



Харченко Виктор Иванович

- 1971-1973 — ординатор кафедры
- 1973-1976 — аспирант кафедры
- 1977-1990 — ассистент, доцент кафедры
- 1990 — по настоящее время — профессор кафедры профилактической кардиологии ФУВ РГМУ

НА ЧЕМ ДОЛЖЕН ОСНОВЫВАТЬСЯ НАУЧНЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РОССИИ

Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вирин М.М.³, Онищенко П.И.⁴, Николайчик Е.И.⁴

Российский государственный медицинский университет¹, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова², Академия экономики, финансов и права³, Центральная клиническая больница гражданской авиации⁴, Москва

За период времени от внедрения в клиническую практику резерпина и тиазидных диуретиков в конце пятидесятих годов прошлого века цели и задачи лечения артериальной гипертензии (АГ) значительно и расширились и уточнились.

Примерно с середины 80-х годов достижение устойчивой нормотензии с помощью фармакологической терапии не являются самоцелью. Современная гипотензивная терапия должна удовлетворять строгим международным стандартам:

- иметь выраженный, но постепенный гипотензивный эффект;
- обладать минимумом побочных явлений и осложнений;
- не вызывать неблагоприятных метаболических изменений в организме, связанных с их применением;
- позволять пациенту вести активный образ жизни, нередко выше по качеству, чем до лечения;

— желательно, чтобы такое лечение сопровождалось обратным развитием гипертрофии миокарда и оказывало нефропротекторный эффект. Значительное место отводится мероприятиям и методам нефармакологической терапии АГ как самостоятельным видам лечения, так и в комбинации с лекарственной терапией.

Особое место в лечении гипертензии, в историческом аспекте, по частоте применения в кардиологической клинике, а также по эффективности их применения занимают диуретики различных групп. Дать сравнительный анализ применения этих препаратов при гипертензии, произвести критическую оценку их эффективности и отрицательных моментов их применения, в том числе и тактических, является целью данной работы.

Методические подходы к назначению тиазидных (ТД) и тиазидоподобных (ТПД) диуретиков при лечении больных АГ

Проф. В.Ю. Мареев во второй половине 2004 года на страницах «Журнала сердечная недостаточность» пишет, вступая в дискуссию с известным российским исследователем проблемы проф. А.А. Некрасовой [2]:

«В последние полтора года вспыхнула дискуссия о месте разных классов антигипертензивных препаратов в борьбе с осложнениями АГ. В центре конфликта — дискуссия о месте тиазидных диуретиков и даже их возможном противопоставлении ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Грубо говоря, кардиологический мир разделился на два лагеря:

— сторонники широкого применения диуретиков, в качестве средств «первой линии» в лечении АГ;

— противники широкого использования диуретиков, особенно в качестве монотерапии.

Наверняка истина лежит посередине и не отдавать должное способности тиазидных диуретиков снижать риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений АГ, равно как и забывать о свойственных им побочных реакциях, одинаково неправильно» [1].

Основные вехи истории применения диуретиков при лечении АГ

Первоначальный период применения диуретиков для лечения АГ

Существенная эффективность, но плохая переносимость больными строгой низкосолевой диеты стимулировали проведение исследовательских работ в которых были открыты диуретики: с 1940 года увлечение строгой низконатриевой диетой ослабло, кратковременно применялись ртутные диуретики, наконец с 1957 года в США медики начали применять хлортиазид, а затем гидрохлортиазид Hollander W, Wilkins RW.; Wilkins RW.; Freis ED et al. [3-5].

С 1960 года в клинической практике начал применяться сульфонамидный препарат хлорталидон, известный советским и российским врачам и пациентам как гигротон (Швейцария), а позже как отечественный препарат оксодолин. Примерно в это же время появились калий-сберегающие препараты — спиронолактон (1960 г.), триамтерен (1961 г.), амилорид и позже — комбинация триамтерена с гидрохлортиазидом — препарат триампур, и комбинация амилорида с тиазидным диуретиком — модуретик.

Появление тиазидов в клинической практике в 1957 году и обнаружение у них выраженной гипотензивной активности явилось основанием для разработки и внедрения в практику так называемой «шаговой» («stepped-care») терапии гипертонии, основой которой было обязательное назначение тиазида. При недостаточной его гипотензивной эффек-

тивности рекомендовалось включение в комплексную терапию других препаратов — наиболее часто им был резерпин, который применялся в США с 1952 года, и гидралазин (с 1951 года), реже — гуанетидин (с 1959 года), а позже и другие препараты: метилдофа (1963 г.), клонидин (1966), затем пропранолол, бета-блокаторы более поздних поколений, альфа-блокаторы, препараты группы иАПФ [6,7].

Такой подход позволил значительно снизить эффективные дозировки гипотензивных препаратов, например, резерпина — на 50-70% и значительно уменьшить частоту побочных эффектов от его применения. Эта методика гипотензивной терапии позволила, по данным ряда исследований, значительно уменьшить частоту развития инсультов у больных АГ [6,7].

В проведенных работах была показана возможность снижения дозировок диуретиков при лечении АГ за счет их комбинированного применения с гипотензивными препаратами других групп. По результатам этих работ были разработаны рекомендации по использованию гидрохлортиазидов и хлорталидона в низких среднесуточных дозировках, (примерно 25 мг), с гипотензивной целью [8-11].

В последующих исследованиях было установлено, что гипотензивное действие диуретиков и величина их эффективных дозировок при лечении АГ зависят от величины потребления больным натрия: чем ниже уровень пищевого потребления натрия, тем выше гипотензивная эффективность диуретиков, однако не ясным оставался вопрос об оптимальном уровне потребления натрия при лечении диуретиками [12-13].

В последующих работах было установлено, что не монотерапия, а многокомпонентная комбинированная терапия АГ низкими дозами гипотензивных препаратов является более эффективной при лечении АГ средней и тяжелой степени [14-15], и даже была провозглашена «Новая эра» в лечении АГ низкодозовыми комбинациями [14]. В результате окончательно ушли в историю описания применения монотерапии в лечении АГ индоталом до предела терапевтической дозы, например в дозировках до 800 (!) мг/сутки.

Сторонников и пропагандистов многокомпонентной низкодозовой терапии АГ, какими являлись и авторы данной работы, рекомендовавших этот принцип вместо монотерапии большими дозами гипотензивных препаратов, с середины 90-х годов медицинские издания г.Москвы перестали обвинять в пропаганде полипрагмазии.

В 1977 году Объединенный национальный комитет по выявлению, оценке и лечению повышенного АД (США) рекомендовал использовать тиазидные диуретики на первой ступени лечения артериальной

гипертонии. Длительное время диуретики рекомендовались Комитетом экспертов ВОЗ одними из основных препаратов первой ступени наряду с бета-блокаторами на начальных стадиях заболевания и только в последние годы этот тезис стал пересматриваться.

Год спустя (1978) комитет экспертов ВОЗ по артериальной гипертонии в числе средств первого ряда помимо диуретиков рекомендовал применение бета-адреноблокаторов.

Не всех врачей и исследователей проблемы мог удовлетворить такой однозначный подход к назначению диуретиков практически всем больным АГ. Для уточнения вопроса были проведены исследования, целью которых явилась выработка индивидуальных показаний и дифференцированных подходов к назначению диуретиков при АГ.

В результате были выработаны показания к назначению диуретиков, исходя из некоторых особенностей гормональной регуляции при АГ, в частности по оценке уровня активности ренина плазмы крови (АРП). Принцип был предложен Н.Р. Brunner et al. [16] и обоснован в работах J.H. Laragh [17,18]. Основанием для такого подхода к гипотензивной терапии при АГ явились доказательства существования тесной взаимосвязи между активностью ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатико-адреналовой (САС) систем и участия РАС в поддержании водно-электролитного обмена. На таком основании Дж. Лара и Дж. Сили [19], исходя из представлений об аналитической вазоконстрикторно-объемной модели АГ, сочли возможным рекомендовать применение бета-адреноблокаторов у больных с исходно повышенным рениновым индексом, больным с низкорениновой АГ, напротив, предлагались диуретические препараты [20, 21].

Отечественные исследования по этому вопросу подтвердили возможность использования показателя АРП в качестве критерия назначения гипотензивных препаратов различного механизма действия [22, 23]. В работах цитируемых авторов было показано, что у больных с низкой АРП диуретики наиболее эффективно снижали АД, напротив, их гипотензивный эффект был небольшим при высокой АРП [24-26].

Однако не все авторы получили сходные результаты и разделяли эту точку зрения. Так Baer L. et al. сообщили [27], что при лечении АГ с высокой АРП диуретики могут действовать парадоксально, повышая АД, как и бета-адреноблокаторы у больных с реноваскулярной гипертензией. Назначение диуретиков больным АГ не всегда приводило к выраженному гипотензивному эффекту, даже у больных с низкой АРП [28, 29].

В связи с этим, продолжился поиск других, более надежных, критериев для назначения диуретиков

больным с АГ. Так, в нашей стране авторы из ВКНЦ АМН СССР разработали и обосновали возможность применения пробы с фуросемидом у больных гипертонической болезнью (ГБ) для назначения терапии тиазидными диуретиками [30,31]. Целесообразность использования диуретиков определялась по результатам 3-х дневного назначения фуросемида по 120 мг в день. Е.Г. Дьяконова и А.П. Юренев отметили, что у больных с выраженным снижением АД после 3-х дневной пробы с фуросемидом последующая терапия тиазидными диуретиками приводила к нормализации АД в 83% случаев [30].

В том же учреждении А.А. Некрасовой и соавт. в 1983 году была сделана попытка разработать дифференцированный принцип выбора диуретической терапии, позволяющей выделить больных АГ, которые чувствительны к этому виду лечения [32]. Это позволяло авторам достигать целевого снижения уровня АД меньшими дозами диуретика. По разработанным клиническим тестам авторы провели разделение всех больных на три группы: с хорошей — 23%, средней — 40% и плохой — 37%, чувствительностью. При хорошей чувствительности проводилась монотерапия гипотиазидом, при этом поддерживающие дозы составляли в среднем 25-37 мг. Авторы пришли к выводу, что больные с хорошей чувствительностью к диуретикам имели объем-зависимую форму АГ, и диуретики могли играть в их лечении ведущую роль. Больным со средней чувствительностью было, по их мнению, показано лишь периодическое присоединение диуретиков к проводимой гипотензивной терапии [32].

В то же время в работе А.А. Некрасова указывает, что в американской школе клиницистов сложилась другая точка зрения по отношению к диуретической терапии. Тиазидные диуретики и хлорталидон являются первой ступенью лечения АГ, при монотерапии суточная доза препарата не ограничивается. При неэффективности диуретической терапии исследователи переходят на следующие ступени лечения с последовательным присоединением к диуретикам бета-адреноблокаторов, затем других гипотензивных препаратов по схеме. Следовательно, тиазидные диуретики получали больные не только в больших дозах, но они давались и той группе больных, которые не были чувствительны к диуретикам [2].

В середине 80-х годов в список средств первого ряда гипотензивной терапии при АГ в ряде международных документов было предложено включить препараты ИАПФ и антагонисты кальция.

Известный российский исследователь проблемы профилактики и лечения артериальной гипертонии профессор А.Н. Бритов по этому поводу писал: «Все современные рекомендации основаны на том, что

многочисленные, многолетние исследования, относящиеся в основном к 80-м годам прошлого столетия, доказали эффективность диуретиков и бета-адреноблокаторов относительно заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у молодых и пожилых больных. В последние годы наметилась тенденция на первой медикаментозной ступени использовать препараты других групп: иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов клеточных мембран, блокаторы рецепторов к ангиотензину-1 (АІ), агонисты имидазолиновых рецепторов. Наметился отказ от устоявшегося положительного мнения об эффективности ряда лекарственных препаратов. Это касается бета-адреноблокаторов, которые, возможно, увеличивают частоту конечных точек, в том числе смертельных.» [33].

Можно согласиться с А.Н.Бритовым, что в последнее время происходит пересмотр подходов к выбору терапии артериальной гипертензии, особенно на начальном этапе лечения, однако, фактически такой пересмотр мог быть документально оформлен уже в 1993 году, когда были подведены итоги многолетнего лечения АГ с обязательным назначением ТД и ТПД в ряде стран мира.

В 1993 году в 5 отчете Объединенного национального Комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США гипотензивными средствами первого ряда были названы уже препараты 6 групп: тиазидные диуретики; бета-адреноблокаторы; антагонисты кальция; ингибиторы АПФ; альфа-адреноблокаторы; альфа, бета-адреноблокаторы [34]. Этот принцип был подтвержден и закреплён в документах в 2003 году [35].

Неоднозначные подходы к оценке роли диуретиков в лечении артериальной гипертензии на современном этапе.

Приводим выдержки из современных Европейских рекомендаций по выбору антигипертензивного препарата («Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003 »)[35].

- Основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД.

- Есть также доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных и могут различаться в некоторых эффектах.

- Препараты различных классов различаются по побочным эффектам, особенно у конкретного больного.

- Все основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и блокаторы рецепторов к

ангиотензину І) — подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии.

- Важность определения препаратов первой линии терапии несколько уменьшается за счет необходимости использования комбинации двух и более препаратов для достижения целевых значения АД.

- Внутри всего арсенала лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы:

- предшествующий опыт пациента в отношении конкретных лекарственных средств;

- стоимость препаратов;

- профиль факторов сердечно-сосудистого риска, наличие поражений органов-мишеней или клинически значимых болезней сердца и сосудов, почеч или сахарного диабета;

- предпочтение больного [35].

Особенности клинических подходов к назначению гипотензивных препаратов разных групп даны в таблице.

И в настоящее время для лечения гипертензии у больных со средне-тяжелыми и тяжелыми ее формами, диуретические препараты являются одной из основных компонент комплексной терапии, назначаемыми в сочетании с препаратами иАПФ, бета-адреноблокаторами, антиадренергическими препаратами центрального механизма действия и вазодилататорами.

Анализируя историческую трансформацию представлений о целесообразности применения с гипотензивной целью диуретической терапии, можно отметить, что в настоящее время такой принцип как: «Медикаментозное лечение АГ следует обязательно начинать с диуретиков и/или бета-адреноблокаторов», провозглашенный экспертами ВОЗ в конце 70-х — начале 80-х годов прошлого столетия, был оставлен большинством специалистов по данному вопросу.

Поэтому особый интерес имеют современные научные работы из крупных клиник мира, в которых обосновывается возможность и эффективность монотерапии АГ диуретическими препаратами. В качестве одной из таких работ мы можем процитировать исследование, выполненное в Российском научно-производственном кардиологическом комплексе МЗ РФ и опубликованное в 2005 году, в котором приводятся данные о монотерапии оксодолином АГ [41]. Методика назначения оксодолина (хлорталидона), изложенная в статье Ю.Н. Беленкова и соавт., заключалась в месячном наблюдении за больными АГ 1-3 степени, которым оксодолин назначался как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Как в случае монотерапии, так и при комбинации с другими антигипертензивными препаратами, рекомен-

довалась следующая схема дозирования оксодолина: ежедневная начальная доза 12,5 (25) мг; если в течение 2 недель целевой уровень АД не был достигнут, доза повышалась до 25 (50) мг. Выбор других комбинируемых антигипертензивных препаратов оставался за лечащим врачом. Доза оксодолина — 12,5 мг или 25 мг в день — использовалась примерно с одинаковой частотой у 40-50% больных каждая; 50 мг препарата потребовалось единичным пациентам. Через 1 месяц терапию с применением оксодолина было решено продолжить у 92,3% больных; у 7,7% терапия оксодолином была прекращена в связи с ее неэффективностью, из-за побочных эффектов или по другим немедицинским причинам. Целевой уровень АД (ЦАД) менее 140/90 мм рт.ст. спустя 1 месяц после начала терапии был отмечен у 53,1% больных.» [41].

Основания для применения диуретиков в качестве препаратов первой линии при лечении синдрома АГ нашли отражение и в цитированных выше «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003» [35].

О выборе лекарственного препарата для лечения АГ.

В этом документе указывается, что количество рандомизированных клинических исследований, как плацебоконтролируемых, так и посвященных сравнению антигипертензивных препаратов между собой, убедительно подтвердили положения, приводимые в уже опубликованных рекомендациях Европейских обществ [37,38] и ВОЗ/МОАГ [39] о том, что основная выгода в лечении АГ связана с собственно снижением АД и практически не зависит от используемого препарата [39].

Таким образом, можно заключить, что все основные классы гипотензивных препаратов (диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II), подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии [35, 37-39]. Однако есть также клинические доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении некоторых особых групп больных [35].

Например, тиазидные диуретики как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами могут оказаться более эффективными в отношении профилактики сердечной недостаточности;

— иАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II способны замедлить прогрессирование диабетической нефропатии и нефропатии другой этиологии;

— антагонисты кальция имеют преимущества перед диуретиками или бета-блокаторами в способ-

ности замедлить проявления атеросклероза сонных артерий;

— иАПФ в этом отношении более эффективны, чем диуретики.

Наконец, препараты различных классов отличаются по побочным эффектам, особенно у конкретного больного, в связи с чем предпочтение пациента является основой хорошей приверженности к лечению и его успеха [35].

«В целом внимание, уделяемое препаратам первого выбора, представляется несколько избыточным, поскольку для достижения целевых значений АД, особенно у больных с высокими начальными цифрами АД, поражением органов — мишеней и с ассоциированными состояниями, как правило, требуется комбинация двух препаратов и более» [35].

Внутри группы сходных по эффекту действия лекарственных препаратов на выбор конкретного лечения могут оказывать влияние многие факторы [35].

1. Предшествующий опыт пациента, позитивный или негативный, в отношении конкретных лекарственных средств.

2. Стоимость препарата как для больного, так и для системы обеспечения, хотя соображения стоимости не должны идти в разрез с эффективностью и переносимостью лечения

3. Индивидуальный профиль факторов сердечно-сосудистого риска.

4. Наличие поражений органов-мишеней, клинически значимых болезней сердца, сосудов, почек или сахарного диабета.

5. Наличие других заболеваний, которые могут либо способствовать, либо ограничивать назначение той или иной группы препаратов.

6. Возможные взаимодействия с препаратами, используемыми по другим показаниям. При назначении лечения следует учитывать все эти факторы, так же, как и предпочтения пациента.

Другие источники временного периода 2002-2003 гг., характеризующие тактику применения диуретических средств в лечении АГ.

В исследовании ALLHAT 2002 г. [39] и в Седьмом отчете Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления, США 2003 г. (JNS-7)» [40], в котором прослеживается влияние результатов и выводов исследования ALLHAT, фактически содержатся положения, призывающие к более широкому применению диуретиков при лечении АГ.

По выводам и рекомендациям ALLHAT и JNS-7 среди известных российских исследователей, занимающихся лечением АГ, на страницах периодической печати возникла оживленная дискуссия.

Положения цитируемых исследований с рекомендациями по широкому применению диуретиков для лечения больных АГ, в России поддержали академик РАМН Ю.Н. Беленков, проф. Ф.Т. Агеев и В.Ю.Мареев [1,41,42]. Авторы обосновывают необходимость более широкого применения ТД и ТПД для лечения больных АГ в России.

Мы условно разделили концепции, содержащиеся в публикациях этих авторов, на три наиболее значимых, с нашей точки зрения, «положения».

Положение 1.

«По данным последнего российского эпидемиологического исследования ЭПОХА АГ, эффективное снижение АД до целевого уровня в среднем в популяции осуществляется всего лишь у 5,6% мужчин и 8,3% женщин, страдающих гипертонией, тогда как в США частота достижения целевого АД в популяции больных АГ составляет 34%, что в 4-7 раз выше. Это может быть связано, наряду с причинами социально-экономического характера, с характером проводимой у больных АГ терапии, и в первую очередь это касается частоты использования самых доступных и дешевых антигипертензивных препаратов — тиазидных и тиазидоподобных диуретиков[41].

Положение 2.

В США и развитых европейских странах ТД и ТПД диуретики являются основой медикаментозной коррекции АД у 30-35% больных АГ любой степени тяжести, достигая 60-80% -ной частоты использования при лечении пожилых и больных с изолированной систолической АГ [41].

Положение 3.

А.Проф. В.Ю. Мареев пишет: «Тиазидные диуретики должны применяться у большинства больных с неосложненной АГ в виде монотерапии или в сочетании с другими классами антигипертензивных средств»[1].

Б. При разных осложнениях АГ в качестве средств первой линии могут использоваться также иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы адренорецепторов(БАБ) или блокаторы медленных кальциевых каналов(БМКК).

Эти предложения мало отличаются от европейских рекомендаций 2003 года, в которых все пять классов гипотензивных препаратов(те же, что и в JNS-7) выделяются как основные, но первыми в списке все же стоят тиазидные диуретики[41].Далее: «Если уже рассматривать применение малых доз тиазидных диуретиков на фоне иАПФ, нивелирующих возможные побочные реакции первых, то реальных аргументов против максимально широкого использования мочегонных (особенно оксодолина!) в комплексной терапии АГ найти не удастся» [1].

В.«...Неназначение диуретиков в России стало нормой, и об их побочных явлениях (истинных и мнимых) знают все врачи, а о пользе их применения — лишь узкий круг специалистов—кардиологов» [1].

По мнению других известных российских специалистов по диагностике и лечению артериальной гипертонии, проф. Е.В.Шляхто и А.О.Конради [43]: «Рекомендованная в JNS-7[6] тактика медикаментозной терапии является, по нашему мнению, не очень гибкой и слишком подвержена влиянию результатов исследования ALLHAT 2002, которое уже в 2003 году в той же американской прессе было названо “экономической игрой с правдой”.

«В действительности, при сохранении всей степени уважения к диуретикам сегодня нет данных об их существенном превосходстве над другими классами антигипертензивных препаратов, а введение в основу рекомендаций принципа стоимости лечения как ведущего, по сути является отходом от экспертной научной оценки реальной ситуации. Накапливается все больше данных о степени риска развития сахарного диабета (СД) при приеме диуретиков. Большое число побочных действий и неизученные отдаленные последствия негативных метаболических эффектов не позволяют отдать предпочтение этой группе препаратов для молодых пациентов, ожидаемая продолжительность терапии которыми составляет десятки лет. Кроме того, позиция назначения одного класса препаратов всем пациентам предполагает теоретическое признание того, что у всех больных АГ имеется единый ведущий механизм повышения АД, что является, по меньшей мере, странным подходом в начале XXI века...»[43].

Проф. А.А.Некрасова, дискутируя с проф.В.Ю. Мареевым, пишет:

«Диуретики используются в медицинской практике с 1956-1960-х годов.В отношении петлевых диуретиков (фуросемид, лазикс и др.) имеются ясные представления, когда и как их использовать в лечении АГ, а именно — при осложненном ее течении. Однако в отношении гипотиазида (ГД) и тиазидоподобного диуретика хлорталидона (ХТ) такого единого мнения нет» [1].Далее: «После опубликования ряда результатов многоцентровых исследований, и особенно последнего исследования ALLHAT, в нашей стране стали широко использовать в качестве гипотензивных средств диуретики среди больных АГ, имеющих различные факторы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям(ССЗ)» [2].

Авторы этой работы, много лет занимавшиеся изучением водно-электролитного обмена и его коррекции при различных болезнях системы кровообращения (В.И.Харченко, Е.М.Евсиков), также решили высказать свою точку зрения по данному вопросу [44-47]. Мы считаем, что «эпоха» широкого

Таблица

Показания и противопоказания для назначения основных классов антигипертензивных препаратов [35]

Класс	Состояния, требующие применения	Противопоказания	
		Абсолютные	Возможные
Диуретики (тиазидовые)	Хроническая сердечная недостаточность Пожилые пациенты Изолированная систолическая гипертензия Больные африканского происхождения Почечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность Хроническая сердечная недостаточность После инфаркта миокарда	Подагра	Беременность
Диуретики (петлевые)			
Диуретики (антагонисты альдостерона)		Почечная недостаточность гиперкалиемия	
Бета-блокаторы	Стенокардия После инфаркта миокарда Хроническая сердечная недостаточность (постепенное повышение дозы) Беременность Тахикардии	Бронхиальная астма Хроническая обструктивная болезнь легких AV-блокада 2-3-й степени Нарушение толерантности к глюкозе	Болезни периферических артерий Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Пожилые пациенты Изолированная систолическая АГ Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Болезни периферического артерий Беременность		Тахикардии Застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярные тахикардии	AV-блокада 2-3-й степени Застойная сердечная недостаточность	
Антагонисты рецепторов к ангиотензину-2 (блокаторы AT1 рецепторов)	Нефропатия при сахарном диабете 2 типа Диабетическая микроальбуминурия Протеинурия Гипертрофия левого желудочка Кашель при иАПФ	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гиперплазия предстательной железы Гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

применения диуретиков при лечении АГ уже имела место с середины 50-х годов до начала 90-х годов XX века. На основании приведенных данных по истории применения диуретиков при АГ, собственного научного и клинического опыта, Европейских рекомендаций по лечению АГ [35], мы считаем, что рекомендации, которые содержатся в исследовании ALLHAT и JNS-7, призывающие врачей к ежедневному, многомесячному назначению диуретиков каждому больному, препаратов, обладающих выраженным калийурезом и рядом других побочных

эффектов, являются приглашением вернуться к тактике лечения АГ 30-летней давности. Мы также согласны, что приводимые в ALLHAT и JNS-7 рекомендации по крайне широкому применению диуретиков при лечении АГ являются «экономической игрой с правдой» [43] и могут иметь в основе интересы компаний, выпускающих диуретики и/или торгующих ими.

Приводим наши комментарии по поводу данных, содержащихся в «Положениях 1-3» [1,41,42].

Положение 1.

Считаем, что гораздо большие успехи в ЭРС по достижению целевого АД при лечении больных АГ скорее связаны с тем фактом, что в России, по данным В.Р.Вебера и А.Н.Бритова, 37,1% мужчин знает о наличии у них АГ, около 21,6% из них лечатся и только 5,7% лечатся эффективно. Среди женщин 58,9% знают о наличии у них АГ; 45,7 — лечатся, из них только 17,5% лечатся эффективно [48].

Приводим данные А.Н.Бритова и соавт. о распространенности АГ среди населения Московской области, осведомленности больных о заболевании, об охвате их антигипертензивным лечением и его эффективности в процентах[33].

Согласно строгим критериям АГ (АД > 160/95 мм рт. ст. или лечение последние 2 недели), распространенность АГ у мужчин составила 15,7%; осведомленность — 94,4%; охват лечением — 60,2%; эффективность лечения — 20,1%. У женщин аналогичные показатели составили 32,1%; 98,6%; 77,2%; 29,1% соответственно[33].

Согласно определению АГ по расширенным критериям (АД > 140/90 мм рт. ст. или лечение последние 2 недели), распространенность АГ у мужчин составила 30,3%; осведомленность — 86,3%; охват лечением — 31,2%; эффективность лечения — 3,5%. У женщин аналогичные показатели составили 40,5%; 99,7%; 61,2%; 6,7%, соответственно[33].

По данным мониторинга (система динамического контроля эпидемиологической ситуации в стране по АГ) распространенность АГ в России составляет 39,7%, при этом информированность населения об АГ составляет 76,6%, количество больных АГ, находящихся на лечении — 59,5% [49].

По данным проф. А.М.Калининой [49], наиболее эффективной формой профилактической работы с больными АГ являются школы здоровья. Благодаря обучению в школе, на территории Московской области в 3 раза сократилось число вызовов скорой медицинской помощи к больным; число больных, принимающих гипотензивные лекарственные препараты «старого поколения», сократилось с 82,3 до 10,7%; повысилась ежедневная физическая активность больных с 22 до 81%; улучшился контроль АД — с 24% до обучения до 63% после обучения в школе. Затраты на снижение и достижение целевого уровня АД у больных, прошедших обучение в школе и получавших различные виды медицинской помощи, с позиций медицинской эффективности ниже в 14,2 раза, социальной эффективности — в 24,2 раза, экономической эффективности — в 21,3 раза, чем в группе больных, не прошедших обучение[49].

Из приведенных данных видно, что до внедрения школ здоровья для больных АГ, а их еще очень немного в стране, доля больных АГ, принимающих

гипотензивные лекарственные препараты «старого поколения», составляла 82,3%. Следовательно, там, где школ здоровья еще нет, лечение морально устаревшими гипотензивными препаратами остается на том же высоком уровне.

Более низкая информированность населения о наличии АГ, более низкая приверженность к лечению, небольшой удельный вес тех, кто имеет возможность лечиться с помощью современных дорогостоящих гипотензивных препаратов, в отличие от населения экономически развитых стран (ЭРС), возможные причины того, что даже в Москве и в Санкт-Петербурге пациенты еще широко принимают устаревшие гипотензивные препараты типа адельфана и клофелина.

Большое значение имеет слабая оснащенность российской кардиологической службы, а общая численность кардиологов в стране составляет всего 10 тыс. человек (1,46% от общей врачебной численности). Врачи-кардиологи сконцентрированы, в основном, в крупных городах, их гораздо меньше в малых городах. Например, не во всех районных центрах есть врачи-кардиологи, и их совсем нет в сельской местности [50].

Положение 2.

Мы разделяем точку зрения таких специалистов, как проф. Е.В. Шляхто и А.О. Конради, предположивших, что «В связи с высокой распространенностью АГ в США среди представителей черной расы, столь широкое использование диуретиков представляется более оправданным, чем в европейской и российской популяциях...»[43], а также согласны с мнением такого глубокого исследователя проблемы, как проф. А.А. Некрасова, высказывающей сомнения: «Правомерно ли так, без критического анализа, переносить результаты исследований, полученных на контингенте больных АГ, различающихся по расовому составу, питанию, условиям жизни? Например, негроидная раса, являющаяся чувствительной по особенностям патогенеза к диуретикам, у нас отсутствует, да и диуретики (гипотиазид, триампур) у нас являются не такими дешевыми препаратами, как в Америке, а хлорталидон в аптеках вообще отсутствует. Целесообразно четко сформулировать показания и противопоказания по лечению ТД в нашей стране»[2]. Особенности применения диуретиков при лечении АГ в России, в отличие от экономически развитых стран мы посвятим отдельное сообщение.

Положение 3.

Мы утверждаем, что назначение диуретиков в России не является неоправданно редким, оно соответствует клинической целесообразности.

По мнению проф. В.Ю. Мареева: «...Неназначение диуретиков в России стало нормой, и об их побочных явлениях (истинных и мнимых знают все врачи, а о пользе их применения — лишь узкий круг специалистов —кардиологов» [1]. С этим тезисом трудно согласиться. Российские врачи хорошо знакомы с гипотензивным эффектом диуретиков и широко их применяют при лечении АГ.

Иллюстрируем этот тезис следующей информацией. По инициативе Российского общества клинических исследователей было организовано фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР, проведенное в Москве (РГМУ) и в Санкт-Петербурге (СПГМУ им. И.П.Павлова) в 2001 г. По данным этого исследования, основу назначений больным АГ составили 4 класса препаратов. Доля иАПФ составила 32%; бета-блокаторов — 27%; диуретиков — 22%; антагонистов кальция — 15% [51-52].

Как видим, третье место в структуре используемых ГП, по данным опроса врачей и пациентов, занимал класс диуретиков. В анкету врачей были включены только 2 препарата — гипотиазид и индапамид, в отношении которых приверженность врачей была примерно одинаковой (54 и 46% соответственно). Еще 4,2%, по данным опроса врачей, занимают комбинированные препараты, в состав которых входят диуретики. По данным опроса больных, класс диуретиков был представлен 6 препаратами, при этом удельный вес 2-х препаратов — индапамида и гипотиазида составил 87% от всех назначаемых диуретиков [51-52]. Больные в исследовании использовали 4 торговых наименования индапамида, среди которых 50% составлял дженерик индап и 36% — оригинальный препарат арифон. В группу диуретических средств, используемых пациентами с АГ, оказались включены такие препараты, как фуросемид, верошпирон, триампур и диакарб, которые не относятся к рекомендуемым при лечении АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности (14,5% опрошенных пациентов с АГ указали на имеющуюся сердечную недостаточность) [51-52].

Таким образом, доля диуретиков среди всех гипотензивных препаратов в России не так уж и мала и составляет в столичных городах 22% против 29% в США (в провинции, особенно в сельской местности, вероятно, эта доля меньше).

Мы также уделили внимание выработке показаний к назначению диуретиков при лечении АГ и тактике их коррекции. В результате комплексного исследования водно-электролитного обмена с помощью радионуклидов, исследования гормональной регуляции и центральной гемодинамики у больных с разными стадиями и тяжестью АГ, мы установили, что задержка натрия (а это основное по-

казание к назначению диуретиков), в том числе и «скрытая», клинически себя не проявляющая в организме больных гипертонической болезнью, зависит от стадии и давности заболевания, его тяжести, характера течения гипертонии (лабильное или стабильное).

Течение лабильной гипертонии (пограничная гипертония, I стадия заболевания) характеризуется сниженным или нормальным содержанием натрия, увеличение его содержания в организме больных ГБ происходит медленно, по мере увеличения длительности заболевания. Стабильное течение гипертонии (II-III стадии ГБ) характеризуется увеличенным содержанием натрия в организме и прогрессирующей его задержкой по мере увеличения продолжительности заболевания. При стабильном течении ГБ у женщин скорость включения радионуклида ^{22}Na в ткани таза и нижних конечностей выше и длительность биологического полувыведения изотопа из этих областей организма продолжительнее, чем у мужчин со стабильным течением заболевания, что указывает на более выраженную способность этих тканей у женщин задерживать натрий.

Задержка натрия в организме мужчин, больных гипертонической болезнью, происходит преимущественно во внеклеточной, а у женщин, больных АГ, в остаточной фракции общего обменного натрия.

Основываясь на результатах этих исследований, нами были изданы методические рекомендации: «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях», 1987 г. [53] и «Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни», 1986 г. [54].

Диуретик, как и любой другой препарат, имеет свои показания и противопоказания к применению. Как и любой другой препарат, его нельзя назначать всем больным АГ «поголовно», по «уставу», как это было рекомендовано ВОЗовскими экспертами в конце 70-х годов. В настоящее время эта тактика оставлена большинством специалистов по лечению АГ.

Коррекция водно-электролитных нарушений при АГ показана больным с задержкой натрия в организме: это больные со стабильным течением АГ, с высоким ДАД (особенно 110 мм рт. ст. и выше), при гипокINETическом варианте центральной гемодинамики, при низкой АРП и низкой экскреции катехоламинов с мочой, при кризовом течении АГ у женщин (часто развивается натрий-объем-зависимый тип АГ) [53,54].

Применение диуретиков особенно показано, и без них фактически невозможно обойтись при ле-

чении тяжелой, резистентной АГ (ДАД 120-130 мм рт. ст. и выше). Мы имеем опыт лечения таких больных с помощью многокомпонентной терапии, включающей диуретики. Таким больным диуретики назначаются в комбинации с 3-4 гипотензивными препаратами разного механизма действия практически ежедневно в течение нескольких дней (при этом желательно жестко контролировать уровень калия, мочевой кислоты, глюкозы и остаточного азота в крови), так как без этого невозможно добиться приемлемого снижения уровня АД. Связанные с таким применением диуретика возможные метаболические нарушения уходят на второй план, так как у таких тяжелых больных очень велик риск развития опасных для жизни осложнений: инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений зрения [55,56].

Мы считаем, что назначение диуретиков нецелесообразно такой части больных АГ, у которых нет задержки натрия в организме, а назначение им диуретиков приведет лишь к нежелательной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем организма, как это чаще всего имеет место у больных, недавно имеющих признаки АГ, с гиперкинетическим вариантом центральной гемодинамики, с лабильным течением АГ, с высокой АРП, с высоким уровнем экскреции катехоламинов с мочой, с клиническими признаками гиперсимпатикотонии.

Наша позиция в этом вопросе созвучна с выводами проф. А.А.Некрасовой, что при наличии показаний, «тиазидовые диуретики могут присоединяться к проводимой гипотензивной терапии короткими курсами для усиления гипотензивного эффекта...» [2].

В дискуссии на страницах кардиологической периодики проф. А.А.Некрасова [2], не разделяя точку зрения проф.В.Ю Мареева [1], утверждает следующее: «Мы полагаем, что диуретическая гипотензивная терапия показана больным АГ, у которых гиперволемия, задержка натрия в организме играют ведущую роль в механизмах развития гипертензии. Чтобы выделить таких больных, необходимо разработать и ввести в практику клинические, биохимические и инструментальные маркеры»[2].

Проф. Ю.А. Карпов так обосновывает показания к назначению диуретиков больным АГ в пожилом возрасте : « Особенности развития АГ в молодом и пожилом возрасте оказывают влияние на выбор лекарственной терапии. Так, у молодых людей АГ возникает на фоне повышенного сердечного выброса, гиперкинетического состояния кровообращения, у пожилых — увеличенного периферического сосудистого сопротивления, поэтому молодые пациенты более чувствительны к бета-адреноблокаторам, а

пожилые — к вазодилататорам. В пожилом возрасте чаще имеется объем-зависимая АГ с низким уровнем ренина, а в молодом — с нормальной или высокой активностью ренина плазмы. Исходя из этого, можно предполагать, что пожилые больные с АГ будут лучше реагировать на диуретики и антагонисты кальция, а молодые — на бета-адреноблокаторы и иАПФ [57].

В продолжении дискуссии о путях фармакотерапии АГ проф. А.А. Некрасова предупреждает, что: «Контингент пожилых больных крайне разнообразен. У пожилых больных имеются различной степени выраженности возрастные изменения жизненно важных органов, а также сопутствующие заболевания. На фоне лечения диуретиками у пожилых людей могут усиливаться метаболические сдвиги, к которым у них имеется склонность, ухудшаться функция почек из-за снижения почечного кровотока, усиливаться ортостатическая реакция АД из-за атеросклероза аортальной зоны локализации барорецепторов. Для таких больных должна разрабатываться индивидуальная схема лечения»[2].

Среди зарубежных оппонентов, разрабатывающих теоретические основы применения диуретиков в гипотензивной терапии, наиболее близки и созвучны высказывания L.Оrie, который считает, что тиазидные диуретики предпочтительны у пожилых больных, особенно с систолической гипертензией, при необходимости более дешевой терапии, при высоком потреблении поваренной соли, при заболевании почек с задержкой натрия, возможно, у больных с ожирением[58].

По мнению редколлегии журнала «Клиническая фармакология и терапия», предпочтение диуретикам следует отдать при назначении женщинам среднего возраста с избыточной массой тела и отеками и пожилым людям [59].

Мы считаем, что показания к лечению диуретиками в России у пожилых людей должны быть более осторожными, чем в экономически развитых странах, так как пенсионеры у нас в стране получают, в основном, невысокую пенсию, и у них нет достаточных средств на покупку современных гипотензивных препаратов и продуктов, богатых калием, витаминами, микроэлементами, которые выводят диуретики. Это же следует отнести к людям, проживающим ниже прожиточного минимума, больным сахарным диабетом, значительная часть из которых инвалиды.

Следует также учитывать, что в России смертность от болезней системы кровообращения(БСК) в разных возрастных группах в 2,5-3 раза выше, в ЭРС. Во многом это связано с неблагоприятным воздействием на население стрессов, целого комплекса социально-экономических, социально-пси-

хологических и др. факторов риска смертности населения страны [60].

Вышесказанное иллюстрирует отечественная статистика, приводимая в ряде работ академика РАН и РАМН, проф. Е.И.Чазова: «Рост смертности населения в России отмечался в 1989-1994 годах, когда величина ВВП уменьшилась на 50%. Второй пик смертности относится к 1998-1999 годам, когда дефолт привел к разорению миллионов граждан. Вот почему у нас не было сомнений в том, что рост заболеваемости и смертности в связи с болезнями сердца и сосудов связан с психосоциальным фактором, с резким возрастанием психоэмоционального напряжения, стресса и депрессии в обществе. Депрессия в два раза увеличивает смертность среди больных с заболеваниями сердца и сосудов. У больных с депрессией значительно увеличено содержание интерлейкинов 1 и 6, которые могут вызывать повреждение кардиомиоцитов и способствовать изменениям воспалительного характера в стенке сосуда, что, в свою очередь, может вести к формированию атеросклеротических бляшек и переходу их в нестабильное состояние с возможным разрывом и формированием тромба» [61].

Довольно неожиданным было выявление тесной связи социального стресса с изменениями электролитного обмена жителей городских популяций. В условиях хронического стрессового воздействия у определенной части населения развивается, так называемая, «стресс-индуцируемая гипокалиемия» [62-64], которая может быть усилена предварительным назначением диуретиков [62]. Гипокалиемия, в свою очередь, может быть фактором развития злокачественных аритмий, особенно при ишемии миокарда [65,66].

При этом следует учитывать, что значительная часть населения России злоупотребляет алкоголем, нередко суррогатным, так же характерно неполноценное питание и низкий уровень потребления пи-

щевое калия и микроэлементов. Назначение ТД и ТПД при таких состояниях может приводить к опасным для жизни нарушениям ритма.

Эти факторы, несомненно, должны приниматься в расчет при назначении ТД и ТПД больным АГ россиянам.

Таким образом, провозглашенная Mac Mahon в 1984 году «Эра лечения АГ низкодозовой комбинированной терапией» [14], совсем не означает, что она должна быть сведена к примитивной тактике лечения фиксированными комбинациями гипотензивного препарата с тиазидным диуретиком. Такой подход, по нашему мнению, формулирует более интеллектуальную задачу для врача, который управляет уровнем АД у конкретного больного АГ. В данном случае работа врача напоминает работу «настройщика музыкального инструмента», когда он целенаправленно и избирательно воздействует на величину сердечного выброса, на величину ОПСС, на водно-электролитный обмен, на функциональную активность ЦНС и т.д. при наличии объективных показаний. При необходимости врач меняет акценты назначения препаратов, творчески их комбинирует, активно манипулирует дозировками препаратов и, если необходимо, изменяет сам тип гипотензивного средства. В таком контексте тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных дозировок диуретика на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия. Коррекция водно-электролитных нарушений при АГ должна, по возможности, проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений, например, индапамидом; если нет противопоказаний, препаратами калий-сберегающего действия в сочетании с минимальными дозировками ТД или ТПД. При выраженной задержке жидкости в организме больных АГ целесообразно использовать адекватные дозы мощных, оказывающих быстрое действие, петлевых диуретиков.

Литература

1. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертонии и каково место хлорталидона? (дискуссия) // Сердечная недостаточность. — 2005. — том 5, №4. — С.154-158.
2. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертонией (дискуссия) // Сердечная недостаточность. — 2005, том 5, №4. — С. 152-154.
3. Hollander W, Wilkins RW Chlorothiazide: A new type of drug for the treatment of arterial hypertension // Boston Med. Q. — 1957. — №8. — P.69-75.
4. Wilkins RW. New drugs for hypertension with special reference to chlorothiazide // N. Engl. J. Med. — 1957. — V.257. — P.1026-1030.
5. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril). // JAMA 1958; 166:137-140.
6. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.1837-1852.
7. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension Mt. Kisko, NY: Futura Publishing, 1978.
8. Bengtsson C, Johnsson G, Sannerstedt R e.a. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate // Br. Med. J. — 1975; 1:197-199.
9. Korduner I, Kabin I, Hagharth G. Low dose chlorthalidone treatment in previously untreated hypertension // Curr. Ther. Res. — 1981; 29:208-215.
10. Mac Gregor Ga, Bancs RA, Marcandu ND e.a. Lack of effect of beta-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker // Br. Med. J. 1983; 286:1535-1538.
11. Materson BJ, Oster JR, Michael UF. E.a. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension: efficacy of a lower dose // Clin. Pharmacol. Ther. — 1978; 24:192-198.
12. Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L. e.a. Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension // Am. Heart J. — 1973, 85:22-34.
13. Ram CVS, Garret BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in treatment of hypertension: effect of potassium wastage and blood pressure control. // Arch Intern Med. — 1981; 141:1015-1019.
14. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low-dose era. 2nd edition. Mt. Kisko, NY: Futura Publishing, 1984.
15. Pecker MS. Pathophysiologic Effects and Strategies for Long-Term Diuretic Treatment of Hypertension. Chapter 137. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.2143-2167.
16. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer L. E.a. Essential hypertension: Renin and Aldosterone heart attack and stroke // N. Engl. J. Med. 1972, 286, 441-446.
17. Laragh J.H. Vasoconstriction volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. // Am. J. Med., 1973, 55, 261-274.
18. Laragh J.H. The renin axis a fresh concept in hypertension. Modern approaches to the treatment hypertension. Symposium. Moscow, 1975, 21-59.
19. Лара Дж.Х., Сили Дж.Е. Использование ренин-натриевого профиля для диагностики и лечения артериальной гипертонии. В кн.: Артериальная гипертония. Материалы сов.-амер. Симпозиума. Сочи, 1978. М., 1980, с.215-244.
20. Laragh J.H. Modern system for treating high blood pressure on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: a primary role for beta blocking drugs such as propranolol // Am. J. Med. — 1976, 61, 797-810.
21. Laragh J.H. The meaning of plasma renin measurements: renin and sodium volumemediated (low renin) forms of vasoconstriction in experimental and human hypertension and the oedematous of nephrosis and heart failure // J. Hypertens., 1984, 2, Suppl. 1, 141-150.
22. Королюк И.П., Богдан Н.С. Значение радиоиммунного определения активности ренина в плазме крови для дифференцированной терапии гипертонической болезни // Кардиология, 1985, №6, с.33-36.
23. Смоленский В.С., Павлов А.А., Филатова Н.П. и др. Центральная и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью с высокой, нормальной и низкой активностью ренина в плазме крови // Кардиология, 1980, №9, с.14-18.
24. Carey R.M., Douglas J.C. Schweikert J.R. The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity: normalization of blood pressure with spironolacton // Arch. Intern. Med. 1972, 13, 849-854.
25. Douglas J.C., Hollifield J.W, Liddle G.W. Treatment of low renin essential hypertension // J.A.M.A. 1974, 227, 518-521.
26. Vaughan E.L., Laragh J.H., Gavras J. The volume factor in low and normal renin essential hypertension: its treatment and either spironolactone or chlorthalidone // Am. J. Cardiol., 1973, 32, 523-532.
27. Baer L., Parra-Carrillo J.S., Radicevich I.e.a. Detection of renovascular hypertension with angiotensin II blockade // Ann. Intern. Med. — 1977, 86, 257-260.
28. Distler A.N., Keim H.J., Philipp T.N. e.a. Exchangeable sodium plasma volume and the effects of various diuretics in patients with low renin hypertension. In: Research on Steroids. Ed. H. Breuer e.a. New York, Elsevier-North Holland. 1975, 6, 341-347.
29. Tuck M.L., Sowers J., Dornfeld J. et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone levels in obese patients // N. Engl. J. Med. — 1981, 304, 930-933.
30. Дьяконова Е.Г., Юренев А.П. Влияние диуретических средств на центральную и внутрисердечную гемодинамику при гипертонической болезни // Кардиология. — 1982, №3, с.50-53.
31. Некрасова А.А., Мергенбаева Т.К., Функциональное состояние ренин-ангиотензинной системы при лечении гипертонической болезни диуретиками // Кардиология. — 1981, №3, с.19-23.
32. Некрасова А.А., Чернова Н.А., Кузьмина А.Е. и др. Некоторые принципы лечения больных гипертонической болезнью диуретиками // Кардиология. — 1983. — т.23; №12. — С.18-23.
33. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией // Кардиолог. — 2005, №12, с.13-19.
34. Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 5-th report of Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // Arch Intern. Med. — 1993, 153, 154-183.
35. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Европейское общество по артериальной гипертонии. Европейское общество кардиологов, 2003 // Артериальная гипертония. — Том 10, №2 с.65-90. (J Hypertens 2003; 21:1011-53.)
36. Piorala K, De Backer G, Grabam I.e.a. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart. J. — 1994; 15:1300-1331. GL
37. Wood D, De Backer G, Faergeman O e.a. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention // Eur. Heart. J. — 1998; 19:1434-1503. GL.
38. Guidelines Sub-Committee. 1999 WHO-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. — 1999; 17:151-183. GL.
39. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme or calcium channel blocker vs diuretic the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002; V.288; p.2981-2997.
40. 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 JNS 7 report. // JAMA, 2003; V.289; p.2560-2572.

41. Беленков Ю. Н. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. Всероссийская программа пол восстановления навыков применения отечественного тиазидоподобного диуретика препарата оксодолон (хлорталидон) в лечении больных с артериальной гипертензией (Программа «Восток») // Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
42. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования АЛЛХАТ // Сердце. 2003; т.2, №1. с.44-50.
43. Шляхто Е.В., Конради А.О. Анализ "Седьмого отчета Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США" (JNC 7). «Сердце», журнал для практикующих врачей. 2005, том 4, №3(21), с. 154-155.
44. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд...мед.наук. М., 1977.
45. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт...мед.наук. М., 1988.
46. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс. канд...мед.наук. М., 1981.
47. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт...мед. наук. М. 1994.
48. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение артериальной гипертензии. Великий Новгород-Москва, 2002.-244с.
49. Совещание главных кардиологов и терапевтов субъектов РФ (« О повышении эффективности реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», 2005. «Кардиология» (Атмосфера»). Журнал для практикующих врачей. 2005, №2, с.48.
50. Харченко В.И., Вишин М.М., Корякин М.В., и др. Статистические различия уровней смертности от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал.— 2005, № 2, с. 6-18.
51. Леонова М.В. Захаревич Ш.А., Мясоедова Н.В. Фармакоэкономический анализ гипотензивной терапии/ Актуальные вопросы клинической фармакологии: Сб. научных трудов кафедры клинической фармакологии / Под ред. Проф. Ю.Б.Белоусова и проф. М.В. Леоновой.— М.: Реглант, 2004.-с.52-61. — Вып.3.
52. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). Там же 53-73.
53. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. «Использование радионуклидов в диагностике нарушений кинетики, содержания и распределения воды и электролитов в организме при сердечно-сосудистых заболеваниях». М., МЗ РСФСР, 1987.
54. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. «Выбор показаний и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни». М., МЗ РСФСР, 1986.
55. Харченко В.И., Теблов К.И., Дергачева Ю.Г. Многокомпонентная терапия тяжелой артериальной гипертензии в условиях стационара // Сов. Медицина, 1991, №9, с.49-51.
56. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Ошнокова А.А. и др. Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения. // Российский кардиологический журнал. -2005, №4, с.6-18.
57. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии у пожилых: мифический риск и доказанная польза // Клиническая фармакология и терапия, 1995, №4(3), с. 34-36.
58. Opie L. Choosing the correct drugs for the individual hypertensive patient // Drugs, 1992, 44 (suppl.1), 147-
59. «Клиническая фармакология и терапия». От редакции: общие принципы антигипертензивной терапии. 1995, №4(3), с.7-11.
60. Чазов Е.И. Психосоциальные факторы как риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний // Легкое сердце, 2004, №3, с.2-4.
61. Харченко В.И., Вишин М.М., Корякин М.В. и др. Социально-экономические и социально-психологические факторы риска болезней системы кровообращения // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2005, №5 с.14-22.
62. Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL. Prior thiazide diuretic treatment increases adrenaline-induced hypokalemia // Lancet.— 1983; i:1358-1360.
63. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta-receptor stimulation of circulating epinephrine // N. Engl. J. Med.— 1983; 309:1414-1419.
64. Clausen T, Flatman JA. Beta-2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K transport in rat soleus muscle // Br. J. Pharmacol.— 1980; 68:749-755.
65. Nordrehaug JE. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with acute myocardial infarction // Acta. Med. Scand.— 1981; Suppl 647:101-108.
66. Nordrehaug JE, Johannessen KA, Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction // Circulation.— 1985; 71:645-649.