных с гиперурикемией ТД могут назначаться лишь после того, как удалось подобрать дозу аллопуринола, и только в ситуации, когда пациент соблюдает низкопуриновую диету.

Большинство нежелательных явлений, сопряженных с применением ТД (эректильная дисфункция, усугубление метаболических расстройств), обусловлено возникающим в ряде случаев снижением сывороточной концентрации калия. По данным крупных контролируемых исследований, частота индуцированной ТД гипокалиемии в целом невелика и не превышает 8 % [19]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение потребления калия с пищевыми продуктами и прием препаратов, содержащих калий, позволяют снизить частоту провоцируемой (или чаще – усугубляемой при наличии более значимых предрасполагающих факторов: сахарного диабета типа

2 (СД2) и курения) ТД эректильной дисфункции [20]. Кроме того, подавляющее большинство больных, получающих ТД, сегодня принимают их в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II, заведомо существенно снижающими вероятность гипокалиемии.

Снижение сывороточной концентрации калия и метаболические расстройства в подавляющем большинстве случаев отмечаются при применении ТД в дозах, значительно превышающих рекомендованные в настоящее время дляmono- и комбинированной терапии. Так, например, в систематизированном обзоре Zillich A.J. и соавт. (2006) [21], обобщившем 59 клинических исследований, максимальная доза хлорталидона составляла 100 мг/сут, а ГХТ – 400 мг/сут (т. е. в 16 раз больше, чем максимальная, которую в настоящее время обычно используют для лечения АГ).

СД2, ассоциированный с применением ТД, – опасность, которую можно контролировать?

Отмеченное в некоторых контролируемых клинических исследованиях, например в ASCOT-BPLA [22], увеличение числа новых случаев СД2 в группах пациентов, принимавших ТД, стало основанием для попыток пересмотра роли этого класса антигипертензивных препаратов в лечении АГ и рассматривается как аргумент в пользу их исключения из числа средств первого ряда. Подобная точка зрения, очевидно, не оправданна хотя бы потому, что наибольший риск СД2 был констатирован при сочетании ТД с α-адреноблокаторами, которые сами по себе существенно увеличивают вероятность клинически очевидных нарушений углеводного обмена.

Известно, что формирование СД2, связанное с приемом ТД, определяется снижением сывороточной концентрации калия, обусловливающим нарастание инсулинерезистентности и нарушением фазности секреции инсулина α-клетками поджелудочной железы [23]. Опубликованный в 2008 г. анализ популяции пациентов, включенных в исследование SHEP [24], показал, что уменьшение сывороточной концентрации калия

на 0,5 мэкв/л сопряжено с ростом риска СД2 на 45 % ($p < 0,001$). Более того, вероятность СД2 максимально возрастала в течение первого года приема хлорталидона, будучи, таким образом, связанный с первоначальными изменениями концентрации калия. Если в начале лечения ТД гипокалиемии не наблюдается, устранены факторы, к ней приводящие (например, одновременно используемые петлевые диуретики в больших дозах), и пациент получает калий-содержащие препараты, вероятность ТД-индуцированного СД скорее всего невелика.

Кроме того, сопряженный с применением ТД СД2, очевидно, не приводит к существенному ухудшению прогноза больных. В уже упоминавшемся исследовании SHEP исходное наличие СД2 или его развитие во время наблюдения было ассоциировано со значительным увеличением смертности. Тем не менее в группе пациентов, у которых формирование СД2 было связано с приемом ТД хлорталидона, не было отмечено увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности [25]. Необходимо отметить, что больные, имевшие СД2 и при этом получавшие ТД, продемонстрировали наименьшие величины сердечно-сосудистой и общей смертности.

Таким образом, ТД не следует рассматривать как препараты с явным “диабетогенным” действием. Их, очевидно, не следует применять прежде всего в режиме монотерапии у больных метаболическим синдромом и/или с установленной инсулинерезистентностью, а также в комбинации с β-адреноблокаторами, особенно не имеющими кардиоселективности. Увеличение вероятности СД2, наблюдавшееся у некоторых категорий пациентов, получающих ТД, в целом отражает масштаб эпидемии этого заболевания и состояний, предрасполагающих к его развитию.

Каковы показания к применению ТД при АГ?

В настоящее время подавляющее большинство больных АГ уже на первом этапе лечения нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии

[26]. ТД, в частности ГХТ, – практически всегда входит в состав комбинаций в качестве второго или третьего препарата. Необходимо иметь в виду, что сочетание их с ингибиторами АПФ и особенно с блокаторами рецепторов ангиотензина II позволяет добиться практически полной нейтрализации негативных

метаболических влияний [27]. Кроме того, применение ГХТ, позволяющее управлять натрийурезом, расстройства которого по-прежнему остаются одним из центральных механизмов развития АГ, позволяет добиться большего снижения САД, что особенно важно для больных АГ высокого/очень высокого

риска. Существенные преимущества ГХТ демонстрирует и при АГ, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью. В связи с этим, несмотря на появление новых классов антигипертензивных препаратов, история применения ТД при АГ несомненно будет продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), приложение 2.
2. Dahl LK. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1972;25(2):231–44.
3. Kempner W. Treatment of heart and kidney disease and arteriosclerotic vascular disease with rice diet. *Ann Intern Med* 1949;31(5):821–56.
4. Bleich M, Greger R. Mechanism of action of diuretics. *Kidney Int*. 1997;51(59):11–5.
5. Wilson IM, Freis ED, Taylor MJ. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959;20:1028–36.
6. Freis ED. The Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Implications for stroke prevention. *Stroke* 1974;5(1):76–7.
7. Poblete PF, Kyle MC, Pipberger HV, et al. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Veterans Administration Cooperative Study on antihypertensive agents: effect on electrocardiogram. *Circulation* 1973;48:481–90.
8. Taylor J. The hypertension detection and follow-up program: a progress report. *Circ Res* 1977;4(5):106–9.
9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race-sex and age. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group*. *JAMA* 1979;242(23):2572–77.
10. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I.
- Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979;242(23):2562–71.
- SHEP Cooperative Research Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255–64.
- Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Newman A, et al. Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2003;163:2728–31.
- 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;288:2981–97.
- Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293(13):1595–608.
- Gholi HK, Gurhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(3):341–45.
- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of female gout: 52-year follow-up of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010.
- Мухин Н.А., Шоничев Д.Г., Балкаров И.М. и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулонефротическом поражении почек // Терапевтический архив 1999. № 6. С. 12–24.
- Campo C, Ruijpe LM, Segura J, et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. *Blood Press* 2003;12(5–6):277–83.
- Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025–30.
- Reffelmann T, Kloner RA. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2(4):447–55.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium and the development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
- Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-induced dysglycemia; call for research from a working group from the national heart, lung and blood institute. *Hypertension* 2008;52:30–6.
- Shafi T, Appel LJ, Miller ER III, et al. Changes in serum potassium mediates thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52:1022–29.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29–35.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии // Сердце. 2005. № 4. С. 120–26.
- Sowers JR, Neutel JM, Saunders E, et al. Antihypertensive efficacy of irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J. Clin Hypertens* 2006;8:470–80.

Информация об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российской Кардиологического научно-производственного комплекса, президент Российской Медицинского общества по артериальной гипертонии.

E-mail: AG-VNOK@yandex.ru;

Фомин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней ММА, научный секретарь Научно-исследовательского центра им. И.М. Сеченова.

E-mail: fomin_vic@mail.ru