

Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середенина Е. М.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики, гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон, клинические рекомендации.

Ссылка для цитирования: Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середенина Е. М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2019;59(11):84–94.

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (ТД) в лечении пациентов с артериальной гипертензией. В работе проводится сопоставление роли диуретиков в современных клинических рекомендациях по контролю артериального давления, оцениваются метаболические эффекты ТД в сравнительном аспекте.

Orlova Ya. A., Kurlykina N. V., Seredenina E. M.

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS IN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; thiazide diuretics; thiazide-like diuretics thiazide-like diuretics; hydrochlorothiazide; indapamide; chlortalidone; clinical recommendations.

For citation: Orlova Ya. A., Kurlykina N. V., Seredenina E. M. Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(11):84–94.

SUMMARY

The review presents results of clinical studies of efficacy and safety of thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of patients with arterial hypertension. In this work we have compared the role of diuretics in modern clinical recommendation on control of arterial pressure, and assessed in comparative aspect metabolic effects of thiazide-like diuretics.

Information about the corresponding author: Kurlykina Natalya V. – PhD. E-mail: kurlykina@gmail.com

В соответствии с единым мнением российских, американских и европейских экспертов по лечению артериальной гипертензии (АГ) основной целью антигипертензивной терапии (АГТ) является достижение и поддержание целевого уровня артериального давления (АД) [1–3]. Принимая во внимание результаты прямых сравнительных исследований и крупных мета-анализов, не выявивших преимуществ при использовании разных групп антигипертензивных средств в оценке клинических исходов [4–7], европейские эксперты подчеркивают, что непосредственное снижение АД, а не действие конкретного препарата, определяет пользу лечения. В этом вопросе в значительной мере сохраняется преемственность с предыдущими версиями рекомендаций. Из 5 классов препаратов первой линии некоторые изменения обозначены только в отношении β -адреноблокаторов. Они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии определен-

ных клинических ситуаций, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), необходимость контроля ритма сердца, беременность или ее планирование. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сохранили свои позиции и могут быть рекомендованы для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинациях.

Отсутствие различий во влиянии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) различных классов антигипертензивных средств требует обращения к другим критериям выбора препарата для стартовой терапии АГ. Одним из существенных аргументов в пользу назначения диуретиков может являться их экономичность. Терапия диуретиками имеет самое низкое соотношение цены и эффективности из всех методов первичной

профилактики, уступая по этому показателю только диете с ограничением употребления поваренной соли [8].

Эффективность АГТ диуретиками подтверждена в мета-анализе В. Psaty и соавт., в котором собраны данные 42 исследований, включавших 192 478 больных [9]. Результаты мета-анализа показали высокую эффективность ТД в небольших дозах в профилактике основных ССО АГ и смертности. Нельзя не обратить внимание, что несмотря на единый механизм действия ТД (подавление реабсорбции хлора и влияние на экскрецию натрия и воды), это гетерогенная группа с существенными различиями, в том числе по фармакокинетическим свойствам, доказанности эффективности и выраженности побочных реакций. Однако ни европейские, ни американские рекомендации не ставят четких приоритетов в приеме ТД пациентами с АГ. В связи с этим представляется крайне важным для облегчения врачебного выбора обсудить современные данные об эффективности и безопасности применения различных ТД.

Гидрохлоротиазид (ГХТЗ)

Одним из первых синтезированных ТД, который применяется уже более 50 лет, является ГХТЗ. В конце 60-х годов XX века были проведены первые плацебо-контролируемые исследования, показавшие способность ГХТЗ снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [10, 11]. Полученные результаты свидетельствовали о необходимости лечения 2,7 больных, чтобы предотвратить один случай ССО. Необходимо отметить, что в этих работах ГХТЗ назначался в достаточно высоких дозах (50–100 мг) в комбинации с гидралазином и резерпином.

В исследование Oslo были включены 785 мужчин в возрасте от 40 до 49 лет с систолическим АД (САД) 150–179 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) менее 110 мм рт. ст. [12]. Пациенты были рандомизированы на группу, получавшую гипотензивную терапию, и группу плацебо. В 95% случаев в качестве гипотензивного препарата использовался ГХТЗ, а при отсутствии достижения целевых уровней АД к терапии могли быть присоединены альфа-метилдопа или пропранолол. Контрольная группа не получала терапии. Среднее время наблюдения составляло 66 мес. Различия по уровню САД к концу исследования составили 17 мм рт. ст., ДАД – 10 мм рт. ст. При этом достоверных различий между группами ни по общей, ни по сердечно-сосудистой смертности выявлено не было. Только в подгруппе с уровнем ДАД более 100 мм рт. ст. до лечения были выявлены преимущества ГХТЗ при оценке частоты развития ССО – 7,6 и 16,4% в группах лечения и контроля соответственно. Цереброваскулярные осложнения были выявлены только в группе контроля (7 против 0). Признаки гипертрофии левого желудочка и левожелудочковой недостаточности также выявлялись только в группе, не получавшей лечение.

В 1990 г. было опубликовано исследование, показавшее, что дозы ГХТЗ 25–50 мг/сут оказывают такое же антигипертензивное действие, как и дозы 50–100 мг/сут. У пациентов, рандомизированных в группу низких доз, АД снизилось на 18,3/9,5 мм рт. ст., а в группе высоких доз – на 20,4/9,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Справедливости ради надо отметить, что целевых уровней АД достиг больший процент пациентов, принимавших высокие дозы препарата [13].

Нельзя не упомянуть о публикациях, в соответствии с которыми ГХТЗ показал меньшую эффективность, чем другие классы антигипертензивных препаратов. В исследовании ACCOMPLISH 11506 пациентов с АГ, имевшие высокий риск развития ССО, в течение 36 мес получали либо беназеприл с амлодипином, либо беназеприл с ГХТЗ. Снижение относительного риска (ОР) развития ССО на 20% было в пользу комбинации амлодипина с беназеприлом, несмотря на сопоставимое снижение уровня офисного АД [14]. Сопоставимость контроля АД была подтверждена и в части исследования с использованием суточного мониторинга АД [15]. Следует отметить, что переносимость терапии ингибитором АПФ в комбинации с ГХТЗ была лучше, чем переносимость комбинации ингибитора АПФ с амлодипином. Возможно, неэффективность ГХТЗ была связана с тем, что в данном исследовании препарат был использован в более низких дозах (12,5–25 мг/сут), чем те, которые применялись в более ранних исследованиях. Указания на низкую эффективность малых доз ГХТЗ содержались и в мета-анализе F. Messerli и соавт. [16].

Хлорталидон (ХТ)

Практически одновременно с ГХТЗ был синтезирован ХТ, который считается эталонным тиазидоподобным диуретиком для лечения АГ в связи с наиболее частым применением в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Эффективность ХТ в целом ряде проведенных исследований и его широкое использование в клинической практике определили выбор организаторов одного из крупнейших исследований ALLHAT, посвященного изучению влияния различных типов антигипертензивного лечения на заболеваемость и смертность пациентов с АГ [17, 18]. В это исследование были рандомизированы более 42 000 пациентов с АГ и либо с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо с факторами риска их развития. Срок наблюдения составил 4,8 года. ХТ в дозе 12,5–25 мг/сут не уступил ингибитору АПФ лизиноприлу и антагонисту кальция амлодипину по влиянию на комбинированную первичную конечную точку – сердечно-сосудистая смертность и нефатальный ИМ. При оценке вторичных конечных точек ХТ превзошел ингибитор АПФ и антагонист кальция: было зарегистрировано снижение риска развития ХСН на 19 и 38% соответственно; кроме того, снижение риска развития инсульта на 15% по сравне-

нию с лизиноприлом и комбинированной конечной точки, включавшей ССО, на 10%.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования SHEP, показавшие статистически значимое снижение риска развития ССО у пожилых больных ($n=2365$), находящихся на терапии ХТ в дозе 12,5–25 мг по сравнению с плацебо [19]. В среднем через 14,3 года сердечно-сосудистая смертность в группе ХТ была достоверно ниже на 15%, чем в контрольной группе (ОР 0,85 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,75 до 0,97). ХТ по сравнению с плацебо снижал частоту развития инсульта на 36%, ИМ на 27%, ХСН на 54%, а общее число ССО – на 32%. Необходимо отметить, что несмотря на имеющиеся данные об отрицательном влиянии ХТ на уровень липидов [20], его эффективность в отношении предотвращения инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании SHEP не зависела от исходного уровня холестерина в крови [21].

Индапамид

Распространенный в нашей стране тиазидоподобный диуретик индапамид у больных с АГ был тестирован в целом ряде клинических исследований. Его антигипертензивная эффективность в дозах 1,5–2,5 мг примерно соответствовала эффективности 25–50 мг ГХТЗ [22–24]. В исследовании PATS с участием 5665 пациентов были получены доказательства положительного влияния индапамида на прогноз у пациентов с АГ [25]. В это РКИ были включены больные с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой, средний возраст составил 60 лет, продолжительность наблюдения – около 2 лет. Снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска развития повторного фатального и нефатального инсульта (ОР 0,71; $p<0,001$).

Индапамид в качестве базовой терапии был использован в проспективном исследовании HUVET [26]. Средний возраст включенных пациентов составил 83,6 года, среднее офисное АД в положении сидя – 173,0/90,8 мм рт. ст. В июле 2007 г. по рекомендации совета по безопасности, основанной на данных мониторинга, исследование было прекращено досрочно в связи со снижением смертности от любых причин на 24% в группе лечения. Средняя продолжительность наблюдения была около 2 лет, различия АД между группами лечения составили 15,0/6,1 мм рт. ст. Терапия индапамидом привела к снижению смертности от инсульта на 39% и снижению заболеваемости ХСН на 64%. Кроме того, имелось недостоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 23%. Меньше побочных эффектов было отмечено в группе активного лечения, чем в группе плацебо (358 против 448; $p=0,001$). Не было различий между группами пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, по динамике уровня калия в сыворотке крови, мочевой кислоты, глюкозы крови и креатинина. Надо

отметить, что в этом исследовании была использована форма индапамида с замедленным высвобождением.

В исследовании РОНДО терапия с применением пролонгированной формы индапамида в течение 12 нед приводила к статистически значимому снижению уровня АД и повышению эластичности магистральных артерий (достоверно уменьшалась скорость пульсовой волны). Уровень мочевой кислоты в крови увеличивался в пограничном диапазоне (от 286 до 325 ммоль/л), уровень калия снижался от 4,5 до 4,0 ммоль/л. Однако клинически значимой гипокалиемии не было – ни у одного пациента калий не снизился менее 3,5 ммоль/л [27].

Сравнение антигипертензивной активности ТД

Вопрос о преимуществах ХТ над ГХТЗ вставал неоднократно [28, 29], но окончательного ответа так и не получил [30]. Мета-анализ, посвященный сравнению результатов исследований с использованием ХТ и ГХТЗ (5 исследований, в 2 из которых использовался ХТ), выявил более высокий антигипертензивный эффект ХТ по сравнению с ГХТЗ [31]. Высказывалось предположение, что клинические различия, имеющиеся в некоторых работах, сопряжены с неадекватным сопоставлением доз. *In vitro* ХТ по эффективности превосходит ГХТЗ в 2 раза [32]. В проведенном мета-анализе из 26 клинических исследований, включившем 4683 пациентов, было показано, что эквивалентное антигипертензивное действие достигается в 3 раза большими дозами ГХТЗ. В качестве основной причины такого превосходства ХТ многие авторы называют отличия в фармакокинетике препаратов – существенную разницу в длительности их действия [33, 34].

Мета-анализ J.P. Vague и соавт. [35] еще раз подтвердил дозозависимый гипотензивный эффект ГХТЗ. Однако эта работа представляет интерес не только в связи с данными относительно ГХТЗ [35]. Авторы проанализировали 80 клинических исследований с участием 10818 пациентов за период с 1973 по 2007 г. Эффективность АГТ оценивалась через 8 и 12 нед от начала приема препаратов. В результате индапамид с замедленным высвобождением оказался не только наиболее эффективным гипотензивным препаратом по сравнению с ГХТЗ, но и сумел сохранить свои лидирующие позиции в сравнении с 15 другими гипотензивными препаратами последних поколений из групп ингибиторов АПФ, БРА, антагонистов кальция и β -адреноблокаторов.

Антигипертензивная эффективность ХТ, ГХТЗ и индапамида сравнивалась в Кохрановском обзоре 2014 г., в который были включены 11 282 пациента, средний возраст 55 лет. Исходное АД составляло 158/99 мм рт. ст. Низкие дозы препаратов снижали САД следующим образом: ХТ (12,5 мг) на 10,1 мм рт. ст., ГХТЗ (12,5 мг) на 6,3 мм рт. ст., индапамид (1,25 мг) на 7,4 мм рт. ст. Удвоение доз привело к увеличению антигипертензивного эффекта. Самым

мощным гипотензивным препаратом оказался ХТ. В дозе 25 мг ХТ снижал САД на 13,6 мм рт. ст., ГХТЗ (25 мг) на 8,0 мм рт. ст., индапамид (2,5 мг) на 11,9 мм рт. ст. [36].

Сахарный диабет (СД) и ТД

Одним из клинически наиболее значимых побочных эффектов диуретиков, традиционно вызывающих опасение, является повышение риска развития СД на фоне их длительного применения. Отсутствие метаболической нейтральности стало существенным ограничением назначения ТД пациентам с АГ в дозах, эквивалентных 50 мг ГХТЗ и более. Появились публикации о повышении уровня глюкозы в крови и увеличении риска развития СД при использовании препаратов этого класса [37–39].

Однако существующие данные противоречивы и имеют ограниченное значение, так как ни в одном из завершившихся РКИ развитие новых случаев СД не являлось первичной конечной точкой. В когортном исследовании ARIC при анализе подгруппы пациентов с АГ (n=3 804) терапия ТД не сопровождалась увеличением частоты развития СД (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,73 до 1,13), что существенно не отличалось от данных в отношении ингибиторов АПФ (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,72 до 1,34) или антагонистов кальция (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,83 до 1,66). К достоверному увеличению числа новых случаев СД приводила лишь терапия β-адреноблокаторами (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,04 до 1,57; p<0,05) [40]. В исследованиях EWPHE, STOP Hypertension-2, INSIGHT, ALLHAT, LIFE, ASCOT-BPLA в группах, в которых назначался ТД, действительно отмечалась более высокая частота развития СД [7, 41–45]. При этом в большинстве из них преимуществ других препаратов над ТД в отношении исходов выявлено не было. Только в исследовании LIFE были выявлены различия по первичной конечной точке, в ASCOT-BPLA – по вторичной. Необходимо иметь в виду, что в этих двух исследованиях диуретики не были основными препаратами.

Высказывалось предположение, что длительность исследований, выявивших увеличение риска развития СД на фоне приема ТД, недостаточная, чтобы негативные последствия этого заболевания реализовались в увеличении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В упомянутом ранее исследовании SHEP, в котором оценивался ХТ, наличие СД (n=799) было достоверно связано с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,41 до 1,95 и ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,35 до 1,69 соответственно). СД, который развивался во время исследования в группе плацебо (n=169), также был ассоциирован с повышением риска развития ССО (ОР 1,56 при 95% ДИ от 1,12 до 2,18) и общей смертности (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,05 до 1,73). При этом СД, развившийся на фоне терапии диуретиками (n=258), не оказывал достоверного влияния ни на сердечно-сосудистую

(ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,75 до 1,46), ни на общую (ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,93 до 1,43) смертность. Терапия диуретиками у пациентов с СД была связана с более низким риском развития ССО (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,85) и общей смертности (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,68 до 0,95) в долгосрочной перспективе. Таким образом, терапия на основе ХТ улучшила долгосрочный прогноз у больных СД даже в большей степени, чем у не страдающих этим заболеванием. Пациенты, у которых СД развился на фоне ХТ, не демонстрировали существенного увеличения риска развития ССО и имели лучший прогноз, чем те, у кого СД имелся ранее [46]. Сопоставимые данные были получены и при длительном наблюдении за 22 418 пациентами, включенными в исследование ALLHAT. Пациенты, у которых СД развился на фоне терапии диуретиками, имели меньший риск развития ССО, чем те, у кого СД развился на фоне другой АГТ [47].

Тем не менее осторожность в отношении «диабетогенного» свойства ТД нельзя считать абсолютно необоснованной. А. Амегу и соавт. в 1978 г. показали, что по сравнению с плацебо ГХТЗ в дозе 25–50 мг/сут приводил к достоверному увеличению уровня глюкозы в крови натощак и нарушению толерантности к глюкозе [37]. В недавно опубликованном мета-анализе с участием 16 162 пациентов, находящихся на терапии ТД, также было показано увеличение уровня глюкозы натощак у больных с АГ [48]. В исследовании PEAR при назначении монотерапии ГХТЗ в низких дозах (12,5–25 мг/сут) через 9 нед лечения уровень глюкозы в плазме крови увеличивался на 3,42±10,38 мг/дл (p<0,001). Кроме того, было отмечено достоверное снижение уровня калия от 4,27 до 3,96 ммоль/л и повышение уровня мочевой кислоты от 5,69 до 6,78 мг/дл [49]. Трехмесячная терапия с применением пролонгированной формы индапамида (1,5 мг/сут) в исследовании ARGUS не приводила к достоверному изменению уровня глюкозы, а снижение калия менее 3,5 ммоль/л было выявлено только у 3% пациентов [50].

Электролиты и ТД

Проблеме развития электролитных нарушений на фоне приема ТД посвящено много публикаций. Идея нивелировать риск развития гипокалиемии на фоне назначения ГХТЗ присоединением калийсберегающего диуретика была реализована в плацебо-контролируемом исследовании EWPHE у пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 года). В группе терапии ГХТЗ в дозе 25 мг/сут и триамтереном в дозе 50 мг/сут отмечалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности, смертности от ИМ, числа нефатальных цереброваскулярных осложнений [42]. Сопоставимые результаты получены при сочетании ГХТЗ с другим калийсберегающим диуретиком амилоридом. По данным сравнительного исследования MRC, по сравнению с группой плацебо в группе

больных, получавших терапию диуретиками, достоверно снизился риск развития инсультов и всех ССО [51].

В ряде исследований показано, что нарушения углеводного обмена на фоне приема диуретиков имеют прямую зависимость от их влияния на уровень калия [48]. Кроме того, в исследовании W. Elliott и соавт. отмечено, что добавление к ТД калийсберегающих диуретиков уменьшило динамику уровня калия и глюкозы в крови [52]. Более того, в недавно опубликованной работе В. Kieboom и соавт. выявлена нормализация уровня магния на фоне дополнительного приема к ТД калийсберегающих диуретиков [53].

Безусловно, риск развития гипокалиемии в значительной степени определяется исходным содержанием калия в организме, уровнем употребления поваренной соли во время лечения, дозами диуретиков [34]. Современные дозы диуретиков – ГХТЗ 12,5 мг/сут, ХТ 12,5–15 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут – не оказывают клинически значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови [13]. В российском исследовании МИНОТАВР, в котором изучалась пролонгированная форма индапамида, не было выявлено негативного влияния диуретика на электролитный состав крови [54]. Однако настороженность в отношении гипокалиемии должна сохраняться.

Для профилактики гипокалиемии, на фоне приема ТД, рекомендуется использование минимальных доз этих препаратов, уменьшение потребления натрия до 5 мг/сут, увеличение потребления калия, сочетание диуретиков с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в составе комбинированной терапии. При этом развитие гипокалиемии на фоне приема низких доз диуретиков является фактором, требующим исключения первичного гиперальдостеронизма [55].

К положительным эффектам ТД относится их способность повышать плотность костной ткани. Лечение ГХТЗ сопровождается повышением резорбции кальция почечными канальцами, снижением активности общей и костноспецифичной щелочной фосфатазы, благоприятным влиянием на маркеры образования костной ткани [56–58]. ТД оказались способны предотвращать переломы у пожилых пациентов с остеопорозом. По данным когортного исследования с участием 7891 пациента старше 55 лет (средний возраст 68,9 года), терапия ТД в течение года сопровождалась статистически значимым снижением риска переломов бедренной кости (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,21 до 0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими лечения диуретиками. Однако через 4 мес после прекращения терапии риск переломов соответствовал таковому до лечения [58].

Мочевая кислота (МК) и ТД

При принятии решения о назначении диуретика пациенту с АГ нельзя пренебречь имеющимися данными об их влиянии на пуриновый обмен. Развитие гиперурикемии на фоне

больших доз ТД было выявлено уже в начале их широкого применения [59, 60]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном индапамид (2,5 мг/сут) и ГХТЗ (25 мг/сут) по сравнению с плацебо достоверно увеличивали уровень МК и снижали уровень калия в плазме крови при равной степени снижения САД и ДАД [52]. Не было выявлено различий между двумя диуретиками по влиянию на уровень калия. Через 4 нед он составлял $3,8 \pm 0,1$ и $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л в группе терапии ГХТЗ и индапамида соответственно, в группе плацебо – $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л. В группе плацебо уровень МК существенно не менялся – $7,1 \pm 0,3$ мг/дл, в группе индапамида увеличился до $8,1 \pm 0,2$ мг/дл, в группе ГХТЗ – до $8,3 \pm 0,2$ мг/дл. Несмотря на то что это исследование имело рациональный дизайн, его длительность была всего 1 мес. P. Weidmann проанализировал результаты 3 плацебо-контролируемых РКИ, в общей сложности включавших 1195 пациентов с АГ, получавших терапию индапамидом в дозах 2,5 и 1,5 мг (форма с замедленным высвобождением) [61]. Уровень глюкозы крови не менялся ни при одной из использованных доз препарата как в среднесрочной (2–3 мес), так и в длительной (9–12 мес) перспективе. Важно, что уровень МК, достоверно увеличиваясь через 2 и 3 мес лечения на 35–73 мкмоль/л (10–26%) в разных исследованиях, при пролонгации терапии индапамидом с замедленным высвобождением в дозе 1,5 мг до 9 мес снизился на 19,9 мкмоль/л, что составило около 6% от исходного уровня. Безусловно, такое снижение не имеет клинического значения, однако позволяет говорить о безопасности длительного применения этого диуретика. Отсутствие достоверной динамики уровня МК было продемонстрировано и в исследовании LIVE, где терапия индапамидом в дозе 1,5 мг продолжалась 12 мес [62]. Примечательно, что в работе S. Wu и соавт. терапия ГХТЗ в дозе 12,5 мг в течение года не привела к развитию САД или гипокалиемии ни у одного из 232 пациентов, при этом отмечено достоверное повышение уровня МК [63].

Липиды и ТД

Негативное влияние ТД на липидный состав крови отмечено уже в ранних работах [20, 64]. На современном этапе применения ТД используются в низких дозах и в существенно меньшей степени оказывают влияние на липидный обмен [65]. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование S. M. Ott и соавт. были включены 320 пациентов в возрасте от 60 до 79 лет [66]. К концу трехлетнего наблюдения не было достоверных различий по уровню липидов с группой плацебо ни у пациентов, получавших ГХТЗ в дозе 12,5 мг, ни у пациентов, принимавших ГХТЗ в дозе 25 мг/сут. При этом в исследовании PHYLLIS, включавшем 508 пациентов с АГ, терапия ГХТЗ в дозе 25 мг в течение 2,6 года привела к достоверному прогрессированию атеросклероза сонных артерий,



МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3,4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ



НОВИНКА

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО — сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 г + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. **2.** Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. **4.** White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращённая информация по применению
Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.
Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентами, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби®

Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной: 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** для комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: очень часто: повышение концентрации креатинина; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки; для хлорталидона (монотерапия): очень часто: гиперлипидемия, гипотензия; часто: выраженное снижение АД, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, снижение потенции, гипомагнемия; для азилсартана медоксомила (монотерапия): часто: головокружение, диарея, повышение активности креатининфосфокиназы. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный

класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардио-миопатия; возраст старше 75 лет; гипотензия, гипонатриемия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. № RU/EDA/0519/0030

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усацёва, д. 2, стр. 1. Тел. + 7 (495) 933 5511; факс + 7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2019 г. RU/EDA/0519/0031

которое было нивелировано сочетанным применением статина [67]. Есть основания считать, что индапамид дает минимальный эффект в отношении метаболизма липидов. В упоминавшемся анализе исследований, проведенном P. Weidmann, статистически значимой динамики уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов не было получено ни через 2–3 мес, ни через 9–12 мес лечения индапамидом [61]. В программе МИНОТАВР были даже продемонстрированы антиатерогенные свойства этого препарата [54].

Новообразования и ТД

Вызывают настороженность недавно опубликованные данные A. Pottegård и соавт. [68], которые показали возможную связь между применением ГХТЗ и повышением риска развития рака губы и немеланомного рака кожи, особенно плоскоклеточной карциномы. Позже эти же авторы изучали корреляцию между ГХТЗ и риском развития злокачественной меланомы [69]. Применение ГХТЗ приводило к увеличению риска развития меланомы на 22% (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,09 до 1,36) без четкой связи с дозой препарата. Отсутствие связи между долгосрочным использованием другого ТД бендрофлуметиазида и риском развития опухоли ($p=0,47$) [66] не дает возможности говорить об онкогенности как «класс-эффекте» ТД. В другом исследовании применение ГХТЗ было ассоциировано с увеличением вероятности развития рака кожи (отношение шансов – ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,7), а в качестве механизма такой связи названо известное влияние ГХТЗ на фотосенсибилизацию [70]. Еще в одной работе, в которой ГХТЗ изучался в комбинации с амилоридом, авторы не выявили взаимосвязи между сочетанным применением этих диуретиков и риском развития меланомы (ОШ 1,02 при 95% ДИ от 0,78 до 1,33) [71]. С учетом ограниченного количества работ и получения противоречивых данных вопрос о взаимосвязи ГХТЗ и риска развития онкологических заболеваний требует дальнейшего изучения.

ТД у пожилых пациентов

Говоря о пожилых пациентах, следует обратить внимание, что в большинстве исследований диуретики и антагонисты кальция снижали АД более эффективно, чем ингибиторы АПФ, БРА или β -адреноблокаторы [41, 72]. Более того, имеются данные о положительном влиянии диуретиков на прогноз у пациентов старше 80 лет. В исследовании HUVET снижение САД менее 150 мм рт. ст. (в среднем до 144 мм рт. ст.) на фоне терапии индапамидом привело к достоверному снижению риска развития ССО и общей смертности [26]. В это исследование были включены только пациенты с хорошим физическим и психическим статусом без клинически значимой ортостатической гипотензии. Терапия с использованием диуретика снижала риск

развития ССО и общую смертность у больных 70–84 лет и в исследовании STOP-Hypertension [73]. В исследовании SHER, включавшем пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 года) с изолированной систолической АГ, ХТ достоверно снижал сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Требовалось пролечить 1000 пациентов в течение 5 лет, чтобы предотвратить 55 случаев ССО [46].

В настоящее время все вопросы относительно необходимости назначения АГТ очень пожилым пациентам полностью сняты. Прежние Европейские рекомендации предлагали начинать лечение пожилых пациентов при САД ≥ 160 мм рт. ст., стараясь достичь уровня 140–150 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности A); пожилым моложе 80 лет можно было начинать терапию при САД ≥ 140 мм рт. ст., стремясь к уровню менее 140 мм рт. ст. (класс II, уровень доказанности C). В новых Европейских рекомендациях [3] представлена менее консервативная тактика, основанная на оценке биологического, а не «паспортного» возраста, и включающая такие понятия, как старческая астения, способность к самообслуживанию, переносимость терапии. У «крепких» пожилых пациентов (даже в возрасте >80 лет) АГТ рекомендуется при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности A) с достижением целевого уровня 130–140 мм рт. ст. Повышены класс рекомендаций до I и уровень A против IIb, уровня C в отношении АГТ у «крепких» пожилых пациентов (>65 лет, но не >80 лет) при САД 140–159 мм рт. ст. и хорошей переносимости лечения с достижением целевого уровня менее 140 мм рт. ст. Лекарственную терапию можно рассмотреть и у «хрупких» пожилых пациентов при хорошей переносимости данной терапии (класс IIb, уровень доказанности B).

Американские эксперты у пациентов старше 65 лет без выраженной сопутствующей патологии рекомендуют начинать АГТ при САД более 130 мм рт. ст., с достижением целевого уровня менее 130 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности A) [2]. Однако у пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и ограниченной продолжительностью жизни целевой уровень АД должен рассматриваться индивидуально с учетом соотношения пользы и риска для больного (класс IIa, уровень доказанности C). При этом обращают внимание на целесообразность снижения АД с целью предотвращения когнитивных дисфункций и развития деменции, причем право выбора гипотензивного препарата оставляют за лечащим врачом.

В соответствии с Европейскими рекомендациями лечащий врач также может выбрать для пожилого больного любой из основных классов антигипертензивных препаратов, при этом указывается, что при наличии изолированной систолической АГ диуретики и антагонисты кальция предпочтительны (класс I, уровень доказанности A) [3]. Российские эксперты считают, что при изолированной систолической АГ в пожилом возрасте наиболее эффектив-

ны ТД, антагонисты кальция и БРА [1]. В связи с этим представляет интерес крупный мета-анализ, включивший почти 200 000 участников из 31 РКИ, в котором сравнивалась антигипертензивная эффективность лекарственных препаратов различных классов в зависимости от возраста пациента. В результате не было найдено достоверных различий между группами пациентов старше и моложе 65 лет [74].

Место ТД в современных рекомендациях

В Европейских рекомендациях от 2018 г. ГХТЗ, ХТ, индапамид остаются среди препаратов первой линии в лечении АГ, несмотря на различия в антигипертензивной эффективности [3]. Однако в Британских рекомендациях [75] указывается, что при выборе диуретика предпочтение следует отдавать ХТ или индапамиду. Американские эксперты в новом руководстве от 2017 г. в качестве стартовой терапии АГ рекомендуют предпочтительно использовать ХТ в дозе 12,5–25 мг/сут [2].

Единая позиция всех современных рекомендаций по лечению АГ заключается в том, что основной считается комбинированная АГТ. Основным ее преимуществом является использование минимальных и средних доз нескольких препаратов, потенцирующих антигипертензивное действие друг друга и нивелирующих побочные эффекты.

В настоящее время очевидно, что в гораздо большей степени компенсируют «метаболические недостатки» диуретиков блокаторы РААС. Эта группа препаратов не только способствует сохранению уровня электролитов крови, но и уменьшает негативное влияние диуретиков на обмен углеводов, липидов и пуринов [76, 77]. Кроме того, известно, что диуретики вызывают компенсаторную активацию РААС и симпатико-адреналовой системы, которая может быть минимизирована сочетанным использованием диуретиков с ингибиторами АПФ или БРА.

Однако основным аргументом в пользу применения диуретиков в составе комбинированной терапии АГ является их способность увеличивать антигипертензивную эффективность других препаратов. Вторичный анализ результатов исследования LIFE, в ходе которого из 9 193 больных 70% получали ГХТЗ дополнительно к основной терапии лозартаном или атенололом в течение 4,8 года наблюдения, был специально посвящен вопросу, как прием диуретика повлиял на исходы. У больных, получавших ТД, по сравнению с пациентами без ТД, ОР развития комбинированной конечной точки составил 0,70 (95% ДИ от 0,62 до 0,80), сердечно-сосудистой смерти 0,58 (95% ДИ от 0,47 до 0,71), ИМ 0,64 (95% ДИ от 0,51 до 0,79), инсульта 0,82 (95% ДИ от 0,68 до 0,99), смерти от любой причины 0,55 (95% ДИ от 0,47 до 0,64). Таким образом, добавление ТД ассоциировалось с более низкой сердечно-сосудистой и общей смертностью независимо от базовой терапии [78].

Американские рекомендации от 2017 г. при АГ 2-й степени (САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.) и/или АД выше целевого на 20/10 мм рт. ст., предлагают назначать двухкомпонентную терапию, причем диуретики имеют наибольшие возможности для сочетанного применения с другими антигипертензивными препаратами [1].

Ранние версии Британских рекомендаций предлагали назначать пациентам – представителям европеоидной расы моложе 55 лет – ингибиторы АПФ/БРА, а старшей группе – антагонисты кальция [79]. При неэффективности монотерапии антагонистами кальция или блокаторами РААС было рекомендовано использовать их комбинацию. И только на третьем этапе ТД становились обязательным компонентом лечения. В версии рекомендаций от 2011 г. уже на второй ступени рассматриваются две возможные комбинации – блокатор РААС и антагонист кальция или блокатор РААС и ТД. При этом британские эксперты считают, что нет достаточных доказательств различий между этими комбинациями по влиянию на общую смертность, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и коронарных реваскуляризований, риск развития инсульта и новых случаев СД.

Новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ от 2018 г. [2] предлагают большинству пациентов сразу начинать двухкомпонентную терапию, исключая пациентов из группы низкого риска с АГ 1-й степени (САД менее 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов и пациентов со старческой астенией. Европейские эксперты повысили класс и уровень доказанности начала терапии с двойной фиксированной комбинации (до I, В против IIb, С в 2013 г.). Если речь идет об использовании двухкомпонентной терапии, то диуретики содержатся как минимум в половине из наиболее предпочтительных комбинаций – ингибитор АПФ+ТД и БРА+ТД. При присоединении третьего препарата диуретик является обязательным, если он не был назначен на предыдущем этапе [2].

В настоящее время практически все представители классов ингибиторов АПФ и БРА имеют форму фиксированных комбинаций, содержащих ТД в низких дозах. Более того, ТД входят в состав всех зарегистрированных трехкомпонентных комбинаций вместе с блокаторами РААС и антагонистами кальция. Использование фиксированных комбинаций уменьшает количество принимаемых таблеток, повышает контроль уровня АД и приверженность пациентов к лечению [80, 81]. Несмотря на наибольшие доказательства положительного влияния на прогноз у пациентов с АГ тиазидоподобных диуретиков, на российском фармацевтическом рынке в основном представлены комбинации блокаторов РААС с ГХТЗ, что и определяет преимущества в их назначении. Комбинация ингибитора АПФ с индапамидом представлена в единичных вариантах, для практикующего врача является актуальной – БРА с индапамидом. Комбинация ХТ с ингибито-

ром АПФ в России не зарегистрирована. А комбинация БРА с ХТ доступна только с азилсартаном.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день тиазидные и тиазидоподобные диуретики остаются одним из основных классов антигипертензивных средств. При выборе кон-

кретного препарата в целях длительной терапии артериальной гипертензии в настоящее время существует значительное количество оснований для предпочтительного использования тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид и хлорталидон, которые по сравнению с гидрохлортиазидом имеют более безопасный профиль клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Systemic Hypertensions*. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26]
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338(may19 1):b1665–b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
- Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J et al. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(12):1410–9. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1410
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2003;362(9395):1527–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(23):2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
- Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which Interventions Offer Best Value for Money in Primary Prevention of Cardiovascular Disease? *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41842. DOI: 10.1371/journal.pone.0041842
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534–44. DOI: 10.1001/jama.289.19.2534
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202(11):1028–34. PMID: 4862069
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143–52. PMID: 4914579
- Helgeland A, Leren P. Oslo Study: Treatment of Mild Hypertension. *Nephron*. 1987;47(1):108–10. DOI: 10.1159/000184565
- Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA et al. Treatment of hypertension in the elderly: I. Blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979). 1990;15(4):348–60. PMID: 2318517
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
- Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez EJ et al. Efficacy and Duration of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide on 24-Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2011;57(2):174–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159939
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):590–600. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.053
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283(15):1967–75. PMID: 10789664
- Siragy HM. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Current Hypertension Reports*. 2003;5(4):293–4. PMID: 12844462
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
- Ames Richard P, Hill P. Increase in serum-lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone. *The Lancet*. 1976;307(7962):721–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)93093-2
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schon EB, Applegate WB, Black HR et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(7):741–51. PMID: 9554680
- Kreeft JH, Langlois S, Ogilvie RI. Comparative trial of indapamide and hydrochlorothiazide in essential hypertension, with forearm plethysmography. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984;6(4):622–6. PMID: 6206316
- Brandao SA, Izar MC, Fischer SM, Santos AO, Monteiro CM, Povoas RM et al. Early Increase in Autoantibodies Against Human Oxidized Low-Density Lipoprotein in Hypertensive Patients

- After Blood Pressure Control. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(2):208–14. DOI: 10.1038/ajh.2009.214
24. Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*. 2000;7(1):32–7. PMID: 10822211
 25. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese Medical Journal*. 1995;108(9):710–7. PMID: 8575241
 26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
 27. Ageeva N.V., Ageev F.T., Orlova Ya.A., Heymec G.I., Rogoza A.N. Effect of thiazide diuretics on blood pressure, blood rheology and vascular wall stiffness in patients with hypertension: results of RONDO study (Rheological and angioprotective effects of prolonged indapamide in patients with arterial hypertension). *Heart and vascular diseases*. 2008;1:30–5. [Russian: Ageeva N.B., Ageev Ф.Т., Орлова Я.А., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н. Влияние тиазидных диуретиков на артериальное давление, реологию крови и жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ: результаты исследования РОНОД (РеОлогические и ангиопротекторное Действие пролонгированного индапамида у больных с артериальной гипертонией). *Болезни сердца и сосудов*. 2008;1:30–5]
 28. Mironneau J, Savineau J-P, Mironneau C. Compared effects of indapamide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone on electrical and mechanical activities in vascular smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*. 1981;75(2–3):109–13. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90068-6
 29. Kooter AJ, Smulders YM. Chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in hypertension. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2010;154:A1608. PMID: 20456766
 30. Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Hydrochlorothiazide vs. chlorthalidone as the optimal diuretic for the management of hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(21):3766–72. PMID: 23286433
 31. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting Their Interchangeability. *Hypertension*. 2004;43(1):4–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E
 32. Beaumont K, Vaughn DA, Fanestil DD. Thiazide diuretic drug receptors in rat kidney: identification with [³H]metolazone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(7):2311–4. DOI: 10.1073/pnas.85.7.2311
 33. Sumiye L, Vivian AS, Frisof KB, Podany EC. Potassium loss associated with hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. *Clinical Therapeutics*. 1981;4(4):308–20. PMID: 7332917
 34. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637
 35. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure: Clinical Drug Investigation. 2007;27(11):735–53. DOI: 10.2165/00044011-200727110-00001
 36. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
 37. Amery A, Bulpitt C, Schaepdryver AD, Fagard R, Hellemans J, Mutsers A et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *The Lancet*. 1978;311(8066):681–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)90797-3
 38. Chrysant SG, Neller GK, Dillard B, Frohlich ED. Effects of Diuretics On Lipid Metabolism in Patients With Essential Hypertension. *Angiology*. 1976;27(12):707–11. DOI: 10.1177/000331977602701205
 39. Pollare T, Lithell H, Berne C. A Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide and Captopril on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(13):868–73. DOI: 10.1056/NEJM198909283211305
 40. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):905–12. DOI: 10.1056/NEJM200003303421301
 41. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
 42. Fletcher A, Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Journal of Hypertension*. 1991;9(3):225–30. PMID: 1851785
 43. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *The Lancet*. 1999;354(9192):1751–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)10327-1
 44. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T et al. Outcomes With Nifedipine GITS or Co-Amilozide in Hypertensive Diabetics and Nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41(3):431–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000057420.27692.AD
 45. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
 46. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(1):29–35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.059
 47. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Black HR et al. Long-Term Effects of Incident Diabetes Mellitus on Cardiovascular Outcomes in People Treated for Hypertension: The ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(2):153–62. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962522
 48. Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(4):342–51. DOI: 10.1111/jch.12679
 49. Smith SM, Anderson SD, Wen S, Gong Y, Turner ST, Cooper-DeHoff RM et al. Lack of Correlation Between Thiazide-Induced Hyperglycemia and Hypokalemia: Subgroup Analysis of Results from the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) Study. *Pharmacotherapy*. 2009;29(10):1157–65. DOI: 10.1592/phco.29.10.1157
 50. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseev VS. Efficacy and Acceptability of Indapamide Sustained Release in Elderly High-Risk Hypertensive Patients: the ARGUS Study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2008;15(4):275–82. DOI: 10.2165/0151642-200815040-00007
 51. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304(6824):405–12. DOI: 10.1136/bmj.304.6824.405
 52. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of the metabolic effects of low-

- dose hydrochlorothiazide and indapamide. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;31(8):751–7. PMID: 1880234
53. Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(11):1166–73. DOI: 10.1002/pds.4636
 54. Mychka V.B., Chazova I.E. Russian evidence-based medicine – MINOTAUR program: advantages of the retard form of indapamide in the treatment of metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):46–50. [Russian: Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):46–50]
 55. Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(22):2153–64. DOI: 10.1056/NEJMr0907219
 56. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(5):362–70. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00510-6
 57. LaCroix AZ. Low-Dose Hydrochlorothiazide and Preservation of Bone Mineral Density in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(7):516–26. DOI: 10.7326/0003-4819-133-7-200010030-00010
 58. Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, de Laet CEDH, Herings RMC, Stijnen T et al. Thiazide Diuretics and the Risk for Hip Fracture. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(6):476–82. DOI: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00010
 59. Ayvazian JH, Ayvazian LF. A study of the hyperuricemia induced by hydrochlorothiazide and acetazolamide separately and in combination. *Journal of Clinical Investigation*. 1961;40(11):1961–6. DOI: 10.1172/JCI104421
 60. Leemhuis MP, Struyvenberg A. Significance of hypokalaemia due to diuretics. *The Netherlands Journal of Medicine*. 1973;16(1):18–28. PMID: 4572424
 61. Weidmann P. Metabolic Profile of Indapamide Sustained-Release in Patients with Hypertension: Data from Three Randomised Double-Blind Studies. *Drug Safety*. 2001;24(15):1155–65. DOI: 10.2165/00002018-200124150-00006
 62. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. PMID: 11057435
 63. Wu S, Sun L, Zhao H, Wang G, Li Y, Wang L et al. Chronic effects of low-dose hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006;34(5):396–9. PMID: 16776948
 64. Ames RP, Hill P. Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *The American Journal of Medicine*. 1976;61(5):748–57. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90156-X
 65. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: The case for low-dose diuretics. *The American Journal of Medicine*. 1996;101(3):83S–92S. DOI: 10.1016/S0002-9343(96)00271-9
 66. Ott SM, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Scholes D, Barlow WE. Effect of Low-Dose Thiazide Diuretics on Plasma Lipids: Results from a Double-Blind, Randomized Clinical Trial in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3):340–7. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.511107.x
 67. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G et al. Different Effects of Antihypertensive Regimens Based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide With or Without Lipid Lowering by Pravastatin on Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of PHYLLIS – A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807–12. DOI: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59
 68. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*. 2017;282(4):322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
 69. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(8):1120–2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.1652
 70. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2008;99(9):1522–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604686
 71. Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1545–54. DOI: 10.1111/jdv.12921
 72. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
 73. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekbom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *The Lancet*. 1991;338(8778):1281–5. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92589-T
 74. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121–3. DOI: 10.1136/bmj.39548.738368.BE
 75. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. -London: Royal College of Physicians (UK); 36 p.
 76. Fujiwara W, Izawa H, Ukai G, Yokoi H, Mukaide D, Kinoshita K et al. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. *Heart and Vessels*. 2013;28(3):316–22. DOI: 10.1007/s00380-012-0246-5
 77. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, Hirai M, Yamada K, Kato M et al. Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients. *Arzneimittelforschung*. 2011;60(02):71–5. DOI: 10.1055/s-0031-1296251
 78. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Edelman JM, Dahlöf B et al. Greater Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(7):786–93. DOI: 10.1038/ajh.2010.65
 79. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension Management of hypertension in adults in primary care - NICE clinical guideline 18. -London: Royal College of Physicians (UK); [Av. at: <https://www.scritub.com/limba/engleza/health/Hypertension-Management-of-hyp1241821313.php>]
 80. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
 81. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296–310. PMID: 11558866

Поступила 22.12.18 (Received 22.12.18)