

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

«ГИБКОЕ КОМБИНИРОВАНИЕ» ДИУРЕТИКОВ С УМЕРЕННЫМ ОГРАНИЧЕНИЕМ НАТРИЯ В ДИЕТЕ – АЛЬТЕРНАТИВА ЕЖЕДНЕВНОМУ ПРИЕМУ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Харченко В.И.¹, Евсиков Е.М.¹, Корякин М.В.², Вири́н М.М.³, Червякова Г.А.¹, Онищенко П.И.⁴, Шарапова Г.А.⁴, Харченко Н.В.¹

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

Роль и значение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов и диуретиков при лечении гипертонической болезни

В настоящее время на российском фармакологическом рынке огромное количество фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов с тиазидными диуретиками (ТД) и тиазидоподобными диуретиками (ТПД), которые нередко применяются очень широко для лечения больных гипертонической болезнью (ГБ). Из ТД наиболее широко применяется гидрохлортиазид (ГХТ), из ТПД – хлорталидон (ХТ), он же гигротон (Швейцария), оксодолин (Россия).

Таблицы 1-3 составлены на основе современных отечественных и зарубежных руководств и справочников по клинической фармакологии и по лечению ГБ, а также научных статей и рекламных проспектов фирм, производящих указанные лекарственные формы [1-7].

Число таких фиксированных комбинаций достигло многих десятков и с каждым годом увеличивается. Такие комбинированные препараты применяются для лечения больных с ГБ ежедневно в течение нескольких месяцев.

Вот пример такого подхода [1]: «В исследование были включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ) 11 степени, ранее не получавшие регулярную гипотензивную терапию, в возрасте 19-64 лет (12 мужчин и 13 женщин); длительность заболевания составила от 1 года до 20 лет.

Пациенты с АГ принимали в утренние часы 1 таблетку Энапа – Н (комбинация 10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ). Через 3 месяца лечения пациентам с недостаточным ответом на терапию в вечерние часы добавлялся энап в дозе 10 мг. Суммарная длительность терапии составляла 6 месяцев» [1].

Таким образом, в данной работе в течение полугода диуретик ГХТ далеко не в малой дозе назначался всем больным АГ фактически «поголовно», без учета каких либо показаний, в том числе и больным в возрасте 19 лет и с давностью заболевания до 1 года.

Таков подход и тактика применения диуретиков для лечения АГ в России, которые получают все более широкое распространение, что служит основанием

для споров и дискуссий между представителями разных кардиологических школ и даже среди представителей одной школы (академик Ю.Н.Беленков, профессор В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев, А.А.Некрасова – из РК НПК МЗ РФ) [8-12].

Мы считаем, что тактика применения гипотензивных препаратов в комбинации с диуретиками должна быть упорядочена.

Приводим классификацию и краткую характеристику ТД и ТПД по Д.В.Преображенскому, Б.А.Сидоренко и соавт.[3]:

«В настоящее время класс ТД и ТПД, который по химической структуре разделяется на пять подгрупп, насчитывает более десятка препаратов. Для лечения ГБ наиболее широко используются ГХТ и другие производные бензотиадиазина (хлортиазид, бендрофлюметиазид, трихлорметиазид, циклопентиазид, циклотиазид, политиазид, метиклотиазид), которые известны под общим названием «тиазидные диуретики».

Некоторые гетероциклические соединения – фталимидины (хлорталидон, клорексолон), квиназолины (квинетазон, метолазон), хлорбензамиды (индапамид, клопамид, ксипамид) и бензенесульфонамиды (мефрузид) – имеют такое же место приложения действия на уровне дистальных почечных канальцев, как и тиазидные диуретики, но отличаются от них по химической структуре. Поэтому их обычно называют «тиазидоподобными диуретиками». В России доступны, по существу, два таких препарата – ГХТ и индапамид [3].»

В последних «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейского общества по артериальной гипертензии, Европейского общества кардиологов, 2003 [35], приводятся такие доводы в пользу моно- или комбинированной терапии АГ [7].

Монотерапия против комбинированной терапии

- У большинства, если не у всех, больных с артериальной гипертензией лечение должно назначаться ступенчато и достижение целевого давления достигаться прогрессивно в течение нескольких недель.

Таблица 1

Фиксированные комбинации некоторых гипотензивных препаратов с гидрохлортиазидом

Капозид 25(Россия) каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 25 мг
Капозид 50 (Россия): каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 50 мг
Капозид (Испания): каптоприла 50мг + гидрохлортиазида 25 мг
Ко-ренитек(Швейцария): эналаприла малеата 20мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Энап Н (Словения): эналаприла малеата 10мг + гидрохлортиазида 25 мг
Энап HL (Словения): эналаприла малеата 10мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Фозид 20 (Италия): 20 мг фозиноприла натрия + гидрохлортиазида 12,5 мг
Гизаар (Нидерланды): лозартан калия 50мг + гидрохлортиазида 12,5 мг
Ко-диован (Швейцария): вальсартана 80 мг + гидрохлортиазида 12,5 мг

Таблица 2

Основные «двойные» фиксированные комбинации антигипертензивных средств с диуретиками

Ингибиторы АПФ+ диуретики	Торговое наименование
Беназеприл 5, 10, или 20 мг + гидрохлортиазид 6,25; 12,5 или 25 мг	
Каптоприл (капотен) 25 или 50мг + гидрохлортиазид 15 или 25 мг	Капозид-25 и капозид 50
Эналаприл(Ренитек) 5, 10 или 20мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Ко-ренитек
Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Энап HL
Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг	Энап Н
Периндоприл (престариум) 2мг + индапамид 0,625 мг	Нолипрел
Периндоприл (престариум) 4мг + индапамид 1,25 мг	Нолоипрел-ретард, нолипрел форте, Претеракс
Эналаприл 10мг или 20мг(№15 /30)+индапамид 2,5 мг(№15)	Энзикс, энзикс дуэ, энзикс дуэ форте
Фозиноприл натрия 20 мг (Моноприл) + гидрохлортиазид 25 мг	Фозид-20
Рамиприл (Тритаце)+ гидрохлортиазид 12,5 или 25 м	Тритаце-плюс
Цилазаприл (Инхибейс) + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Инхибейс-плюс
Блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретики	
Лозартан 50 или 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг	Гизаар
Валсартан 80 или 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Ко-диован
Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	
Ирбесартан 150 или 300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг	Ко-апровель, Авалид
Телмисартан 80 мг+ гидрохлортиазид 12,5 мг	Микардис плюс
Бета-адреноблокаторы +диуретики	
Атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг	Тенорик
Пиндолол (вискен) 10 мг +клопамид 5 м г	Вискальдикс
Бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг	Лодоз, Зиак
Метопролол 50 или 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 или 50 мг	Лопрессор
Надолол 40 или 80 мг + бендрофлуметиазид 5мг	Корзоид
Пропроналол 80, 120 или 160 мг + гидрохлортиазид 25 мг	
(замедленного высвобождения)	Индерид
Другие комбинации	
Амилорид 5 мг+ гидрохлортиазид 50 мг	
Клонидин 0,1; 0,2; или 0,3 мг +хлорталидон 15 мг	
Метилдопа 250 или 500 мг + гидрохлортиазид 15; 25; 30 или 50 мг	
Резерпин 0,125 или 0,20 мг + хлорталидон 25 или 50 мг	
Резерпин 0,1 мг + гидрохлортиазид 15 мг + гидралазин 25 мг	
Резерпин 0,125 мг + гидрохлортиазид 25 или 50 мг	
Спиронолактон 25 или 50 мг + гидрохлортиазид 25 или 50 мг	

• Для достижения целевых значений АД большая доля больных требует назначения комбинированной терапии.

• Ориентируясь на исходный уровень АД и на наличие или отсутствие осложнений, имеет смысл начинать лечение с одного препарата или с низкодозовой комбинации двух препаратов.

И у того, и у другого подхода имеются определенные преимущества и недостатки [7].

Как считает И.Е. Чазова, применение препаратов в виде комбинаций должно отвечать следующим условиям:

— препараты должны иметь взаимодополняющее действие;

— должно достигаться улучшение результата при их совместном применении;

— должно быть усиление органопротективных свойств;

— препараты должны иметь близкие фармакодинамические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций [4].

Из «Рекомендаций»: «Доля больных, которые требуют комбинированной терапии, зависит от исходного уровня АД. Монотерапия, вероятнее всего, будет чаще эффективна у больных с 1-й степенью АГ. При этом в исследовании HOT, включавшем больных 2-3 степени АГ, больные оставались на монотерапии лишь в 25-50% случаев в соответствии с целевыми уровнями ДАД [13]. Если монотерапия в низкой дозе недостаточно эффективна, то следующим шагом может быть увеличение дозы (с большей вероятностью появления побочных эффектов), переход на низкодозовую терапию другим препаратом или комбинированная терапия. Если лечение начато с низкодозовой комбинации, то может быть использована более высокодозная комбинация или добавление третьего препарата» [7].

«Очевидным недостатком начала лечения сразу с двух препаратов даже в низких дозах является потенциальное назначение больному «ненужного» средства, но преимущества более многочисленны: 1) использование двух препаратов с разными механизмами действия более вероятно позволит контролировать АГ и ее осложнения; 2) при использовании комбинации и первый, и второй препараты могут быть назначены в низкой дозе и с меньшей вероятностью проявят побочные эффекты; 3) в Европе, как и в других частях света, доступны фиксированные лекарственные комбинации, позволяющие назначать два препарата в одной таблетке, что улучшает приверженность к лечению» [7].

По нашему мнению, фиксированные комбинации, в которые входит диуретик, имеют и свои недостатки. Например, если в результате лечения такой комбинацией развилась гипокалиемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями в виде слабости, судорог икроножных мышц, развитие экстрасистолии и т. п., то больному потребуется перейти к лечению компонентом/компонентами комбинации без диуретика (например, β -блокатором, иАПФ и др.). Для этого больной должен пойти в аптеку и купить соответствующий компонент, но при условии, если он был заранее проинструктирован врачом. Рациональнее проводить «гибкую» терапию: лечение и фиксированными комбинациями, и компонентами комбинации без диуретика.

Мы условно разделили лекарственные комбинации, которые считаются эффективными и хорошо переносимыми [7], на две группы: комбинации гипотензивного препарата с диуретиком и комбинации гипотензивного препарата без диуретика.

гипотензивного препарата с диуретиком и комбинации гипотензивного препарата без диуретика.

Комбинации с диуретиком:

- диуретики + β -блокаторы
- диуретики + иАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II

- диуретики и антагонисты кальция

Комбинации без диуретика:

- антагонисты кальция (дигидроперидиновые) и β -блокаторы

- антагонисты кальция и иАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II

- альфа-блокаторы и β -блокаторы

- при необходимости могут использоваться и другие комбинации (например, с препаратами центрального действия), включая альфа-2-агонисты и модуляторы имидазолиновых I₂ рецепторов.

• Рекомендуется использование длительно действующих препаратов, обеспечивающих эффект в течение 24 часов и требующих однократного приема в сутки. Преимущества такой терапии заключаются в улучшении приверженности к лечению, уменьшении вариабельности АД, что, возможно, обеспечивает лучшую органопротекцию и снижение числа сердечно-сосудистых осложнений [7].

По данным исследования ПИФАГОР, диуретики наиболее широко используются и среди всех комбинаций гипотензивных препаратов (100%): диуретик + антагонист АПР рецепторов — 7%; иАПФ + диуретик — 32%; β -блокатор + диуретик — 26%, т.е. диуретик используется примерно в 65% комбинаций гипотензивных препаратов [14-15]. В отличие от комбинаций гипотензивных препаратов с диуретиком, комбинации гипотензивных препаратов, не включающие диуретик, гораздо меньше рекламируются и применяются.

Мы хотим подчеркнуть, что если нет показаний к применению диуретиков при лечении АГ, то следует применять комбинации гипотензивных препаратов, не содержащих диуретика.

Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов, содержащих диуретик ежедневно, в течение длительного времени, является устаревшим подходом так называемой «шаговой терапии», когда лечение обязательно начиналось с назначения диуретика, а при недостаточном гипотензивном эффекте добавлялись другие гипотензивные препараты.

С начала 80-х годов наступила «постшаговая эра» в лечении гипертонии.

Диуретики, как и другие лекарства, это — товар, пользующийся большим спросом. Ими насыщен рынок, их очень много потребляется в виде фиксированных комбинаций с гипотензивными препаратами и больной часто не знает, что несколько раз в день принимает диуретик. Такой подход очень выгоден фирмам, производящим диуретики!

Таблица 3

«Тройные» комбинации гипотензивных препаратов с диуретиками

Торговое наименование	Компоненты
Адельфан	Резерпин + гидралазин сульфат
Адельфан-езидрекс	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид
Адельфан-езидрекс-К	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид+калия хлорид
Трирезид	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид
Трирезид-К	Резерпин + гидралазин сульфат+гидрохлортиазид+калия хлорид
Синипресс	Резерпин +гидрохлортиазид+дигидроэргокристин мезилат
Бринердин	Резерпин + дигидрокрестин мезилат + клопамид
Кристепин	Резерпин + дигидроэргокристин мезилат +клопамид

На основании вышеизложенного можно констатировать, что сдвинуть проблему применения диуретиков в сторону «культуры потребления» крайне трудно!

Россия и другие страны СНГ и «третьего мира» еще не вышли из эры шаговой терапии, очевидным доказательством чего служит необычайно широкая продажа и применение в клинике и амбулаторно фиксированных комбинаций препаратов, содержащих диуретик (адельфан-езидрекс, трирезид и множество других (табл. 3), значительную часть которых Россия закупает в странах третьего мира! [1-8]. Об этом также убедительно говорит пропаганда крайне широкого применения ТД и ТПД практически всем больным АГ. Научная необоснованность такого подхода не меняется, если вместо резерпина в фиксированную комбинацию включен бета-блокатор, иАПФ, блокатор ангиотензиновых рецепторов, антагонист кальция, и такие комбинации применяются ежедневно в течение недель, а то и месяцев. Разумеется, что этот морально устаревший подход должен уйти в историю медицины!

Экономический кризис и доступность ТД и ТПД для населения не могут служить оправданием.

Большинство ТД и ТПД — морально устаревшие лекарственные препараты. Для лечения артериальной гипертензии необходимы новые инновационные диуретики, лишенные негативных сторон, присущих имеющимся ТД и ТПД.

Основные представители ТД и ТПД — ГХТ и ХТ, «пережили» большинство своих «сверстников» из других групп гипотензивных препаратов. «Ушли в историю» раувольфия змеиная и ее дериваты (в скобках дан год начала применения в клинике) — (1931 год — в Индии, 1952 год — в США); гидралазин (1951); гуанетидин, исмелин (1959); клонидин, катапрессан (1962); метилдопа, альдомет (1963); минксидил (1970); диазоксид, гиперстат (1973) и др.

За последние полвека синтезированы новые, более эффективные препараты, применяемые в кардиологии и ангиологии. Вместо нефракционированного гепарина широко используются низкомолекулярные гепарины помимо дезагреганта ацетил-

салициловой кислоты (аспирина), применяются несколько групп дезагрегантов, резко сокращено применение сердечных гликозидов, пенициллин уступил место более мощным антибиотикам и т.п. Сохранил свои позиции на фармакологическом рынке церебролизин, который в 1999 году отметил свое пятидесятилетие, и группа ТД и ТПД, применяемая для длительной терапии АГ, хотя эти препараты не изменились с 50-60 годов. Последней «новинкой» из препаратов этой группы можно считать индапамид, который появился в аптеках в 1974 году и индапамид — ретард, который появился позже. На фармакологическом рынке эта группа лекарств значительно укрепила свои позиции, увеличив объем продаж как для монотерапии, так и в фиксированных комбинациях с гипотензивными препаратами.

Мы считаем, что этот феномен связан, в основном, с умелой рекламой и маркетингом этих препаратов фирмами их выпускающими и/или торгующими ими. В результате сотрудничества с врачами (ALLHAT [16] и JNS-7 [17]), удается «зомбировать» значительную часть врачей, убедив их в эффективности и полной безопасности ежедневного приема ТД и ТПД в течение длительного периода времени. Некоторые врачи назначают фиксированные комбинации больным АГ не бескорыстно, так как сотрудничают с этими фирмами. Применение этих препаратов широко рекламируется и пропагандируется и растет их назначение при лечении АГ.

В этом явлении, помимо прочего, четко просматривается коммерческий интерес фирм — производителей этих устаревших лекарственных препаратов и/или торгующих ими фирм-дистрибьюторов, а также интерес фирм, выпускающих не очень эффективные гипотензивные препараты, эффект которых может быть усилен путем добавления в комбинацию к ним ТД или ТПД.

Фармакологические фирмы по какой-то причине не синтезируют новые диуретические препараты, оптимальные для лечения гипертонической болезни: например, с «мягким «диуретическим действием» (экскреция в основном ионов натрия и воды, мини-

Таблица 4

Изменение суточного диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии

Показатель	Исходный уровень	Триамтерен (150 мг)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)	Гипотиазид (75 мг)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)	Триампур (6 табл.)	Прирост по сравнению с исходным уровнем (% , раз)
Диурез (мл)	963 +61,7	1444 + 126	+49,9 %	2040 +146	+2,11 раз	2326 +206	+2,41 раз
Выведение натрия (ммоль)	109,6+20,9	132,3+ 10,8	+20,7 %	257,6+26,6	+2,35 раз	304,2 +41,2	+2,77 раз
Выведение калия (ммоль)	61,2+5,6	48,0+ 6,6	-21,6-%	69,3 +8,6	+13,2 %	62,8 +6,3	+2,6 %
Коэффициент натрий/калий мочи	1,8	2,8		3,7		4,8	

мум потерь калия), с минимумом неблагоприятных метаболических сдвигов.

В чем материальная выгода очень широкого применения таких фиксированных комбинаций? Ограничимся лишь одним примером.

С помощью производства фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком можно получать весьма значительные легкие и быстрые деньги, так как производство таких комбинаций практически не требует дополнительных материальных затрат.

Проведем несложный расчет на примере препарата ко-ренитек на основании стоимости ко-ренитека и его компонентов в одной из московских аптек.

Стоимость 100 таблеток ренитека по 20 мг = 568 рублей

Стоимость 100 таблеток гидрохлортиазида (гипотиазида) по 12,5 мг = 43 рубля

Итого: стоимость 100 табл. ренитека + 100 табл. гипотиазида = 611 рублей.

Стоимость фиксированной комбинации ко-ренитек = 977 рублей.

Различие в стоимости компонентов ко-ренитека и фиксированной комбинации ко-ренитек = 977 руб. – 611 руб. = 366 руб.

Таким образом, продажа фиксированной комбинации ко-ренитек дает прибыль по сравнению со стоимостью компонентов +366 рублей или + 62,5%!

Прибыли от изготовления и продаж фиксированных комбинаций гипотензивного препарата и диуретика могут возрасти, если в виде компонентов в комбинации будет использован 1 или 2 генерика, вместо оригинальных препаратов, так как генерики значительно дешевле.

В настоящее время фиксированные комбинации гипотензивных средств с диуретиками есть не что иное, как сочетание суперсовременности и «старинны». В комбинации с гидрохлортиазидом или хлорталидом в фиксированных препаратах включены новейшие иАПФ, бета-блокаторы и даже антагонисты кальция[69].

По данным И.Е.Чазовой: «Сочетание антагонистов кальция (АК) и диуретиков появилось в списке эффективных комбинаций только в рекомендациях

ВНОК 2004 г. Эти препараты не имеют в настоящее время фиксированных лекарственных форм комбинаций. Совместное применение антагонистов кальция и диуретиков позволяет усиливать гипотензивный эффект друг друга, однако практически не дает возможности препаратам нивелировать нежелательные явления друг друга [4].

Е.В.Шляхто и А.О Конради пишут: «Следует отметить, что в алгоритме назначения терапии в JNS-7[17] имеется постулат о том, что в случае двухкомпонентной терапии одним из препаратов должен быть тиазидный диуретик. Это привело к тому, что рекомендации содержат не вполне оптимальную лекарственную комбинацию в виде диуретика и антагониста кальция» [18].

Положительным моментом в отходе от лечения АГ с помощью комбинации гипотензивного препарата и устаревших ТД и ТПД является работа ЭПИГРАФ, проведенная в 38 поликлиниках 17 городов России в течение 14 недель на 550 больных с АГ II-III степени (исходное САД выше 160 мм рт. ст.), при которой использовалась комбинация эналаприла и индапамида (Энзикс) в различных вариантах дозировок этих препаратов. Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг, а индапамид назначался всем пациентам в фиксированной дозировке 2,5 мг/сутки[11].

Вторым и основным положительным моментом другого исследования — ЭПИГРАФ-2 — мы считаем тот факт, что в нем изучали и нефиксированную комбинацию эналаприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг, когда в одном блистере содержались два препарата «что позволяло при необходимости варьировать дозы каждого из них» [11]. В данном рандомизированном, сравнительном, контролируемом, длительностью 14 недель исследовании, в отличие от исследования ЭПИГРАФ, Энзикс получали 118 больных АГ I степени.

В целом стратегия и тактика применения указанных препаратов для лечения АГ может быть положительно оценена. Однако возникают вопросы, касающиеся лечения данной комбинацией больных АГ I

Таблица 5

Изменение суточного диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием гигротона (100 мг) у больных с недостаточностью кровообращения II А стадии

Показатель	Исходный уровень	1-е сутки	Прирост по сравнению с исходным уровнем (%)	2-е сутки	Прирост по сравнению с исходным уровнем (%)
Диурез (мл)	975+-50	1803+-143	+84,9	1178+-110	+20,8
Выведение натрия(ммоль)	99+-16	197+-41	+99,0	155+-36	+56,6
Выведение калия(ммоль)	45+-5	54+-9	+22,0	54+-9	+22,0
Коэффициент натрий/калий мочи	2,3 +-0,3	4,5+-0,8	-	3,4+-0,6	-

степени с исходным САД 140-160 мм рт. ст. Как известно, и эналаприл, и индапамид в дозе 2,5 мг обладают, в основном, вазодилатирующим эффектом. С другой стороны, также известно, что у больных с АГ I степени и у части больных с АГ II степени нередко имеет место гиперкинетический вариант центральной гемодинамики, когда более рационально назначение бета-блокатора или антагониста кальция типа верапамила (в том числе, и пролонгированного действия), но не вазодилатора, а тем более — не двух вазодилаторов. Кроме того, по нашим данным, назначение диуретика, в том числе и индапамида, больным АГ I степени не показано, так как в организме таких больных, как правило, нет задержки натрия [19-24].

Хочется отметить, что врачи Москвы и Санкт-Петербурга, где проводилось исследование «Пифагор» [14-15], весьма рационально и грамотно относятся к назначению диуретиков при лечении АГ. Монотерапию гипотензивным препаратом опрошенные врачи предпочитали использовать у больных с мягкой (86%) и умеренной (33%) АГ, у пациентов молодого возраста (62%) без сопутствующих факторов риска и органических нарушений (75,7%). Комбинированной терапии врачи отдают предпочтение у больных с более тяжелой АГ, у пожилых пациентов (70%) и при наличии органических нарушений (90%), что соответствует современным рекомендациям по лечению АГ.

Для проведения комбинированной терапии врачи предпочитают использовать свободные комбинации препаратов (73%), и только 27% среди опрошенных врачей используют в своей практике фиксированные комбинации [14-15].

Авторы данной работы полностью согласны с такой тактикой ведения больных АГ и не считают целесообразным пересматривать ее в сторону увеличения доли диуретиков в лечении. Напротив, назначение ТД и ТПД таким больным должно быть упорядочено.

С конца 70-х — начала 80-х годов начали изучать возможность применения ТД и ТПД в суточных дозах 12,5-25 мг [25-28, 8-11].

Однако, в таких дозах они эффективны далеко не у всех больных АГ, особенно если их не назначают ежедневно [25-28]. Успех терапии диуретиками в низких дозах сильно зависит от величины ежеднев-

ного потребления хлорида натрия: чем ниже последний, тем выше гипотензивный эффект диуретиков [25-28].

Parijs J. et al. в 1973 году предложили метод применения диуретиков при лечении АГ на фоне умеренного ограничения натрия в диете [29] и затем Ram C.V.S. et al. в 1981 году подтвердили эффективность такого подхода [30, 13].

В настоящее время в клинических работах по лечению ГБ диуретиками совершенно не делается акцент на то, что единственной и разумной альтернативой ежедневному приему диуретиков является ограничение натрия в диете больного АГ (наряду с увеличением содержания в диете калия).

Существует принцип, что содержание хлорида натрия в пище больного ГБ должно быть прямо пропорционально массе тела и обратно пропорционально величине диастолического давления каждого конкретного больного [31, 32].

Для большинства больных ГБ ограничение хлорида натрия в пище должно быть «умеренным» и составлять 5-6 г/сутки; для больных с очень высоким диастолическим АД — до 1,5 г/сутки хлорида натрия сроком на 1-1,5 месяца с постепенным переходом на прием 5-6 г/сутки хлорида калия при снижении высокого диастолического АД [31, 32].

При назначении диуретиков для большинства больных АГ требуется умеренное ограничение хлорида натрия в диете. Если больной АГ соблюдает такую диету, то диуретики (если они требуются), назначаются в минимальных дозах и не чаще 1-2 раз в неделю [33, 34].

С увеличением дозы ТД и ТПД растет число побочных эффектов и осложнений от их применения [25-32, 7].

Пропагандируемое и широко применяемое в России и за рубежом лечение с помощью фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с ТД или ТПД и назначение их ежедневно в течение нескольких недель и даже месяцев считаем недопустимым, так как этот метод является нефизиологичным и чреват побочными явлениями и осложнениями. Ежедневный прием диуретика ведет к дефициту натрия в организме и увеличению солевого аппетита, снижению содержания калия в организме.

Таблица 6

Преимущества и недостатки различных классов антигипертензивных препаратов у больных сахарным диабетом

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
Диуретики	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Низкая стоимость лечения	У больных без СД увеличивают риск его развития. Могут ухудшать контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативные эффекты на липидный профиль
Бета-блокаторы	Доказанное снижение смертности и сердечно-сосудистых осложнений	У больных без СД увеличивают риск его развития. Могут ухудшать контроль гликемии (связь с негативным прогнозом не доказана). Негативные эффекты на липидный профиль
Ингибиторы АПФ	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при СД 1 типа. Улучшение контроля гликемии	Осторожность при значительном нарушении функции почек
Антагонисты рецепторов АII	Доказанные нефропротективные свойства, особенно при СД 2 типа. Улучшение контроля гликемии	Осторожность при значительном нарушении функции почек
Агонисты имидозалиновых рецепторов	Уменьшение инсулинорезистентности. Патогенетически оправданная терапия при метаболическом синдроме. Безопасность сочетания с любым другим классом препаратов	Отсутствие длительных наблюдений и крупных клинических исследований
Антагонисты кальция	Высокая антигипертензивная активность. Уменьшение протеинурии (верапамил и дилтиазем). Метаболически нейтральны. Улучшение функции эндотелия. Замедление развития атеросклероза	Увеличение гломерулярного давления (для дигидропиридинов)

Поборники ежедневного применения диуретиков (чаще всего, это — врачи-дистрибьюторы фирм, торгующих фиксированными комбинациями гипотензивного препарата и ТД) утверждают:

— довод первый: ежедневная доза гидрохлортиазида или хлорталидона 25 мг очень мала и не обладает теми побочными явлениями и осложнениями, какие отмечались при применении этих диуретиков в прежние годы, когда средняя дозировка этих препаратов была 50-75 мг;

— довод второй: есть множество рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, доказывающих значительное снижение частоты возникновения конечных точек (инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности), в том числе и в сравнении с главными конкурентами на фармакологическом рынке того времени — бета-блокаторами.

По поводу первого довода следует сказать, что за полвека применения ни фармакологические свойства ТД и ТПД, ни организм больных АГ не претерпели изменений; и что доза в 25 мг не так уж и мала, если пересчитать ее на месяц ежедневного потребления ТД или ТПД.

Суммарная доза каждого из этих препаратов в расчете на один месяц составляет 30-31 табл. по 25 мг или 750-775 мг. Однако эта суммарная доза равна 15-16 таблеткам по 50 мг или 7-8 таблеткам по 100 мг. Таким образом, суммарная доза этих препаратов суще-

ственно не изменилась с 50-х — 80-х годов прошедшего века, а, следовательно, и число побочных эффектов при ежедневном приеме 25 мг ТД или ТПД существенно не изменились..

Ранее, в 70-80-е годы, ТД и ТПД назначали и по 25 мг в день, а также и в больших однократных дозах, однако их назначали больным 1-2-3 раза в неделю, обоснованно полагая, что в дни без приема этих диуретиков происходит восполнение вызванных ими потерь калия за счет богатой калием диеты и назначенных больному АГ препаратов калия.

Относительно второго довода: во-первых, упомянутые исследования появились в середине 80-х годов, когда на фармакологическом рынке обозначился резкий рост продаж препаратов иАПФ и антагонистов кальция и падение продаж ТД и ТПД. В исследованиях конца 80 начала 90 годов — HDFP, SHEP, EWPHE, TOMS и др.[35-45], доказывалась возможность значительного снижения конечных точек инсульта, инфаркта миокарда) и промежуточных точек (например, снижение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка) при лечении больных АГ гидрохлортиазидом или хлорталидоном.

Во-вторых, мы считаем, что в настоящее время нет ни одного класса гипотензивных препаратов, в пользу которого не были бы проведены аналогичные исследования, доказывающие их более выраженное влияние на уменьшение конечных точек, чем их лекарства-конкуренты на фармакологическом рынке.

В исследовании, опубликованном в 2003г., доказывалось снижение числа инсультов на 29% при лечении АГ индапамидом [46], в другом исследовании, опубликованном в 2001г., доказывалось снижение числа инсультов на 29% и частоты сердечно-сосудистых событий на 26% при лечении периндоприлом [47]. В ряде работ [48-51] доказывалось благоприятное воздействие антагонистов кальция на обратное развитие атеросклероза сонных артерий.

В настоящее время выходят работы, посвященные более «молодому» классу гипотензивных препаратов: ингибиторов рецепторов АП II. В последних исследованиях доказываются преимущества различных блокаторов рецепторов АП II, по сравнению с другими препаратами, на уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка, на снижение атеросклероза сонных артерий, на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (лозартана по сравнению с атенололом) и на больший протекторный эффект ирбесартана в сравнении с амлодипином, а у больных сахарным диабетом — по сравнению с атенололом [52-56].

Без проведения работ такого рода ни один лекарственный препарат не может рассчитывать на успех в конкурентной борьбе за объем продаж. Поэтому к результатам таких работ, как мы считаем, следует подходить настороженно, не принимая их всецело «на веру» и широко не пропагандируя, как истину в последней инстанции, как это нередко бывает. Абсолютно ясно, что результат таких исследований будет дан в интересах тех, кто финансировал данное исследование или заинтересован в его результатах.

На наш взгляд, результаты исследования во многом зависят от пожеланий тех, кто финансирует такие исследования. Получить нужные «заказчику» данные можно путем включения в группу больных, леченных препаратом, который нужно дискредитировать, больных более пожилого возраста, с более тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с более выраженным поражением органов — мишеней, злоупотребляющих алкоголем, курящих, из более низкого социального класса, с более низкими материальными возможностями для лечения, менее подверженных лечению и т.п.. Все эти факторы, как правило, не учитываются, равно как и суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных. «Методика» проведения подобных «мета-анализов», исследований, выполненных «двойным слепым, плацебо-контролируемым методом» для получения нужных фирмам данных, подробно описана в работе «Основы доказательной медицины» [57].

В исследовании Stop-Hypertension-2, 1999 было выявлено, что частота сердечно-сосудистых осложнений у пожилых сравнима при терапии антагонистами кальция, иАПФ и при традиционной терапии диуретиками и/или бета-блокаторами [58].

В ряде официальных документов самого высокого уровня, как и в последних «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003 [59-61, 7].

Исходя из вышеизложенного, нет никаких оснований считать результаты исследования ALLHAT истиной в последней инстанции и принимать выводы и рекомендации данного исследования и составленных на его основе рекомендаций JNS-7 [17]) как руководство к действию [16].

Как пишут Е.В.Шляхто и А.О.Конради, «в исследовании ALLHAT было доказано, что иАПФ лизиноприл проигрывает диуретику хлорталидону по способности предотвращать риск инсультов на 15%, хронической сердечной недостаточности — на 19% и общего числа сердечно-сосудистых осложнений — на 10%. Это положение должно быть подвергнуто критике, как и другие положения:

- слишком большое число пациентов с черной кожей, у которых иАПФ не должны были хорошо действовать;

- чрезмерное внимание к «успехам» хлорталидона и невнимание к его негативным сторонам и побочным эффектам;

- плохая организация исследования [18]».

Н.А.Некрасова пишет: «Результаты сравнения различных гипотензивных средств между собой или с плацебо, проводимые на протяжении многих лет с целью оценки их влияния на уровень АД, частоту побочных эффектов, развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности, во многом противоречивы. Обычно это объясняется несовершенством дизайна исследования. Это также может быть обусловлено различным патогенезом гипертензии у больных в наблюдаемых группах, что в большей степени может определять чувствительность к тем или иным гипотензивным препаратам с разными механизмами действия. Кроме того, за длительный период наблюдения за больными в их жизни может возникать множество факторов, влияющих на течение АГ и развитие ее осложнений. Это — изменения условий жизни, питания, климата, привычек, стрессовые ситуации и т.д., которые, в свою очередь, могут искажать результаты конечных точек исследований» [12].

В «Европейских рекомендациях» исследование ALLHAT также подвергнуто критике за несовершенный дизайн исследования, за неравнозначную подборку больных в группах сравнения, за одновременное использование симпатолитических препаратов (например, клофелина) с диуретиками, иАПФ, вазодилататорами и т.п., за тенденциозный подход в оценке конечных точек [7].

Довод 3-й сторонников широкого применения диуретиков при лечении АГ: фиксированные комбина-

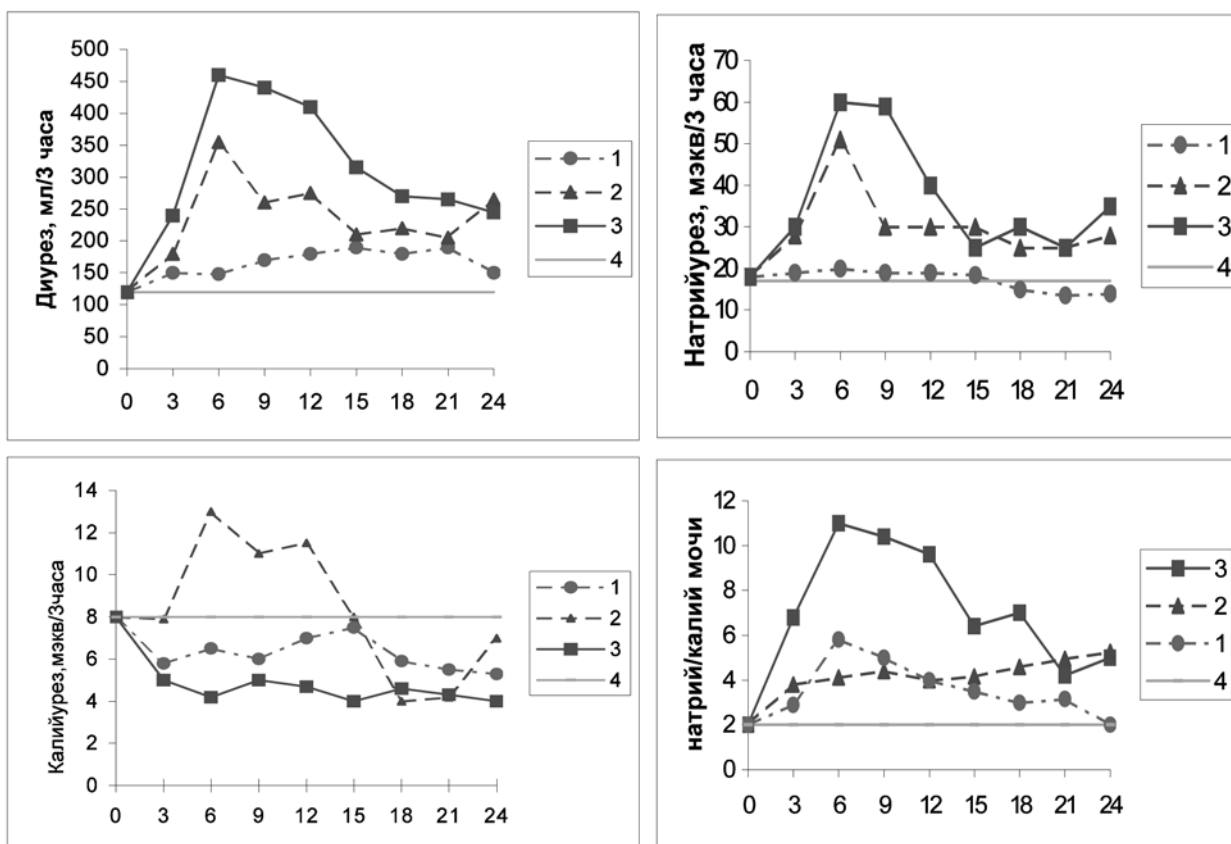


Рис. 1. Изменение диуреза, натрийуреза, калийуреза и коэффициента натрий/калий мочи под влиянием триамтерена, гипотиазида и триампура у больных с недостаточностью кровообращения IIА стадии.

Горизонтальная линия-исходный уровень; 1 - триамтерен; 2 - гипотизид; 3 - триампур.

По оси абсцисс – время (в часах) от момента приема препарата.

ции гипотензивного препарата с диуретиком увеличивают приверженность лечению.

На этот довод мы хотим возразить, что возможные побочные эффекты и осложнения от ежедневного длительного применения диуретика в виде фиксированной комбинации значительно перевешивают преимущества, связанные с удобством приема такой комбинации.

Побочные эффекты ТД и ТПД.

Побочные эффекты при лечении ТД встречаются примерно у 30-35% больных. Частота побочных эффектов зависит от дозы препарата. При использовании высоких доз ТД отменять их из-за развития побочных эффектов приходилось в 20-30% случаев [70].

Пропагандируемые и широко применяющиеся для лечения АГ диуретики I-го поколения – ГХТ и ХТ – выводят самое большое количество калия (по отношению к выводимому с мочой натрию) по сравнению со всеми известными диуретиками, т.е. обладают наиболее выраженным калийуретическим эффектом.

ГХТ (гипотиазид) и ХТ (гигротон, оксодолон) – выводят сравнительно много калия из организма

больных гипертонической болезнью. У больных с сочетанием гипертонической болезни и хронической недостаточности кровообращения выведение калия из организма под влиянием ТД и ТПД возрастает, особенно у больных с НК IIБ стадии. Калий-сберегающие диуретики применяются в кардиологической клинике необоснованно редко.

По данным наших исследований, у больных с НК IIА стадии экскреция калия под влиянием гипотиазида (75 мг/сутки) начинает увеличиваться через 3 часа после его приема и сохраняется повышенной до 15 часов после приема. Причем в период через 6-12 часов после приема экскреция калия с мочой возрастает на 75-50%. В ночные часы экскреция калия через 18–21 час после приема диуретика падает примерно на 50%, поэтому суточная экскреция калия у этих больных возрастает лишь на 13,2%. Триамтерен (150 мг/сутки) и триампур (6 табл/сутки), напротив, в течение суток снижали экскрецию калия с мочой почти вдвое; при этом при приеме триампура отмечался выраженный диуретический эффект (табл.4) [62,63].

В первые сутки после приема гигротона (100 мг/сутки) диурез возрастал по сравнению с исходным

уровнем на 84,9%; натрийурез — на 99%, калийурез — на 22%, коэффициент натрий/калий мочи — с 2,3 до 4,5 [64]. На вторые сутки действия гипотона его диуретическое, натрийуретическое действие, по сравнению с первыми сутками, снижалось и составляло 20,8% и 56,6% от исходного уровня, а калийурез был таким же, как в первый день действия гипотона (табл. 5) [64].

Конечно, данные, полученные при лечении больных с НК ПА стадии, нельзя безоговорочно экстраполировать на больных АГ, да и применяемые в настоящее время дозы ТД и ТПД ниже, но приблизительно мы можем судить об уровнях экскреции натрия и калия под влиянием различных диуретиков в сравнительном аспекте.

С учетом приведенных данных возникает вопрос о целесообразности ежедневного приема хлорталидона, как это рекомендуется в некоторых работах, так как этот препарат действует 48-72 часа [9]. Из приведенных данных видно сравнительно большое калийуретическое действие препарата на протяжении 2-х суток, причем калийурез на вторые сутки действия препарата не снижается и равен калийурезу в первые сутки.

Столь высокий «добавочный» калийурез следует оценивать весьма негативно, учитывая, что среднее потребление калия населением Москвы составляет 48-50 ммоль/сутки, натрия — 150-160 ммоль/сутки, коэффициент натрий/калий, чаще всего, равен 3 [19-24, 65, 66], тогда как в экономически развитых странах потребление калия в полтора — два раза выше [67-69]. При этом надо учитывать огромное расслоение населения России по доходам, а, следовательно, и по потреблению продуктов богатых калием.

В связи с появлением в кардиологической клинике новых групп препаратов иАПФ и блокаторов АТ₁ рецепторов, которые, как считают, могут вызывать гиперкалиемию, возникла проблема применения препаратов из этих групп и калий-сберегающих диуретиков и препаратов калия.

Приводим информацию по данному вопросу из наиболее авторитетных документов: из «Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов» (2001 год) по применению препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков при лечении ХСН [84,85,86].

1. На сегодняшний день назначение калий-сберегающих диуретиков (триамтерена, амилорида, и сравнительно высоких доз спиронолактона) оправдано лишь в случае стойкой гипокалиемии, вызванной приемом диуретиков, несмотря на терапию иАПФ, а также при тяжелой ХСН в дополнение к комбинации иАПФ и небольших доз спиронолактона (уровень до-

казательности Б). Подобное правило распространяется и на случаи замены иАПФ на блокаторы АТ₁ рецепторов.

2. Калий-содержащие заменители поваренной соли следует использовать с осторожностью, поскольку в сочетании с приемом ингибиторов АПФ они могут провоцировать развитие гиперкалиемии.

3. Калий-сберегающие диуретики можно применять совместно с иАПФ и блокаторами АТ₁ рецепторов, но в половинных дозах по сравнению с дозами, которые применяются при лечении НК без иАПФ или блокаторами АТ₁ рецепторов.

4. Калий-содержащие препараты по их способности увеличивать уровень калия в крови уступают калий-сберегающим диуретикам.

Через 5-7 дней назначения калий-сберегающих диуретиков осуществляют контроль содержания калия и креатинина с последующим увеличением дозы. Повторные анализы проводят через каждые 5-7 дней до тех пор, пока содержание калия не стабилизируется. Вероятно, что при таком контроле возможно и применение солей калия при лечении НК, учитывая тот факт, что препараты калия уступают калий-сберегающим диуретикам по способности увеличивать концентрацию калия в плазме крови.

Степень снижения экскреции калия с мочой, как и способность вызывать гиперкалиемию, в зависимости от типа иАПФ или блокатора АТ₁ рецепторов и их дозировок четко не изучены. Этот вопрос требует тщательного изучения.

При гипокалиемии возможно применение иАПФ или блокаторов АТ₁ рецепторов совместно с калий-сберегающими препаратами в половинных дозах, или применение вместо них препаратов калия при возможности проведения описанного выше лабораторного контроля.

Применение калий-сберегающих препаратов или солей калия менее затруднено и ограничено при замене иАПФ и блокаторов рецепторов АТ₁ вазодилаторами из других групп.

Приводим информацию из ОСТа о возможности применения солей калия и калий-сберегающих диуретиков при лечении ХСН с современных позиций [85, 86].

- В связи с риском развития гиперкалиемии не рекомендуется одновременный прием препаратов калия и калий-сберегающих диуретиков.

- Назначение калий-сберегающих диуретиков совместно с иАПФ возможно, т.к. риск развития гиперкалиемии минимален.

Эти пункты формально противоречат информации, содержащейся в разделе ОСТа «Формулярные статьи лекарственных препаратов к ОСТ 91500.11.0002-2002. Средства для лечения сердечной недостаточности».

Препараты группы иАПФ

Каптоприл – гиперкалиемия крайне редко. Квинаприл, лизиноприл, диротон, периндоприл, престариум, эналаприл, фозиноприл: «Риск гиперкалиемии выше у больных пожилого возраста, при стенозе почечной артерии, нарушении функции почек. Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови). То есть, применение иАПФ + соли калия возможно, но под наблюдением врача и контролем концентрации калия в сыворотке крови!

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Для всех препаратов этой группы следует иметь в виду риск гиперкалиемии, который выше у больных пожилого возраста, при стенозе почечной артерии, нарушении функции почек. Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови); т.е. применение блокаторов АП II + соли калия возможно, но под наблюдением врача и контролем концентрации калия в сыворотке крови!

Вальсартан: при длительном приеме может быть гиперкалиемия в 4,4% случаев.

Гизаар (50 мг лозартан калия и 12,5 мг ГХТ). Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем сыворотки крови); т.е. применение блокаторов АП I + ГХТ + соли калия возможно, но под наблюдением врача!

- При одновременном назначении фуросемида с ингибиторами АПФ и отсутствии признаков гипокалиемии препараты калия можно не назначать.

- При одновременном приеме ГХТ с иАПФ препараты калия не назначаются (каптоприл, кинаприл, лизиноприл, периндоприл, фозинаприл, эналаприл) [86].

В «Алгоритме терапии иАПФ» сформулировано более жестко: до начала терапии

- отменить препараты калия или калий-сберегающие диуретики (если они принимались больным с целью лечения другого заболевания/состояния – например, артериальной гипертензии) в связи с опасностью гиперкалиемии;

- за 24-72 часа отменить тиазидные и петлевые диуретики в связи с риском гипотензии; в тех случаях, когда диуретики не могут быть отменены, рекомендуется медицинское наблюдение в течение не менее 2 часов после назначения первой дозы препарата или до стабилизации АД (ОСТ, часть 2-3, с. 94) [86].

Побочные эффекты при лечении ТД и ТПД встречаются примерно у 30-50% больных: увеличивается концентрация триглицеридов в крови – на 10-20%, общего холестерина – на 5-10%, липопротеидов низкой плотности – на 5-15%. Частота и выраженность побочных эффектов возрастают при уве-

личении дозы гидрохлортиазида или хлорталидона более 25 мг/сутки [31].

Относительно выраженности побочных эффектов индапамида мнения самых авторитетных исследователей эффективности диуретиков в кардиологической клинике диаметрально противоположны [3,12].

А.А.Некрасова считает индапамид и, особенно, в виде арифона-ретард «мягким пролонгированным диуретиком с одновременным вазодилиатирующим эффектом; он метаболически нейтрален и не вызывает существенных сдвигов внутрисосудистых объемов» [12].

Б.А.Сидоренко и соавт. пишут: «Лишь в 1-2% случаев индапамид приходится отменять из-за побочных эффектов, хотя в связи с развитием гипокалиемии у 5-10% больных ГБ его приходится комбинировать с калий-сберегающими диуретиками. Гипокалиемия реже развивается при лечении ретардной формой индапамида по сравнению с обычной лекарственной формой препарата» [70].

Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко и соавт. считают, что «тиазидоподобный диуретик с вазодилиатирующими свойствами – индапамид – обладает некоторыми преимуществами перед ГХТ и ХТ, т.к. оказывает меньшее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, что дает основание предполагать, что он больше подходит для лечения АГ у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом или атерогенными дислипидемиями» [3].

С другой стороны, нельзя не отметить недостатки индапамида, главный из которых заключается в том, что его эффективность и безопасность никогда не изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Иначе говоря, несмотря на 40-летний опыт клинического применения индапамида до сих пор нет доказательств его способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом. Индапамид оказывает более длительное диуретическое действие, чем гидрохлортиазид, поэтому он чаще вызывает развитие гипокалиемии. Кроме того, в отличие от гидрохлортиазида и хлорталидона об индапамиде известно, что он может удлинять интервал QT и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт» [3].

Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко делают парадоксальный, отличный от всех исследователей проблемы лечения ГБ вывод: «С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, для длительной терапии ГБ подходит лишь ГХТ. Следовательно, выбор тиазидного диуретика при длительной терапии пока ограничен ГХТ» [3]. Очевидно, во время написания статьи авторы не знали, что в России с 2003 года возобновлено производство оксодолина [9].

Индапамид чрезвычайно широко разрекламирован как препарат эффективный, современный, абсо-

Таблица 7

Величины дозировок тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Величины дозировок диуретика	Название			Способ применения
	Гидрохлор-тиазид (мг)	Хлор-талидон (мг)	Индапамид (мг)	
Большие	>50-60	>50-60	5,0	Как в виде монотерапии ГБ, так и в комбинации с гипотензивными препаратами
Средние	25-50	25-50	2,5	
Малые	12,5	12,5	1,25 (в том числе индапамид-ретард-1,25)	В виде монотерапии ГБ (редко), почти всегда в комбинации с гипотензивными препаратами
Ультрамалые	6,25	?	0,625	Только в комбинации с гипотензивными препаратами

Примечание: действие калий-сберегающих препаратов отличается низким натрий-уретическим и диуретическим эффектом, но выраженным калий-сберегающим. Калий-сберегающие диуретики амилорид и триамтерен обладают слабым гипотензивным действием при самостоятельном назначении и поэтому применяются в сочетании с ТД и ТПД.

Таблица 8

Гипотензивный эффект диуретиков, назначаемых в виде монотерапии в высоких дозировках при лечении гипертонической болезни не более 1 месяца

Препарат	Изменение систолического АД (мм рт.ст.)	Изменение диастолического АД (мм рт.ст.)	Доза (мг/день)
Гидрохлортиазид	30,2	11,7	97
Хлортиазид	20,0	7,8	1400
Хлорталидон	18,5	8,0	305
Спиронолактон:			
а) с нормальной активностью ренина	14,5	5,2	275
б) с низкой активностью ренина	26,0	13,2	300
Фуросемид	10	4,2	89

Примечание: гипотензивный эффект калий-сберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен) выражен при комбинации с тиазидами.

лютно безвредный и безопасный при длительном применении. Больные ГБ нередко принимают его годами, ежедневно. Однако этот препарат довольно слабо изучен с помощью лабораторных методов исследования: в частности, нет убедительных и независимых исследований о влиянии этого препарата на водно-электролитный обмен больных ГБ, в том числе на динамику экскреции электролитов с мочой и на концентрацию электролитов в плазме крови при его назначении.

Тиазидные диуретики наиболее достоверно из всех гипотензивных средств вызывают ЭД (эректильную дисфункцию) [70-74].

Частота ЭД составляет около 10% у больных получающих низкие дозы ТД и ТПД и значительно возрастает при длительном приеме более 25 мг гидрохлортиазида или хлорталидона в сутки [70]. В ходе многоцентрового рандомизированного, плацебо — контролируемого исследования TAIM(1991) ЭД была выявлена у 28% пациентов, получавших в течение 6 месяцев хлорталидон. У мужчин с мягкой гипертонией в возрасте от 35 до 70 лет через 2 месяца от начала терапии тиазидами отмечалась достоверно большая

половая дисфункция, чем в группе контроля, включая уменьшение либидо, трудности достижения и поддержания эрекции, нарушение эякуляции. При этом ЭД не была обусловлена гипокалиемией или снижением системного АД [74].

«Лекарственной терапией обусловлен каждый четвертый случай эректильной дисфункции(ЭД). При лечении АГ в этой ситуации предпочтение следует отдавать антагонистам кальция, иАПФ и альфа-адреноблокаторам, которые в меньшей степени влияют на половую сферу, или ингибиторам ангиотензиновых рецепторов, которые, по-видимому, способны даже повышать сексуальную активность» [74].

Характерные для лечения тиазидами при монотерапии и в комбинации иАПФ побочные явления были отмечены и в современных исследованиях Т.Д. Капланова и соавт. [1] в процессе 6-месячного лечения АГ энапом; и в исследовании Ю.Н. Беленкова и соавт. [9] при 30-дневной монотерапии АГ оксодолоном в дозе 25 мг были отмечены слабость (7 случаев), головокружение (2), кожная сыпь (2); судороги, головная боль, сухость во рту (по 1 случаю) отмечались у 5 (2,6%). У 4 больных это послужило пово-

Таблица 9

**Прирост гипотензивного эффекта препаратов при комбинации гипотензивных препаратов
с ТД и ТПД в высоких дозировках**

Антиадренергические препараты	Диуретики	Степень снижения систолического АД (мм рт.ст.)	Степень снижения диастолического АД (мм рт.ст.)
Метилдопа	Гидрохлортиазид, Хлортиазид, Хлорталидон	- 21,0	- 6,3
Резерпин	Хлортиазид	- 17,0	- 7,0
Гуанетидин	Гидрохлортиазид	- 18,0	- 4,0
Празозин	Политиазид	- 21,0	- 4,0
Гидралазин	Гидрохлортиазид	- 12,0	- 11,0
Клонидин	Хлорталидон	- 12,6	- 8,0
Пропранолол	Гидрохлортиазид	- 10,0	- 7,0

Таблица 10

**Влияние средних величин дозировок различных диуретиков на артериальное давление при 6-месячном лечении
больных гипертонической болезнью (Ames, Hill, 1981)**

Препарат	Изменение систолического АД (мм рт.ст.)	Изменение диастолического АД (мм рт.ст.)	Доза (мг/день)
Хлорталидон	26*	13***	62
Гидрохлортиазид	16**	8**	54
Спиронолактон	18**	7**	58
Фуросемид	0	+4	72

дом для отмены препарата. Отмечалось снижение уровня калия, повышение уровня креатинина. Рост уровня общего холестерина отмечался у 7,9% больных. Случаи клинически значимой гипокалиемии, повышение уровня глюкозы были единичны [9].

Ю.Н. Беленков пишет, что «в России выпуск хлорталидона (препарат Оксодолин) возобновлен с 2003 г. Целью настоящей программы явилось восстановление навыков амбулаторного применения оксодолина в лечении больных АГ, изучение безопасности и переносимости [9]».

Здесь следует напомнить, что препарат оксодолин, равно как и его зарубежный аналог (гигротон), хорошо известны в России – так же, как и безопасность, переносимость и выраженные побочные эффекты этих препаратов [63, 64, 70, 71]. По данным исследования Curb J.D. et al., 20,1 % лиц, принимавших ХТ, были вынуждены прекратить его прием из-за побочных явлений и осложнений [72].

Не по причине ли довольно большого количества побочных эффектов и в результате невысокого спроса был приостановлен выпуск оксодолина в России, который возобновлен лишь в 2003 году?

Пропаганда широкого применения ТД и ТПД при сахарном диабете (СД) вызывает озабоченность.

Интерес вызывает научная работа о возможности применения ТД в комбинации с иАПФ у больных сахарным диабетом 2 типа, сочетающимся с артериальной гипертензией [81]. Авторы статьи делают выводы, что комбинированный препарат ко-ренитек (20 мг эналаприла + 12,5 мг ГХТ), который больные прини-

мали в течение 16 недель, «является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом для лечения АГ у больных сахарным диабетом 2 типа». Его применение сопровождается «снижением уровня глюкозы в крови натощак. В отношении показателей липидного, пуринового и электролитного обмена ко-ренитек показал себя как метаболически нейтральный препарат» [75].

На основании данных этой работы и анализа литературы, авторы предполагают, что «ингибитор АПФ эналаприл, содержащийся в ко-ренитеке в сочетании с ГХТ, способен не только в достаточной мере нейтрализовать негативное влияние ТД на метаболические процессы, но и достоверно улучшать показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа. Положительное влияние ко-ренитека на показатели углеводного обмена, вероятно, связано с прямым действием иАПФ снижать концентрацию ангиотензина и повышать уровень кининов [75]. Вместе с тем, те же авторы приводят данные литературы, что комбинированная терапия ГБ атенололом с ГХТ в дозе 50/25 мг/сут привела к повышению риска развития СД типа 2 на 11%, а в дозе 100/50 мг/сут – на 28% [4].

То есть, в приведенной работе фактически пересматривается полувековое традиционное отношение к ТД, как к препаратам, которые не следует назначать больным сахарным диабетом, больным с нарушенной толерантностью к глюкозе и даже лицам, имеющим наследственную отягощенность по сахарному диабету. Такого же мнения придерживаются Д.В. Преображенский и Б.А. Сидоренко с соавт. [3]: «Несмотря на то, что

диуретики при длительном применении способствуют развитию сахарного диабета, они, тем не менее, предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных ГБ независимо от наличия или отсутствия сопутствующего диабета. Таким образом, наличие сахарного диабета у больных ГБ не может служить ограничением для использования ТД и ТПД в низких дозах» [3].

Мы считаем, что данные приведенных нами авторов [75,3] очень интересны, но требуют подтверждения в длительных и хорошо организованных исследованиях с участием эндокринологов. Больным АГ с такими факторами риска и ассоциированными заболеваниями, как пожилой возраст, диабет 2 типа, поражение почек, различные метаболические нарушения, целесообразно назначать не ТД, а ТПД — индапамид в ретардной форме. При задержке жидкости в организме таких больных показано назначение им фуросемида в дозировках, адекватных выраженности отеочного синдрома и резистентности к диуретической терапии.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, «исследования, которые ставили своей задачей регистрацию новых случаев развития сахарного диабета, показали, что иАПФ имеют преимущества в сравнении с плацебо, антагонисты кальция предпочтительнее диуретиков, иАПФ более эффективны, чем диуретики и бета-блокаторы, антагонисты рецепторов к ангиотензину II имеют преимущества перед бета-блокаторами и стандартной терапией» [7].

Повышение риска развития сахарного диабета при терапии диуретиками было четко показано в исследовании SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program [38,39]. А в исследовании ALLHAT было показано, что риск развития сахарного диабета при лечении оксодолином был на 30-40% выше, чем при терапии амлодипином, и на 40-60% выше, чем при терапии лизиноприлом [18].

А.О. Конради в весьма качественном обзоре «Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом» констатирует:

«У больных без сахарного диабета лечение ТД сопровождается увеличением риска развития СД, а применение их в больших дозах ухудшает углеводный и липидный обмен. Применение диуретиков в качестве основного лечения повышает риск сердечно-сосудистых осложнений даже при условии сопоставимого контроля АД» (табл. 6), [76].

Применение диуретиков предпочтительно в комбинированной терапии, в первую очередь, с иАПФ и антагонистами рецепторов к АП, что позволяет устранить ряд их негативных эффектов. Лечение индапамидом имеет нефропротекторный эффект. ТД и ХТ не следует назначать при хронической почечной недостаточности (СКФ менее 40 мл/мин) [76].

А.А. Некрасова считает, что «у больных СД 2 типа ТД и ТПД, обладающие свойством снижать чувствительность тканей к инсулину и усиливать метаболические сдвиги, свойственные этому заболеванию, могут способствовать его прогрессированию, развитию нефропатии» [12].

Эволюция величин дозирования диуретиков при монотерапии и комбинированной терапии ГБ.

Вопрос о дозировках диуретиков при лечении ГБ не прост. Дозировка диуретика зависит от возраста, пола, массы тела, диеты больных ГБ, выраженности диуретического и гипотензивного эффекта. Если больной с тяжелой ГБ находится «на свободном солевом режиме» и потребляет 12-20 г поваренной соли в день, то желаемого гипотензивного эффекта можно добиться лишь при ежедневном приеме диуретика в высоких или в средних дозах. Так часто и бывало: больной ежедневно принимал 3-6 таблеток трирезиды (или бринердина, кристепина), т. е. 30-60 мг тиазида в день, что, в свою очередь, усиливало «солевой голод» и вело к увеличению потребления натрия. Комбинации резерпина с ТД сейчас применяются реже, но те же 25-50 мг ТД или ТПД принимаются больными ГБ в комбинациях с другими гипотензивными препаратами. Если же лечение проводится на фоне умеренного ограничения хлорида натрия и увеличения калия в диете, то гипотензивного эффекта можно добиться при добавлении к гипотензивной терапии всего лишь 12,5-25 мг ТД или ТПД в день 1-2-3 раза в неделю в зависимости от тяжести гипертонии.

Дозировки диуретиков, приведенные в таблицах, отражают данные литературы, и в настоящее время имеется тенденция к снижению последних.

Лечение ГБ высокими дозировками диуретиков имело место в клинической практике в 60-х-70-х годах истекшего века и в настоящее время не применяется, но является ценным научно-клиническим опытом. Лечение ГБ средними дозами диуретиков началось с конца 70-х годов XX века и продолжается в настоящее время; малыми дозами — началось в середине 80-х годов и продолжается в настоящее время; ультрамалыми дозами — с конца 90-х годов и по настоящее время.

Лечение ГБ высокими дозировками диуретиков

Гипотензивный эффект при лечении диуретиками в высоких дозировках в виде монотерапии представлен в табл. 8, из которой следует, что в среднем эффект хлортиазида составил 20/7,8 мм рт.ст.; гидрохлорметиазида — 30,2/11,7 мм рт.ст.; хлорталидона — 18,5/8 мм рт.ст.; спиронолактона — 14,5/5,2 мм рт.ст. Согласно усредненным данным разных авторов, менее продолжительное лечение фуросемидом в дозах 75-160 мг/день оказывает гипотензивный эффект, равный 10/4 мм рт.ст., что составляет менее половины эффекта тиазидов.

Диуретики усиливают эффект гипотензивных препаратов, что позволяет уменьшить дозы последних. Прирост гипотензивного эффекта препаратов при комбинации с ТД и ТПД в высоких дозировках составил: метилдопа + ГХТ — 21/6,3 мм рт.ст.; пропранолон + ГХТ — 10/7 мм рт.ст.; резерпин + хлортазид — 17/7 мм рт.ст. (табл. 9).

Гипотензивный эффект средних величин дозировок диуретиков при лечении ГБ.

По гипотензивной активности при длительном лечении ГБ диуретиками в средних дозировках между собой конкурируют ТД, из которых наиболее эффективны гидрохлорметиазид и хлортазид, и ТПД с наибольшей эффективностью — ХТ (отечественный оксодолон) и клопамид (бринальдикс). Влияние различных диуретиков на величину снижения АД при 6-месячном лечении больных гипертонической болезнью (в скобках дана средняя доза мг/день) таково: ХТ (62) — 26/13 мм рт.ст.; гидрохлорметиазид (54) — 16/8 мм рт.ст.; спиронолактон (58) — 18/7 мм рт.ст.; фуросемид (72) — 0/+4 мм рт.ст. (табл. 10).

Применение диуретиков в малых и ультрамалых дозировках в комбинации с гипотензивными препаратами.

Как уже говорилось, с конца 70-х — начала 80-х годов начали изучать возможность применения ТД и ТПД в суточных дозах 12,5–25 мг [8–11; 25–28].

В реальной клинической практике широкое применение гидрохлортазида в дозе 12,5 мг началось всего лишь несколько лет назад (одним из первых был препарат ко-ренитек — табл. 2). В настоящее время начато применение диуретиков для лечения ГБ в «очень низких дозах» — назовем их «ультранизкими» [4, 77–79].

«Очень низкодозовые» фиксированные комбинации препаратов [4]:

нолипрел = периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг;

лодоз = бисопролол 2,5/10 мг + гидрохлортазид 6,25 мг — табл. 2 [4, 2];

амлодипин 5 мг + гидрохлортазид 6,25 мг [2].

Однако, в таких дозах указанные комбинации эффективны далеко не у всех больных АГ, особенно если их не назначают ежедневно [25–28]. Успех терапии низкими дозами сильно зависит от величины ежедневного потребления хлорида натрия: чем ниже потребление натрия, тем выше гипотензивный эффект приема диуретиков [25–28].

Исходя из собственного клинического опыта, мы считаем, что малые и ультрамалые дозировки ТД и ТПД приверженцам такого способа лечения ГБ следует назначать на фоне довольно строгого ограничения хлорида натрия в диете и только в комбинации с гипотензивными препаратами, что практически никогда не применяется в клинической практике.

Если больной «находится на свободном солевом режиме», то гипотензивный эффект комбинации с

использованием ультрамалой или малой дозы ТД или ТПД, если и был отмечен в начале лечения, быстро «ускользает» и больные высказывают сожаление о напрасно затраченных средствах на приобретение такого лекарства. Поэтому мы считаем, что тактика ежедневного назначения ТД и ТПД, в том числе и в малых дозировках, в том виде, как это имеет место в настоящее время в реальной клинической практике, нерациональна для лечения АГ. Эти препараты обладают гипотензивным эффектом у больных с «мягкой» гипертензией, когда, как известно, в 40% случаев эффективно и плацебо, но неэффективны у больных с тяжелым течением АГ.

Клинический опыт применения ГХТ в дозе 12,5 мг требует накопления и осмысления. Трудно представить, что ТД или ТПД в дозе 12,5 мг и, особенно, в дозе 6,25 мг, могут оказать диуретический, натрийуретический и дополнительный гипотензивный эффект у больного ГБ с массой тела 110–120 кг, если эти диуретики назначать ежедневно и без ограничения хлорида натрия в диете! Также не ясна возможность ТД и ТПД в указанных дозировках вызывать побочные явления метаболического и функционального характера.

Широкое применение диуретиков, их гипотензивная эффективность привели к тому, что наступил период пренебрежения диетой и бесконтрольного приема диуретиков при лечении ГБ, что имеет место и в настоящее время. Больные и большинство врачей и раньше, и сейчас относятся к диуретикам как к своеобразной «индугенции», дающей право не соблюдать диету с ограничением хлорида натрия.

Пренебрежение диетой при лечении ГБ — тот же нонсенс, как и пренебрежение диетой при лечении сахарного диабета, дислипотеидемии, ожирения или алиментарного истощения, подагры и т. п.

Данный постулат мы обосновали в ряде работ и показали на практике, что альтернативой широкому, нередко ежедневному, применению диуретиков при лечении АГ является умеренное ограничение натрия в диете и обогащение диеты калием за счет назначения калийных заменителей поваренной соли. Мы показали, что у больных со стабильным течением АГ для удаления избытка натрия и нормализации его содержания в организме требуются дозировки ТПД примерно на 80% меньшие, чем при традиционной тактике лечения, а эффективные дозировки бета-блокаторов — примерно на 50% меньшие, чем при монотерапии [19, 20, 23, 24, 33, 34].

Заключение

Мы считаем, что тактика назначения диуретиков больным АГ в России должна быть упорядочена.

Диуретики должны применяться при наличии для этого соответствующих показаний, основным из ко-

торых является задержка натрия в организме. Прежде, чем приступить к коррекции водно-электролитных нарушений у больных гипертонией, врач должен иметь ответы на ряд вопросов.

1. Есть ли основания (показания) для проведения корректирующей терапии водно-электролитных нарушений у данного больного?

2. Каково ежедневное потребление больным натрия и калия с пищей, каково потребление фармакологических препаратов, есть ли сопутствующие заболевания и каков их характер?

3. Какова опасность выведения калия диуретиком, который предполагается включить в лечение, и каковы другие возможные осложнения от лечения?

3. Какой способ коррекции водно-электролитного обмена возможен и оптимален для данного больного (выбор диуретика, диета, калийный заменитель поваренной соли).

4. Возможно ли проведение адекватного контроля за проводимой терапией?

Необходимо помнить, что:

- тиазидные диуретики в ныне применяемых дозах (в среднем 25 мг в день) обладают выраженными неблагоприятными побочными явлениями и осложнениями;

- тактика применения диуретиков должна быть гибкой, с использованием минимальных дозировок на фоне ограничения натрия в диете и увеличения приема калия;

- коррекция водно-электролитных нарушений при АГ должна проводиться с применением диуретиков, обладающих минимумом побочных явлений — по возможности препаратами калий-сберегающего действия, а также индапамидом;

- при выраженной задержке жидкости в организме больных АГ целесообразно использовать адекватные дозы фуросемида.

По нашему мнению, необходима разработка методов и тактики коррекции водно-электролитных нарушений при АГ с использованием минимальных дозировок диуретиков, а в перспективе — замена этих диуретиков на более современные, обладающие минимумом побочных эффектов и осложнений. Мы считаем, что при лечении ГБ должны более широко применяться калий-сберегающие диуретики — триамтерен

и амилорид — и их комбинация с ТД (триампур и мидуретик), особенно при сочетании ГБ с недостаточностью кровообращения или при тенденции быстрого развития гипокалиемии при лечении ТД и ТПД.

Выводы

1. Назначению диуретиков больным артериальной гипертонией в виде монотерапии и/или в виде фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком без наличия для этого клинических, лабораторных и инструментальных показаний должен быть положен конец.

2. Недопустимо ежедневное и длительное (без перерывов — иногда в течение нескольких месяцев или даже лет) назначение диуретиков больным артериальной гипертонией в виде монотерапии и/или в виде фиксированных комбинаций гипотензивного препарата с диуретиком.

3. «Гибкое комбинирование» гипотензивных препаратов, диеты с умеренным ограничением натрия (с использованием соли с пониженным содержанием натрия, повышенным содержанием калия и магния или использование калийного заменителя поваренной соли, если нет противопоказаний) и с увеличением потребления калия и низких доз диуретиков более физиологично, чем ежедневная монотерапия диуретиком или длительное лечение фиксированными комбинациями: диуретик+гипотензивный препарат. На фоне вышеуказанной диеты при необходимости следует назначать прием небольших доз диуретиков.

4. Диуретики следует добавлять в низких дозировках не чаще 1-2-3-раз в неделю лишь при неэффективности сочетания диеты и гипотензивного препарата [11,19-20,23-24,33-34].

5. «Чрезмерное снижение АД» опасно в плане возможности более частого развития инфарктов миокарда и коронарной смерти, особенно у больных с выраженным стенозированием коронарных артерий: у таких больных снижение ДАД ниже 85 мм рт. ст. считается нецелесообразным [80,81], хотя и оспаривается некоторыми исследователями [38,39,82]. Снижение ДАД до 70 мм рт.ст. и ниже приводит к увеличению числа инсультов в два и более раз [83], вероятно чаще у больных с атеросклеротическим стенозированием мозговых артерий.

Литература

1. Капланов Т.Д., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности стартовой терапии артериальной гипертонии фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида (Энап -Н)/Кардиология, 2005, №2, с.30-34.
2. Лопатин Ю.М. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств с позиции препаратов первого выбора для лечения артериальной гипертонии//Сердце. 2005, том 4, №3(21), с. 151-153.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида // Артериальная гипертензия. Репринт, 2005.с. 3-7.
4. Сидоренко Б.А. Минушкина Л.О. Диуретики при лечении артериальной гипертонии// Руководство по артериальной гипертонии. / Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.с.581-586.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии.// Руководство по артериальной гипертонии. / Под редакцией Е.И.Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.655-677.
6. 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.

7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов, 2003// Артериальная гипертензия, Том10, №2 с.65-90.
8. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT// Сердце. 2003; т.2, №1 с.44-50.
9. 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. 2005, Том 4, №3(21), с. 256-161.
10. Мареев В.Ю. Должны ли мы сомневаться в перспективах применения тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и каково место хлорталидона? (дискуссия)// Сердечная недостаточность, 2005, Том 5, №4 с.154-158).
11. Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефисированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2// Сердце. репринт 2005, т. 4, №4, с.3-10.
12. Некрасова А.А. Когда и как использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией (дискуссия)// Сердечная недостаточность 2005, т. 5, №4, с. 152-154.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carrutbers SG et al.. Effects of intensive blood-pressure low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial //Lancet 1998;351:1755-1762.
14. 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.Белюсова и проф. М.В. Леоновой.- М.: Реглант, 2004.-с.52-61. - Вып.3.
15. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (Пифагор). Там же. С. 53-73.
16. 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.
17. 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.
18. 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. 2005, том 4, №3(21), с. 154-155.
19. Харченко В.И. Состояние водно-электролитного обмена при ишемической болезни сердца. Дисс. канд., М., 1977.
20. Харченко В.И. Роль электролитных и гормональных нарушений при гипертонической болезни (вопросы патогенеза, диагностики и лечения). Дисс. докт. М., 1988.
21. Евсиков Е.М. Распределение воды, обменных натрия и калия в организме больных гипертонической болезнью. Дисс канд. М., 1981.
22. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин. Дисс. докт. М., 1994.
23. 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.
24. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Выбор показателей и тактика коррекции водно-электролитных нарушений при гипертонической болезни. М., МЗ РСФСР, 1986.
25. Bengtson 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.
26. Korduner I, Kabin I, Hagharth G. Low dose chlorthalidone treatment in previously untreated hypertension // Curr Ther Res 1981;29:208-215.
27. Mac Gregor G, 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..
28. Materson B.J., Oster J.R., Michael U.F. e.a. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension: efficacy of a lower dose// Clin. Pharmacol. Ther. 1978;24:192-198.
29. 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.
30. 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.
31. Mc Mahon FG. Management of essential hypertension. The new low- dose era. 2nd edition. Mt. Kisko, NY: Future Publishing, 1984.
32. Pecker MS. Pathophysiologic Effects and Strategies for Long-Term Diuretic Treatment of Hypertension. Chapter 137. In: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management/ Ed. J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press, Ltd., New York, 1990, pp.2143-2167.
33. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Метод оптимизации гипотензивной терапии больных гипертонической болезнью диуретиками и заменителями поваренной соли// Кардиология. 1985, №10, с.76.
34. Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Потенцирование гипотензивного эффекта лабеталоло у больных гипертонической болезнью при воздействии на баланс натрия в организме// Кардиология. 1987, №2, с.71.
35. HDFP-Hypertension Detection and Follow-up Program// JAMA .1979;242:2562-2571// JAMA 1988;259:2113-2122.
36. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. The effect of anti-hypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline; the HDFP experience// Circulation 1984;70:996-1003.
37. HAPPY-Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial // J. Hypertens 1987;5:561-572.
38. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B. e.a. The systolic hypertension in the elderly program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone // Am. J. Cardiol. 1985;56:913-920.
39. SHEP- Systolic Hypertension in the Elderly Program// JAMA 1991;265:3255-3264.
40. EWPHE-European Working Party on High Blood Pressure in elderly Trial// Lancet 1985;1:1349-1354// Am J Med; 1990;3A:IS-64S.

С остальными источниками (41-86) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 12/09-2006