

## Контролируемая монотерапия диуретиками у больных артериальной гипертонией: эффективность и метаболическая безопасность

А.А. СЕМЕНКИН<sup>1</sup>, Л.А. ЖИВИЛОВА<sup>1</sup>, Г.И. НЕЧАЕВА<sup>1</sup>, О.И. ЧИНДАРЕВА<sup>1</sup>, Е.Н. ЛОГИНОВА<sup>1</sup>, Т.В. ПРИТЫКИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия; <sup>2</sup>ООО «Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия

### Резюме

**Цель исследования** — оценить гипотензивную эффективность и метаболические эффекты контролируемой монотерапии гидрохлоротиазидом (ГХТ) и индапамид-ретардом (ИР) больных артериальной гипертонией (АГ).

**Материалы и методы.** В исследование включили 50 больных эссенциальной АГ II стадии I—3-й степени повышения артериального давления (АД), на протяжении 3 мес получавших монотерапию ИР ( $n=25$ ) либо ГХТ ( $n=25$ ). Определяли динамику АД, уровня липидов, глюкозы и калия в крови. Эффективность гипотензивной терапии оценивали в объединенной группе и в подгруппах больных, выделенных в зависимости от использованного диуретика и наличия ( $n=27$ ) или отсутствия ( $n=23$ ) терапии на предшествующих этапах.

**Результаты.** В целом из всех включенных в исследование через 3 мес терапии целевого уровня АД достигли 54% пациентов. Доля лиц с нормализацией АД была сопоставима в группах ГХТ и ИР (52 и 56% соответственно) и у ранее леченных больных и тех, кому антигипертензивные препараты назначались впервые (51,8 и 56,5% соответственно). Нормализация систолического АД достигнута у 78% и диастолического у 58% больных. Наибольшая частота достижения целевых уровней АД отмечена у лиц с 1-й степенью повышения АД (94,1%), среди лиц с 2-й и 3-й степенью она составила 42,9 и 16,7% соответственно. ИР оказался метаболически нейтральным, тогда как на терапии ГХТ отмечено достоверное повышение уровня триглицеридов и глюкозы в крови на 15,3% ( $p<0,05$ ) и 12,2% ( $p<0,05$ ) соответственно.

**Заключение.** Контролируемая монотерапия диуретиками позволяет добиваться нормализации АД более чем у 50% больных АГ. ГХТ и ИР дают сходную гипотензивную эффективность. Ввиду негативных изменений липидного и углеводного обмена на фоне приема относительно небольших доз ГХТ ИР является предпочтительной альтернативой при длительном лечении больных АГ.

*Ключевые слова:* гидрохлоротиазид, индапамид, монотерапия, артериальная гипертония, антигипертензивная эффективность, липиды крови, глюкоза крови.

## Controlled diuretic monotherapy in hypertensive patients: Efficiency and metabolic safety

А.А. SEMENKIN<sup>1</sup>, Л.А. ZHIVILOVA<sup>1</sup>, G.I. NECHAEVA<sup>1</sup>, O.I. CHINDAREVA<sup>1</sup>, E.N. LOGINOVA<sup>1</sup>, T.V. PRITYKINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia; <sup>2</sup>ООО «UltraMed» Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

**Aim.** To evaluate the antihypertensive efficiency and metabolic effects of controlled monotherapy with hydrochlorothiazide (HCT) and indapamide retard (IR) in hypertensive patients.

**Subjects and methods.** The study included 50 patients with Stage II essential hypertension, grades 1-3 blood pressure (BP) elevation, who received 3-month monotherapy with IR ( $n=25$ ) or HCT ( $n=25$ ). Changes were determined in BP, blood lipid, glucose, and potassium levels. The efficiency of antihypertensive therapy was evaluated in the entire group and subgroups of patients identified in accordance with the used diuretic and the presence ( $n=27$ ) or absence ( $n=23$ ) of therapy at previous stages.

**Results.** A total of 54% of the patients included in the study achieved target BP after 3 months of therapy. The proportion of individuals with normalized BP was comparable in the HCT and IR groups (52 and 56%, respectively) and in previously treated patients and those who used for the first time antihypertensive drugs (51.8 and 56.5%, respectively). Normalization of systolic and diastolic BPs was achieved in 78 and 58% of the patients, respectively. Target BP was achieved in 94,1%, 42,9% and 16,7% of patients with grades 1,2 and 3 hypertension, respectively. IR proved to be metabolically neutral whereas HCT was found to significantly increase the blood levels of triglycerides and glucose by 15.3% ( $p<0.05$ ) and 12.2% ( $p<0.05$ ), respectively.

**Conclusion.** Controlled diuretic monotherapy allows BP normalization in more than 50% of the hypertensive patients. HCT and IR have similar antihypertensive efficiency. Because of the negative changes observed in lipid and carbohydrate metabolism with the use of relatively small doses of HCT, IR is a preferential alternative in the long-term treatment of hypertensive patients.

**Keywords:** hydrochlorothiazide, indapamide, monotherapy, hypertension, antihypertensive efficiency, blood lipids, blood glucose.

АГ — артериальная гипертония  
АГП — антигипертензивные препараты  
АГТ — антигипертензивная терапия  
АД — артериальное давление  
ГХТ — гидрохлоротиазид

ДАД — диастолическое АД  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — индапамид-ретард  
ОХС — общий холестерин  
ПАД — пульсовое АД

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД — систолическое АД  
ТГ — триглицериды

ТД — тиазидные диуретики  
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

В современных рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) указывается, что основной целью терапии при АГ является улучшение прогноза у больных [1]. Одним из основных инструментов для решения указанной задачи является достижение целевого уровня артериального давления (АД). По данным исследования ЭССЕ, контроль АД в России остается на низком уровне (целевых уровней АД достигают только  $\frac{1}{3}$  женщин и 14,4% мужчин), тогда как активно лечатся 53,5% женщин и 41,4% мужчин [2]. В данной ситуации особую важность приобретают меры по выбору наиболее эффективных вариантов антигипертензивной терапии (АГТ), и мнения специалистов склоняются к преимущественному назначению комбинаций 2–3 лекарственных препаратов уже на ранних этапах лечения в ущерб монотерапии [1].

Еще одним аспектом терапии, направленной на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ, является коррекция всех имеющихся факторов риска, включая нарушения липидного и углеводного обмена. Известно, что различные группы антигипертензивных препаратов (АГП) и отдельные препараты внутри групп неодинаково влияют на сопутствующие факторы риска. Так, показаны негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков (ТД) и низкоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов [3]. В противоположность этому имеются исследования, демонстрирующие метаболическую нейтральность тиазидоподобного диуретика индапамида-ретард (ИР) даже у больных АГ и сахарным диабетом [4, 5].

Соответственно цель нашего исследования состояла в оценке антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические параметры контролируемой монотерапии наиболее широко используемыми диуретиками — гидрохлоротиазидом (ГХТ) и ИР больных АГ.

## Материалы и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Омского государственного медицинского университета. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включили 50 мужчин и женщин, больных эссенциальной АГ II стадии в возрасте 30–65 лет (основная группа). До включения в исследование 27 больных получали постоянную гипотензивную терапию, однако не достигали целевых уровней АД (1-я группа). Среди этих пациентов 5 получали 3 АГП, 12

— 2 препарата и 10 — монотерапию (в среднем 1,8 препарата). Распределение по группам препаратов было следующим: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — 22 пациента, антагонисты кальция — 9 пациентов, диуретики — 12 пациентов и  $\beta$ -адреноблокаторы — 6 пациентов. В этой группе перед исходным обследованием соблюдался 2-недельный период «вымывания» препаратов, на время которого больным рекомендовались АГП короткого действия в режиме «по требованию». Остальным 23 пациентам регулярная гипотензивная терапия ранее не проводилась (2-я группа).

В исследование не включали лиц с сахарным диабетом и противопоказаниями к применению ТД.

После исходного обследования больные случайным образом распределялись в 2 группы по 25 человек, которым назначались либо ГХТ (гипотиазид, «Sanofi-Synthelabo») в дозе 25 мг однократно в сутки (группа ГХТ), либо ИР (арифон-ретард, «Servier») 1,5 мг однократно в сутки (группа ИР). Для повышения точности соблюдения больными схемы назначенного лечения на каждом визите осуществляли подсчет таблеток, оставшихся в блистерах, выданных пациентам. Дополнительно к медикаментозной терапии больным давали стандартные инструкции по изменению пищевого поведения и физической активности. Продолжительность исследования составила 3 мес.

Исходно, через 3 нед и 3 мес больным измеряли АД методом Рива-Роччи—Короткова по стандартной методике и проводили антропометрическое исследование, включавшее определение роста, массы тела и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Контроль биохимических показателей крови (липидный состав, глюкоза, калий) осуществляли в начале и конце исследования в одной лаборатории. Все обследования проводили в утренние часы натощак.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе SPSS 13.0. Результаты представлены как средние значения  $\pm$  стандартное отклонение. Средние значения непрерывных переменных сравнивали при помощи критерия *t* Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Сравнение средних значений нескольких групп проводили при помощи одностороннего теста ANOVA. Для сравнения распределений бинарных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты закончили протокол исследования. Клинически значимых побочных эффектов не отмечено.

Степень повышения АД в основной группе по данным исходного обследования составила: 1-я — у 17 (34%), 2-я — у 21 (42%) и 3-я — у 12 (24%). Изолированная систолическая АГ выявлялась у 5 (10%) пациентов. Исходные характеристики больных приведены в **табл. 1**. На основании одностороннего теста ANOVA все выделенные подгруппы не имели статистических различий с основной группой ни по одному из показателей ( $p$  от 0,24 до 1,00), равно как и подгруппы ГХТ и ИР. Достоверные различия определялись по отдельным показателям только при сравнении 1-й и 2-й группы. Так, среди больных с ранее не-

### Сведения об авторах:

*Живилова Лилия Анатольевна* — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

*Нечаева Галина Ивановна* — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины ПДО

*Чиндарева Олеся Игоревна* — ассистент каф. внутренних болезней и семейной медицины ПДО

*Ложинова Екатерина Николаевна* — к.м.н., ассистент каф. внутренних болезней и семейной медицины ПДО

*Притыкина Татьяна Владимировна* — к.м.н., зав. клинко-диагностической лаб.

### Контактная информация:

*Семенкин Александр Анатольевич* — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней и семейной медицины ПДО; 644033 Омск, ул. Красный Путь, 127; e-mail: asemyonkin@mail.ru

контролируемой АГ (1-я группа) преобладали женщины, они были старше и имели более высокое САД и ПАД по сравнению с ранее нелечеными больными (2-я группа). После рандомизации распределение по терапии в 1-й и 2-й группах оказалось следующим: 14 против 13 и 11 против 12 для ГХТ и ИР соответственно ( $p=0,78$ ).

Данные по динамике АД в основной группе и 1-й и 2-й группах представлены в **табл. 2**. Уже через 3 нед выявлено значительное снижение средних САД, ДАД и ПАД по всем выборкам ( $p<0,001$  для всех показателей). Через 3 месяца терапии степень снижения АД нарастала или не изменялась практически во всех группах, за исключением группы ГХТ, в которой имела тенденция к повышению ДАД по сравнению с таковым через 3 нед терапии ( $p=0,09$ ). При использовании одностороннего теста ANOVA достоверных межгрупповых различий по степени снижения САД, ДАД и ПАД не определялось как через 3 нед, так и через 3 мес ( $p$  от 0,16 до 0,76), однако имела тенденция к более выраженному снижению САД и ПАД у больных 1-й группы по сравнению с аналогичными показателями у больных 2-й на протяжении всего исследования и к более выраженному снижению ДАД при терапии ИР по сравнению с ГХТ к концу исследования.

В **табл. 3** приведены доли больных, достигших целевых уровней АД. Независимо от принадлежности к группе, через 3 нед терапии число больных, достигших целевого АД, составило более 30%, а к концу исследования — более 50%. Скорость достижения целевого АД в группе ГХТ была несколько выше, чем в группе ИР (56% против 32% пациентов через 3 нед терапии соответственно), что определялось более медленной нормализацией ДАД (60% против 36% пациентов через 3 нед терапии соответственно). Однако к концу исследования группы выровнялись по этому показателю (52% против 56% соответственно), а частота достижения целевых уровней ДАД стала выше в группе ИР (64% против 52% пациентов). В целом терапия диуретиками приводила к большей частоте нормализации САД, чем ДАД (78% против 58%). Примечательно, что среди пациентов, не достигавших целевых уровней АД на

фоне терапии, проводившейся до включения в исследование (в том числе комбинированной), более чем у 50% монотерапия диуретиками оказалась успешной.

Целевой уровень АД достигнут у 16 (94,1%) из 17 больного с 1-й степенью повышения АД, у 9 (42,9%) из 21 больных — со 2-й степенью и у 2 (16,7%) из 12 больных — с 3-й степенью.

Сравнительная характеристика метаболических изменений в группах терапии ГХТ и ИР отражена в **табл. 4**. В обеих группах отмечено достоверное сходное снижение массы тела и ИМТ. Изменения липидного состава крови в группе ИР оказались незначимыми за исключением уровня ОХС и ХС ЛПНП, которые достоверно снизились. Степень снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП в группе ГХТ практически не отличалась от таковой на фоне приема ИР, однако отмечено почти в 2 раза большее повышение уровня ТГ, достоверное как по отношению к исходному, так и при межгрупповом сравнении. Уровень глюкозы в венозной крови натощак не изменился за 3 мес лечения ИР, в то время как на фоне терапии ГХТ этот показатель достоверно повысился по сравнению с таковым в группе ИР. Изменения уровня калия крови в обеих группах оказались минимальными и статистически незначимыми.

## Обсуждение

По данным различных источников, эффективность монотерапии АГ в среднем составляет 29—39% [6, 7]. В соответствии с результатами метаанализа более 30 исследований среднее снижение АД при приеме ГХТ в дозе 25 мг составляет 8 и 3 мм рт.ст. для САД и ДАД соответственно [8]. Известно, что ТД являются препаратами выбора для лечения систолической АГ и в старших возрастных группах [1]. Средний возраст больных в нашем исследовании составлял около 50 лет, а изолированная АГ встречалась лишь в 10% случаев. Тем не менее частота нормализации АД при монотерапии диуретиками через 3 мес была выше (54% больных), как и средняя степень снижения АД (около 20 мм рт.ст. для САД, 10 мм рт.ст. для ДАД и 14 мм рт.

**Таблица 1.** Исходные характеристики групп

Параметр	Основная группа ( $n=50$ )	Группа ГХТ ( $n=25$ )	Группа ИР ( $n=25$ )	1-я группа ( $n=27$ )	2-я группа ( $n=23$ )
Возраст, годы	49,4±8,4	49,5±8,4	49,3±8,6	51,9±7,7	46,5±8,5*
Женщины, абс. число (%)	30 (60)	16 (64)	14 (56)	22 (81,5)	8 (34,8)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6±5,0	30,4±4,7	30,8±5,3	30,7±5,4	30,5±4,5
САД, мм рт.ст.	155,9±18,3	157,3±20,5	154,4±16,0	164,2±19,1	146,1±100,2*
ДАД, мм рт.ст.	100,4±10,4	100,7±11,9	100,2±8,8	100,6±11,6	100,2±8,9
ПАД, мм рт.ст.	55,4±16,1	56,6±17,1	54,3±15,3	63,5±14,9	45,9±11,7*
ОХС, ммоль/л	6,8±1,2	6,8±1,2	6,7±1,2	6,6±1,1	6,9±1,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±1,1	4,7±1,1	4,8±1,1	4,6±1,1	4,9±1,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,4±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	1,4±0,3
ТГ, ммоль/л	1,5±0,7	1,4±0,7	1,5±0,7	1,4±0,5	1,6±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,6	4,9±0,7	5,3±0,6	5,0±0,7	5,2±0,6
Калий, ммоль/л	4,3±0,3	4,4±0,4	4,3±0,3	4,4±0,2	4,3±0,3

*Примечание.* Здесь и в табл. 2—4: основная группа — объединенная группа больных, включенных в исследование; 1-я группа — больные, получавшие ранее регулярную АГТ; 2-я группа — больные без предшествующей АГТ. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ПАД — пульсовое АД; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; \* —  $p<0,05$  при сравнении 1-й и 2-й групп (критерий  $t$  Стьюдента и критерий  $\chi^2$ ).

**Таблица 2. Динамика АД на фоне терапии**

Параметр	Основная группа (n=50)	Группа ГХТ (n=25)	Группа ИР (n=25)	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=23)
ΔСАД, мм рт.ст.					
3 нед	-22,7±10,2	-22,9±10,9	-22,6±9,6	-24,9±11,1	-20,2±8,5
3 мес	-25,3±11,4	-25,0±11,1	-25,6±11,9	-28,0±11,8	-22,1±10,2
ΔДАД, мм рт.ст.					
3 нед	-10,8±6,5	-12,0±8,4	-9,5±3,6	-10,7±6,7	-10,9±6,5
3 мес	-11,2±6,5	-9,7±5,7	-12,8±6,9	-10,6±6,6	-12,0±6,4
ΔПАД, мм рт.ст.					
3 нед	-12,0±8,8	-10,8±9,6	-13,1±8,0	-14,2±8,1	-9,3±9,0
3 мес	-14,1±10,7	-15,3±11,6	-12,8±9,7	-17,4±10,2	-10,1±10,0

*Примечание.* ΔСАД — снижение САД по отношению к исходному; ΔДАД — снижение ДАД по отношению к исходному; ΔПАД — снижение ПАД по отношению к исходному.

**Таблица 3. Доля больных, достигших целевого уровня АД**

Параметр	Основная группа (n=50)	Группа ГХТ (n=25)	Группа ИР (n=25)	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=23)
Целевое САД, %					
3 нед	76	68	84	63	91,3
3 мес	78	72	84	63	96,7
Целевое ДАД, %					
3 нед	48	60	36	44,4	52,2
3 мес	58	52	64	59,3	56,5
Целевое АД, %					
3 нед	44	56	32	37	52,2
3 мес	54	52	56	51,8	56,5

**Таблица 4. Динамика метаболических показателей на фоне терапии**

Параметр, ммоль/л (%)	Группа ГХТ	Группа ИР
Δ ИМТ	-0,6±0,7 (-1,8)**	-0,5±0,9 (-1,6)*
Δ ОХС	-0,4±0,9 (-5,3)*	-0,5±0,9 (-7,0)*
Δ ХС ЛПНП	-0,5±0,7 (-10,9)**	-0,5±1,0 (-10,6)*
Δ ТГ	+0,2±0,4 (+15,3)*	+0,1±0,4 (+7,9)^
Δ ХС ЛПВП	+0,1±0,3 (+3,6)	-0,0±0,3 (-1,9)
Δ Глюкоза	+0,6±1,1 (+12,2)*	+0,1±0,8 (+2,0)^
Δ Калий	-0,1±0,4 (-2,0)	-0,1±0,4 (-2,8)

*Примечание.* \*, \*\* —  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  при сравнении с исходными показателями; ^ —  $p < 0,05$  при межгрупповом сравнении (критерий  $t$  Стьюдента для связанных и не связанных выборок).

ст. для ПАД) по сравнению с данными литературы. Это может быть объяснено жестким контролем за регулярностью приема лекарственных препаратов, а также дополнительным вкладом от соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, что подтверждалось достоверным снижением средних по группам значений ИМТ. Принимая во внимание, что частота нормализации САД в нашем исследовании достигала около 80%, следует ожидать еще большую долю лиц с целевым АД в случае контролируемой монотерапии диуретиками при изолированной систолической АГ.

Степень снижения АД и доля больных, достигших целевого АД к концу исследования, были сходными при приеме ГХТ и ИР, однако темпы снижения ДАД выше при приеме ГХТ. В свою очередь в этой группе имела тенденция к ухудшению контроля ДАД к концу исследо-

вания. Известно, что снижение объема циркулирующей крови и концентрации натрия крови при применении ТД может приводить к активации РААС и симпатико-адреналовой системы — эффект, потенциально повышающий тонус сосудов [9]. В то же время описано прямое сосудорасширяющее действие индапамида, реализующееся за счет повышения синтеза простаглицлина в сосудистой стенке [10]. В связи с этим эффект ГХТ по снижению ДАД в отличие от индапамида может отчасти теряться при продолжительном лечении.

С практической точки зрения интересными представляются два момента. Во-первых, в выборку больных включались лица с различной степенью повышения АД. К концу исследования целевых уровней АД достигли практически все пациенты с 1-й степенью повышения АД, тем не менее, более чем у 1/3 при 2-й степени повышения АД и у

каждого 6-го пациента при 3-й степени отмечалась нормализация АД. В связи с этим становится неубедительным подход, отраженный в современных рекомендациях [1], о необходимости назначения комбинированной терапии большинству больных АГ на более ранних этапах. Доказано, что даже у пациентов с признаками поражений органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка сердца, микроальбуминурия) применение ИР уменьшает эти проявления не менее, а в некоторых случаях и более эффективно, чем эталонные препараты — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [11, 12]. Во-вторых, в группе больных, получавших гипотензивную терапию, в том числе комбинированную до включения в исследование, доля лиц, достигавших целевого АД к концу 3-го месяца, оказалась такой же, как и у ранее не леченных пациентов, с учетом, что среднее САД у них было достоверно ниже. Этот результат свидетельствует, что при назначении АГТ необходимо стремиться не к увеличению количества назначаемых препаратов, а к повышению степени соблюдения больными схемы назначенного лечения и более строгому выполнению рекомендаций по изменению образа жизни, а длительность периода наблюдения за больными должна быть достаточной для адекватной оценки эффективности выбранного режима назначения препаратов. Кроме того, имеются работы, доказывающие, что последовательное переключение пациентов с одной группы препаратов на другую в рамках монотерапии может повысить степень достижения целевого АД до 73%, что еще раз подчеркивает возможность назначения монотерапии у достаточно большого числа больных АГ [6].

Оба диуретика в использованных дозах оказались безопасными в отношении развития гипокалиемии. Изменения уровня калия крови были минимальными на обоих режимах терапии, гипокалиемия за 3 мес наблюдения не выявлялась.

В отличие от гипотензивного эффекта уже через 3 мес терапии выявлены различия между исследованными диуретиками по влиянию на липидный и углеводный обмен с достоверным увеличением уровня ТГ и глюкозы при терапии ГХТ и отсутствием достоверных изменений этих показателей на фоне приема ИР (арифон-ретард, «Servier»). Полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии негативных метаболических эффектов у более «старых» ТД в отличие от тиазидоподобного диуретика индапамида [3—5, 13, 14]. Несколько неожиданным оказалось выявленное в обеих терапевтических группах достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП и отсутствие изменений уровня ХС ЛПВП. Объяснением данного несоответствия могло служить достоверное снижение массы тела у больных при контрольном обследовании через 3 мес, что в свою очередь могло быть обусловлено изменением образа жизни у ряда больных (пищевое поведение,

физическая активность). Наиболее вероятно, что выявлявшиеся при терапии диуретиками метаболические изменения явились следствием смешанного (медикаментозного и немедикаментозного) воздействия, так как известно, что диета с низким содержанием жира и высоким содержанием углеводов приводит к снижению уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПВП, тогда как повышение физической активности и снижение массы тела являются вмешательствами, повышающими уровень ХС ЛПВП [15—17]. Приведенные рассуждения не исключают различий в метаболических эффектах двух изучавшихся диуретиков, так как изменения антропометрических показателей в обеих терапевтических группах практически идентичные. Таким образом, негативные метаболические изменения при использовании небольших доз ГХТ в отличие от индапамида развиваются уже за относительно небольшой период лечения даже при положительных изменениях образа жизни. В литературе имеются доказательства потенциального неблагоприятного влияния на отдаленный прогноз у больных АГ негативных изменений углеводного обмена при использовании диуретиков в качестве АГТ [18—20]. Косвенным подтверждением возможных неблагоприятных сосудистых последствий терапии ГХТ у этих больных являются результаты исследования функции эндотелия, опубликованные нами ранее [21]. В соответствии с ними терапия ГХТ в течение 3 мес в отличие от лечения индапамидом приводила к достоверному ухудшению зависимых от эндотелия вазомоторных реакций, ассоциированных с негативными изменениями углеводного обмена.

## Заключение

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

— ГХТ в дозе 25 мг и ИР (арифон-ретард, «Servier») обладают сходной антигипертензивной эффективностью, позволяя добиваться целевых уровней АД примерно у 50% больных АГ в рамках контролируемой монотерапии даже в случае перевода с предшествующей комбинированной терапии;

— повышение эффективности АГТ во многих случаях должно достигаться за счет повышения степени соблюдения больными схемы назначенного лечения и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, а не путем увеличения количества одновременно назначаемых АГП;

— в связи с метаболической нейтральностью ИР (арифон-ретард, «Servier») имеет преимущества перед ГХТ при длительном лечении больных АГ в рамках как моно-, так и комбинированной терапии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151 2159–2219
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14

3. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1819-1825.  
doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.023
4. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-1165.  
doi:10.2165/00002018-200124150-00006
5. Kuo SW, Hung YJ, Hsieh AT et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003;16(8):623-628.  
doi:10.1016/S0895-7061(03)00896-3
6. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet.* 1999;353(9169):2008-2013.  
doi:10.1016/S0140-6736(98)07614-4
7. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(3):241-247.  
doi:10.1016/S0895-7061(00)01266-8
8. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD003824.  
doi:10.1002/14651858.CD003824.pub2
9. Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5(4):155-160.  
doi:10.3317/jraas.2004.034
10. Uehara Y, Shirahase H, Nagata T et al. Radical scavengers of indapamide in prostacyclin synthesis in rat smooth muscle cell. *Hypertension.* 1990;15(2):216-224.  
doi:10.1161/01.hyp.15.2.216
11. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18(10):1465-1475.  
doi:10.1097/00004872-200018100-00015
12. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1613-1622.  
doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
13. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1989;321:868-873.  
doi:10.1056/nejm198909283211305
14. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH et al. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf.* 2001;24:443-456.  
doi:10.2165/00002018-200124060-00003
15. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:1009-1015. PMID: 10584045
16. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Mueller WM et al. Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high-carbohydrate diets: effects of energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1439-1447. PMID: 10837283
17. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):267-270.  
doi:10.1016/S1567-5688(11)70885-6.
18. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care.* 2003;26(3):848-854.  
doi:10.2337/diacare.26.3.848
19. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43(5):963-969.  
doi:10.1161/01.hyp.0000125726.92964.ab
20. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ.* 2003;326(7391):681.  
doi:10.1136/bmj.326.7391.681
21. Семенкин А.А. Возможности использования показателей функции сосудистой стенки в качестве маркеров негативных метаболических эффектов лечения тиазидными диуретиками больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2007;79(4):31-38. PMID: 17564015

Поступила 22.06.2016