**Лечение артериальной гипертонии: диуретики**

Профессор Ж.Д. Кобалава, Российский Университет дружбы народов, Москва

Несмотря на почти полувековую историю клинического применения и появление многочисленных новых классов антигипертензивных средств, диуретики уверенно сохраняют свои позиции в иерархии современных средств для длительного лечения артериальной гипертонии (АГ).

**Механизм действия диуретиков**

Дефект экскреции натрия с почками рассматривается как один из базовых механизмов АГ. Почка на любое повышение артериального давления (АД) реагирует увеличением экскреции натрия и воды для возвращения его к нормальным цифрам. У лиц с АГ кривая смещена в сторону более высокого АД, что означает необходимость более высокого уровня АД для эффективного натрийуреза. Если функция почек нарушена, то для эффективного натрийуреза требуется очень существенное повышение АД.

По определению, диуретики являются классом препаратов, увеличивающих количество выделяемой мочи. Но в клинической практике важнее их свойство вызывать отрицательный баланс натрия. Имеются убедительные данные о существенной роли натрия в становлении и закреплении АГ. К их числу относятся: повышение содержания натрия в стенке сосудов и эритроцитах у лиц с АГ; низкая распространенность АГ и отсутствие повышения АД с возрастом в популяциях с низким потреблением соли; возрастное повышение АД, коррелирующее с потреблением натрия в других популяциях; снижение АД у большинства пациентов при ограничении натрия и длительном приеме салуретиков; устойчивая ассоциация между солечувствительностью и инсулинорезистентностью; положительная связь между солечувствительностью и частотой сердечно-сосудистых осложнений [1]. Вышеперечисленные данные делают особенно привлекательным, по крайней мере с теоретических позиций, применение диуретиков у пожилых пациентов и пациентов с метаболическим вариантом АГ, патогенетической основой которого является инсулинорезистентность/гиперинсулинемия [2].

Первоначально диуретики снижают АД за счет увеличения экскреции натрия, уменьшения объема плазмы, внеклеточной жидкости и сердечного выброса. Через 6–8 нед диуретический эффект постепенно ослабевает, а сердечный выброс нормализуется. Это объясняется повышением концентрации ренина и альдостерона в крови, которые предотвращают дальнейшую потерю жидкости. Помимо диуретических механизмов, в реализации гипотензивного действия принимают участие и так называемые недиуретические механизмы. Они проявляются, по-видимому, при назначении субклинических доз традиционных (тиазидных) диуретиков и заключаются в сосудорасширяющем действии, вероятно за счет влияния на содержание внутриклеточного натрия. Важно отметить, что современный этап характеризуется смещением акцента с диуретических эффектов на недиуретические, которые собственно и определяют долговременную эффективность и истинную клиническую ценность диуретиков. Недиуретические механизмы наиболее полно изучены в отношении диуретика со свойствами периферического вазодилататора индапамида. Индапамид вызывает вазодилатирующий эффект вследствие уменьшения поступления в клетку ионов кальция, кроме того, как предполагается, увеличивает локальный синтез вазодилатирующих простагландинов.

**Препараты и дозы**

Для лечения АГ применяются следующие группы диуретиков (табл. 1): тиазидные, тиазидоподобные (индапамид, хлорталидон, ксипамид), петлевые и калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона и ингибиторы тубулярной секреции калия).

Первоначально тиазидные диуретики были внедрены в клиническую практику для устранения отеков, связанных с сердечной и почечной недостаточностью. Так как в этих ситуациях дозозависимый эффект был отчетливым и клинически значимым, это привело к использованию препарата и для лечения АГ в таких же высоких дозах. Однако в ходе дальнейших исследований у лиц с АГ было установлено, что использование доз более 25 мг не приводит к дальнейшему снижению АД, а лишь увеличивает количество побочных эффектов. Результаты клинических исследований у пожилых лиц SHEP, STOP-HYPERTENSION, MRC продемонстрировали эффективность еще более низких доз как для снижения АД, так и для снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Основные фармакокинетические параметры диуретиков представлены в табл. 1. Фармакологическое действие тиазидов зависит от функционирования тубулярной секреции, поэтому при почечной недостаточности их эффективность уменьшается. Петлевые диуретики применяются в случаях снижения почечной функции. Петлевые диуретики в отличие от тиазидных вызывают кальциурию и могут использоваться при гиперкальциемии. Остеопротективное действие тиазидных диуретиков доказано при АГ в постменопаузе. При отчетливом снижении АД применение калийсберегающих диуретиков лимитируется, во-первых, их побочными эффектами (гинекомастия, гиперкалиемия, нарушение функции ЦНС), а во-вторых, современной возможностью осуществлять гораздо более эффективную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ингибиторами АПФ. В настоящее время спиронолактон редко используется при лечении АГ.

Таким образом, класс диуретиков представляется неоднородным с точки зрения следующих наиболее важных параметров:

• место и продолжительность действия;

• выраженность диуретического эффекта (петлевые>тиазиды>индапамид);

• эффективность при почечной недостаточности (петлевые>индапамид>тиазиды);

• эффективность снижения АД (индапамид>тиазиды>петлевые);

• метаболические эффекты (тиазиды>петлевые>индапамид);

• гемодинамические и гормональные регуляторные механизмы.

**Результаты клинического применения**

Диуретики, как подчеркнуто в новых методических рекомендациях ВОЗ/МОАГ (1999), являются одним из наиболее ценных классов антигипертензивных средств. В недавно проведенном исследовании TOMHS представители всех классов антигипертензивных средств (ацебутолол, доксазозин, амлодипин и эналаприл) показали практически одинаковый по выраженности гипотензивный эффект независимо от особенностей фармакологического действия. На фоне применения диуретиков АД снижается постепенно (за исключением фуросемида в неотложных ситуациях), полный эффект развивается через 2–4 нед регулярного приема и в большинстве случаев однократное использование, независимо от еды, обеспечивает длительный антигипертензивный эффект. Препараты этой группы могут назначаться широкому кругу больных с АГ, однако они наиболее эффективны в пожилом возрасте [3–5], особенно при изолированном повышении систолического АД и наличии сердечной недостаточности [6, 7].

**Клинические преимущества**

Безусловными достоинствами диуретиков являются длительный опыт их применения и доказанное, по результатам многочисленных исследований, снижение сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза у больных АГ, леченных этими препаратами. Они входят в качестве практически обязательного компонента в комбинированную терапию АГ. Внедрение в клиническую практику низких доз диуретиков значительно улучшило переносимость этого класса.

В последние годы стали накапливаться данные об органопротективных эффектах диуретиков, среди которых наибольшее внимание привлекает значительное уменьшение гипертрофии левого желудочка на фоне гипотиазида и индапамида (TOMHS, LIVE). Эти обстоятельства наряду с низкой стоимостью диуретиков сохраняют за ними первые позиции при выборе антигипертензивного препарата.

**Противопоказания и побочные эффекты**

Правильный режим дозирования диуретиков в значительной степени уменьшил число состояний и заболеваний, при которых они противопоказаны. В частности, в национальных (США) рекомендациях по лечению АГ [5] отмечается, что диуретики могут оказать неблагоприятные эффекты только при подагре, а в качестве возможного противопоказания к их применению – сексуально активные мужчины и наличие дислипидемии (табл. 2). Типичные побочные эффекты диуретиков следующие: головная боль, утомляемость, слабость, головокружение, тошнота, гипокалиемия, гипонатриемия, депрессия, снижение либидо. В литературе, чаще всего в качестве нежелательного эффекта, указывается неблагоприятное метаболическое действие. Изменение взглядов на природу АГ как на заболевание, характеризующееся комплексом гемодинамических и метаболических расстройств, повысило требования к метаболическим эффектам гипотензивных препаратов [6, 7]. Метаболическую нейтральность наряду с органопротективными свойствами отчетливо проявляет сульфонамидный диуретик индапамид.

Описаны повышение резистентности к инсулину и уровня общего холестерина при применении тиазидных диуретиков в высоких дозах. Однако эти нарушения исчезают у большинства пациентов в течение первого года, а при терапии малыми дозами гипотиазида (12,5 мг/сут) или индапамида 2,5 мг/сут практически отсутствуют. Более того, именно в отношении диуретиков установлено, что они не повышают, а отчетливо уменьшают число сердечно-сосудистых осложнений. В долговременных крупномасштабных наблюдениях, таких как SHEP и HDFP [8], с применением диуретиков у пациентов с гиперлипидемией отмечено такое же благоприятное влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, как и у лиц с нормальным липидным спектром. По данным этих исследований, следует отметить, что у больных сахарным диабетом в большей степени произошло снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности по сравнению с группой без диабета [9]. Данные о повышении риска развития сахарного диабета на фоне применения диуретиков, так же как и b-адреноблокаторов, получены в ретроспективных исследованиях.

Повторный анализ частоты летальных исходов в исследовании MRFIT [10] не потвердил предварительных данных о повышении риска внезапной смерти при применении диуретиков у лиц, с исходно измененной ЭКГ. Более того, в исследованиях SHEP и TOMHS отсутствие повышения эктопической активности миокарда под влиянием диуретиков подтверждено при холтеровском мониторировании ЭКГ.

Гипокалиемия у лиц, леченных тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, чаще протекает бессимптомно, в ряде случаев отмечаются вялость, утомляемость, запоры, судороги. При отсутствии предшествующего повреждения миокарда, нарушения его деятельности, в случае гипокалиемии – редки, но при наличии ишемии миокарда, его гипертрофии или недостаточности даже умеренная гипокалиемия может оказаться аритмогенной. В ходе лечения тиазидными диуретиками при риске гипокалиемии следует контролировать уровень магния крови, так как при его снижении увеличивается чувствительность к гипокалиемии. Проблема гипокалиемии реально значима для пациентов с сахарным диабетом. Между уровнем инсулина и калием существует четкая связь: гиперкалиемия стимулирует секрецию инсулина, гипокалиемия ингибирует ее.

К числу общих мер, позволяющих уменьшить гипокалиемию и другие электролитные нарушения, индуцированные диуретиками, относятся следующие: использование минимальных доз диуретиков; уменьшение потребления натрия до 2,5 мг/сут; увеличение потребления калия; более широкое использование диуретиков в комбинированном режиме. Эффективная комбинация препаратов подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия в целях получения аддитивного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений.

Комбинация диуретиков с b-адреноблокаторами характеризуется доказанной эффективностью в отношении снижения АД, низкой стоимостью, устранением активации РААС диуретиками и задержки натрия b-адреноблокаторами. Но такая комбинация не может быть признана оптимальной с точки зрения возможного влияния на метаболические процессы.

Идеальной комбинацией, воздействующей на два краеугольных камня патофизиологии АГ, является комбинация диуретиков с ингибиторами АПФ. Цепь событий такова: уменьшение объема — активация РААС (возможная причина ускользания гипотензивного эффекта при монотерапии диуретиками). Ингибиторы АПФ более эффективно, чем b-адреноблокаторы, нейтрализуют этот механизм обратной связи [1]. Калийсберегающие диуретики следует применять осторожно из-за опасности гиперкалиемии.

Открытая, но скорее теоретическая проблема – сочетание диуретиков с антагонистами кальция, так как гипотензивное действие последних реализуется не в малой степени благодаря их натрийуретическому эффекту.

Надежды с решением проблемы лучшей переносимости диуретиков связаны с новой лекарственной формой индапамида замедленного действия, которая из-за равномерного постепенного высвобождения активного вещества улучшает характеристики водно-электролитного баланса. Эта форма позволила снизить эффективную дозу препарата до минимального уровня – 1,5 мг.

Необходимо упомянуть о наиболее распространенных ошибках, которые могут привести и приводят к недооценке клинической ценности диуретиков: преждевременная смена тактики терапии; назначение диуретиков после или вместе с антагонистами кальция; назначение двух диуретиков с одинаковым механизмом действия; назначение тиазидных или калийсберегающих диуретиков при сниженной функции почек; назначение тиазидов при низком сердечном выбросе; сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой, стероидными гормонами, антиаритмиками 1- и 3-го классов, теофиллином или b2-адреномиметиками. Нестероидные противовоспалительные препараты уменьшают эффективность тиазидных и петлевых диуретиков, поскольку усиливают реабсорбцию натрия в восходящем участке петли Генле. Они также могут спровоцировать гиперкалиемию, уменьшая секрецию ренина и альдостерона. Последнее обстоятельство особенно важно при комбинированном использовании с калийсберегающими диуретиками.

**Перспективы применения**

Целесообразность применения диуретиков для длительного лечения всех типов и стадий АГ несомненна. Современные международные рекомендации делают акцент на индивидуальный выбор препаратов (табл. 2). С этой точки зрения применение диуретиков предпочтительно у пожилых пациентов, при изолированной систолической АГ, сердечной недостаточности, ожирении, высоком потреблении соли и необходимости более дешевой терапии. Большинство гипотензивных препаратов вызывает задержку жидкости, поэтому диуретики усиливают их эффект, в связи с чем широко следует использовать диуретики на второй ступени, когда монотерапия первым препаратом оказывается недостаточно эффективной.

**Список литературы**

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. (Руководство для врачей). М., Универсум Паблишинг, 1997.

2. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ et al. Effects of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993; 118: 129–38. M8.

3. MacMachon S,Roggers A. The effects of blood pressure reduction in old patients: an ovеrview of five randomised controlled trials in elderly hypertensives. Clin Exp Hypertens 1993; 15: 967–78.

4. Mulrow CD, Cornell JA,Herrera CL et al. Hypertension in the elderly: implications and generalizibility of randomised trials. JAMA 1994; 272: 1932–8.

5. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialised countries since 1950/ World Health Stat 1998; 41: 155–68.

6. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention Evaluation and treatment of High Blood Pressure. Arch of Inter Med 1997; 157: 2413–46.

7. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension 1999; 17: 151–18310.

8. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: mortality by race-sex and blood-pressure level: a further analysis. J Community Health 1984; 9: 314–27.

9. Curb JD, Pressel SL, Culter JA et al. for the Systolic Hypertention in the Elderly program Cooperative research group effect of diuretic based antihypertensive treatment on сardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276: 1886–92.

10. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, сigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316 099 white men. Arch Intern Med 1992; 23: 275–85.