

**Е.И. Чазов**

академик РАН и РАМН, генеральный директор ФГУ «РКНПК Минздравсоцразвития России»

**Л.Г. Ратова**

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий ФГУ «РКНПК Минздравсоцразвития России», ответственный секретарь Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

# ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Представлены роль тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и их влияние на долгосрочный прогноз пациентов исходя из результатов контролируемых клинических исследований.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, лечение, прогноз

Role of thiazide diuretics in treatment of arterial hypertension and their influence on long-term prognosis of patients according to the results of placebo-controlled clinical studies are described.

*Key words:* arterial hypertension, thiazide diuretics, treatment, prognosis

Первые упоминания о диуретиках встречаются еще в работах Парацельса, который в XVI в. стал использовать в этих целях каломель и хлорид ртути. Эти препараты отличались очень слабым мочегонным эффектом и применялись вплоть до начала XX в. В 1920 г. было случайно обнаружено мочегонное действие препаратов органической ртути, применяемых для лечения сифилиса, и в клинической практике появился меркузал. Только во второй половине XX в. были разработаны современные диуретики, к числу которых относятся тиазидные, петлевые и калийсберегающие препараты. После их появления устаревшие ртутные диуретики уже не использовались из-за их высокой токсичности.

Оказывая влияние на водно-электролитный баланс, объем циркулирующей крови и тонус сосудов, диуретики практически сразу же стали использоваться как антигипертензивные средства. И по сей день они занимают важное место в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нашей стране наиболее активно изучением и внедрением в клиническую практику диуретиков

занималась школа Евгения Михайловича Тареева в Первом Московском медицинском институте (теперь Первый Московский государственный медицинский университет). Евгений Михайлович был не только прекрасным диагностом, но и врачом с энциклопедическими знаниями проблем, которыми он занимался. Попытаться сравниться с ним было крайне трудно. Рассматривая в нашем обсуждении наиболее спорную для врача проблему места и значимости тиазидных диуретиков в лечении больных с артериальной гипертензией, мы пытались представить его по принципам Е.М. Тареева с привлечением данных различных авторов, а также крупных многоцентровых исследований и нашего опыта. Еще в 1948 г. в своей монографии «Гипертоническая болезнь» Е.М. Тареев писал, что при лечении больных гипертонической болезнью (ГБ) «надо считать рациональным применение тех сосудорасширяющих средств, которые прямо противодействуют сокращению артериол или способствуют разрушению и выделению основного прессорного гуморального фактора...». Лечить пациентов с ГБ Е.М. Тареев рекомендовал с помощью седативной

терапии, рационального режима, диеты и сосудорасширяющих средств (папаверин, сернокасилая магnezия, никотиновая кислота, диуретин). Он писал, что «папаверин, диуретин находят показания также при гипертонической болезни, осложненной поражением сердца», а меркузал рекомендовал назначать больным гипертонической болезнью с задержкой жидкости [3].

Первый тиазидный диуретик (ТД) гидрохлортиазид был синтезирован в 1952 г. и уже через 4 года стал использоваться в клинической практике. Через 10 лет был впервые применен петлевой диуретик фуросемид. За последующие годы активного применения мочегонных средств был накоплен клинический опыт, а также разработаны новые классы диуретиков (осмотические, калийсберегающие). Появление ТД и обнаружение у них выраженного антигипертензивного эффекта стало основанием для разработки и внедрения в практику так называемой шаговой («stepped-care») терапии ГБ, основой которой было обязательное назначение ТД в качестве первого (основного) препарата. При недостаточной антигипертензивной эффективности рекомендовалось добавлять к ТД другие препараты (резерпин, гидралазин, гуанетидин (с 1959 г.), метилдопа (1963 г.), клонидин (1966 г.), пропранолол,  $\beta$ -блокаторы более поздних генераций,  $\alpha$ -блокаторы, ИАПФ) [16, 20]. Такой подход позволил значительно снизить эффективные дозы используемых антигипертензивных препаратов, например, резерпина на 50–70%, и значительно уменьшить частоту побочных эффектов при их применении.

Сейчас рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) относят тиазидные диуретики к основным классам антигипертензивных препаратов, которые могут применяться в виде моно- или комбинированной антигипертензивной терапии. Калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона) предназначены для больных с АГ и ХСН либо после инфаркта миокарда. Преимущественные показания для лечения петлевыми диуретиками — хроническая почечная и сердечная недостаточность [1]. Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид) чаще назначаются в комбинации с блокаторами рецепторов АТ<sub>1</sub> (БРА) или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). При выборе фиксированных комбинированных препаратов 82% врачей предпочитают сочетание ИАПФ с диуретиком, 49% БРА с диуретиком и 39%  $\beta$ -блокатора (БАБ) с диуретиком [2]. Поэтому применение тиазидных диуретиков у больных АГ заслуживает особого внимания.

Первый и наиболее часто назначаемый диуретик у больных АГ — гидрохлортиазид. У больных АГ его применяют внутрь по 6,25–25 мг в сут 1 раз в день утром. Начало действия препарата

наступает через 2 ч, его пик — через 4 ч, длительность диуретического действия — около 10–12 ч, длительность антигипертензивного эффекта — 24 ч. Абсолютным противопоказанием к лечению тиазидными диуретиками является подагра. Относительные противопоказания: метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и беременность [17]. При наличии относительных противопоказаний ТД могут быть назначены пациентам с АГ в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ. Возможные побочные эффекты тиазидных диуретиков — гипокалиемия, неблагоприятное влияние на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Необходимо отметить, что эти побочные эффекты отмечены на фоне длительного приема максимальных суточных доз тиазидных диуретиков в виде монотерапии.

Эффективность лечения ТД в отношении снижения артериального давления (АД) и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых, сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов. Результаты первых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ были опубликованы в 1970–1980-е гг. Это были плацебо-контролируемые исследования Veterans Administration Cooperative Study I, II и ANBP, в которых лечение высокими дозами гидрохлортиазидом (50–100 мг/сут) пациентов среднего возраста привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 5, 12, 17]. В последующем, по данным метаанализа 11 исследований, в которых применялись высокие дозы диуретиков, было доказано снижение частоты мозгового инсульта (МИ), ХСН и сердечно-сосудистой смертности [27]. В дальнейших исследованиях, проводимых в 1980–1990-е гг., тиазидные диуретики назначались уже в меньших дозах (12,5–25 мг/сут), в них принимали участие пациенты старшего возраста, а часть исследований включала больных с изолированной систолической артериальной гипертонией (ИСАГ). В плацебо-контролируемом исследовании EWPHE у пациентов старше 60 лет лечение гидрохлортиазидом в дозе до 25 мг/сут и триамтереном 50 мг/сут привело к достоверному уменьшению сердечно-сосудистой смертности и несмертельных цереброваскулярных осложнений [9]. В исследовании STOP-Hypertension у пациентов с АГ в возрасте 70–84 лет лечение ТД также позволило снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них [11]. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований с ТД подтвердил их эффективность в отношении снижения риска развития МИ, ХСН и сердечно-сосудистой смертности [26].

Но сейчас мы имеем 5 основных групп антигипертензивных препаратов, поэтому более важ-

ным представляется сравнительная эффективность ТД с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция (АК) и  $\beta$ -блокаторами. В сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что лечение тиазидными диуретиками равно эффективно в отношении снижения АД, уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и хорошо переносится по сравнению с представителями других классов антигипертензивных препаратов. Например, по данным исследования MRC Substudy, у больных, лечившихся ТД, достоверно снизился риск развития МИ и всех сердечно-сосудистых осложнений, в то время как у пациентов, принимавших атенолол, этого не произошло [21]. В исследовании TOMHS не было выявлено различий по снижению АД на фоне лечения  $\beta$ -блокатором, ИАПФ, АК, ТД и  $\alpha$ -блокатором. Но лечение тиазидным диуретиком оказало лучший кардиопротективный эффект и сопровождалось меньшей частотой развития побочных явлений [24]. В исследовании ALLHAT величина АД через 5 лет лечения была достоверно ниже в группе ТД (134/75 мм рт. ст.) по сравнению с амлодипином (135/75 мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) и лизиноприлом (136/75 мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ). Хотя различие составляло всего 1–2 мм рт. ст., это привело к тому, что число больных, достигших целевого уровня АД на фоне терапии ТД (68,2%) было больше, чем на лизиноприле (61,2%;  $p < 0,001$ ), и таким же, как на амлодипине (66,3%;  $p < 0,09$ ) [22]. В результате тиазидный диуретик лучше уменьшал риск развития инсульта ( $p < 0,05$ ) и всех сердечно-сосудистых осложнений ( $p < 0,01$ ) по сравнению с ингибитором АПФ. Однако не стоит забывать, что в этом исследовании около  $\frac{1}{3}$  больных были афроамериканцы, у которых лечение ИАПФ малоэффективно, а препаратами выбора являются ТД, что не могло не сказаться на полученных результатах. При анализе исследований, в которых ТД применялся в составе комбинированной терапии, также не было достоверно доказано преимуществ комбинации «новых» (АК, ИАПФ) антигипертензивных препаратов по сравнению со «старыми» (ТД, БАБ) [8, 13–15]. Так, в антигипертензивной части ASCOT-BPLA сравнивалось влияние «старого» (БАБ±диуретик) и «нового» (АК±ИАПФ) режимов антигипертензивной терапии на частоту нефатального ИМ и фатальной ИБС [7]. Исследование было досрочно завершено из-за выявленного преимущества лечения амлодипином/периндоприлом перед атенололом/тиазидом по основным сердечно-сосудистым событиям (фатальный/нефатальный МИ,  $p < 0,001$ ; все сердечно-сосудистые события и реваскуляризация,  $p < 0,0001$ ; сердечно-сосудистая смертность,  $p < 0,01$ ) и общей смертности ( $p < 0,01$ ) [7]. Но полученные результаты очень сомнительны, так как они могут быть обуслов-

лены взаимодействием между антигипертензивными препаратами и статинами (большинство больных принимали статины). Лечение в группе «старого» режима начиналось со старого  $\beta$ -блокатора, который необходимо было принимать 2 раза в сутки, а в группе «нового» режима использовался современный АК третьего поколения. Поэтому неизвестно, какими были бы результаты этого исследования, если бы из  $\beta$ -блокаторов были выбраны бисопролол или небиволол, а из АК — нифедипин. А по результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, лечение низкими дозами тиазидных диуретиков по сравнению с терапией ИАПФ или АК более эффективно снижает риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений ( $p < 0,05$ ), в том числе ХСН ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно) и инсульта ( $p < 0,05$  только для ИАПФ) при сопоставимой безопасности терапии [26].

Основные аргументы противников применения тиазидных диуретиков для лечения больных АГ — возможность отрицательного влияния на метаболические показатели и гипокалиемию. На самом деле, по данным первых исследований с ТД, постоянное их применение приводило к достоверному повышению риска развития сахарного диабета (СД). Однако необходимо помнить, что ТД применялись в этих исследованиях в очень высоких дозах (50–100 мг/сут), что и привело к развитию побочных эффектов. Использование низких доз ТД (12,5–25 мг/сут) в других проектах не сопровождалось ростом числа новых случаев СД. Например, в исследовании ARIC ( $n=13877$ ) лечение низкими дозами ТД по сравнению с отсутствием лечения не сопровождалось увеличением частоты СД, так же как и ИАПФ и АК [10], в то время как лечение  $\beta$ -блокатором спровоцировало рост числа новых случаев диабета ( $p < 0,05$ ). Конечно, можно апеллировать к исследованию ALLHAT, в котором СД реже развивался у пациентов, леченных амлодипином и лизиноприлом по сравнению с хлорталидоном [26]. Но величина глюкозы натощак при окончании этого исследования определялась только у 38% пациентов, что не позволяет говорить о достоверности полученных результатов. В то же время метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований ( $n=158\,709$ , из них 33\,395 пациентов с СД) не выявил никаких различий по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения и смертность у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД на фоне лечения ИАПФ, АК, БРА и ТД/ $\beta$ -блокаторами. Основным фактором, влиявшим на ССО и смертность, оказалась более низкая величина АД у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ( $p=0,03$ ) [6]. Вызывает сомнения и утверждение об однозначно отрицательном влиянии длительной терапии ТД на показатели липидного

обмена. Известно, что у части пациентов при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков возможно повышение величины общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на 5–7% от исходного уровня [23]. Однако в больших рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено повышения величины общего холестерина на фоне терапии тиазидными диуретиками по сравнению с плацебо [23]. Результаты исследований, сравнивавших комбинированную антигипертензивную терапию, сложно оценить, так как они в равной степени могут отражать положительный эффект одного препарата, отрицательный другого ( $\beta$ -блокаторы) и сложение эффектов при их совместном использовании. Таким образом, лечение низкими дозами тиазидных диуретиков успешно справляется с основной целью лечения больного АГ, состоящей в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, и, как правило, не сопровождается значимым ухудшением показателей углеводного и липидного обмена. Поэтому клиническое значение возможного отрицательного влияния ТД на метаболические показатели, скорее всего, невелико, особенно если они назначаются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ.

Вторым существенным аргументом против лечения больных АГ тиазидными диуретиками считается гипокалиемия, которая может спровоцировать различные нарушения ритма сердца. Вероятность развития гипокалиемии и степень ее выраженности зависят от многих факторов, из которых определяющими являются исходное содержание калия в организме, используемые дозы и длительность приема препарата. Также не доказан факт увеличения частоты желудочковых нарушений ритма сердца на фоне терапии ТД. В хорошо спланированном исследовании с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 24 и 48 ч не выявлено достоверного увеличения желудочковых нарушений ритма сердца даже на фоне приема больших доз (100 мг/сут) гидрохлоротиазида [25]. Минимальное влияние на уровень калия в сыворотке крови оказывает гидрохлоротиазид в дозе 6,25–12,5 мг/сут при ежедневном приеме. Таким образом, неблагоприятное влияние длительного лечения низкими дозами ТД на показатели углеводного, липидного и электролитного состава крови минимально и не является клинически значимым, особенно если они применяются в составе комбинированной терапии.

Ошибочно утверждение о том, что индапамид – единственный метаболически нейтральный диуретик, не вызывающий ухудшения состояния углеводного, липидного обмена и гипокалиемию, так как оно не было доказано в больших контролируемых исследованиях. Однако

существует маленькое, но хорошо спланированное двойное слепое рандомизированное исследование, где авторы сравнили лечение гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг/сут и индапамидом 2,5 мг/сут у 44 пациентов с АГ в течение 6 мес. Оба диуретика эффективно снижали АД и не оказывали достоверного влияния на величину общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеинов А1 и В. Величина триглицеридов у пациентов, рандомизированных в группу гидрохлоротиазида и индапамида была исходно сопоставимой (1,5 и 1,3 ммоль/л, соответственно), но к окончанию исследования она стала достоверно больше в группе индапамида ( $p < 0,05$ ). Величина калия достоверно снизилась на 0,5 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а величина мочевой кислоты повысилась ( $p < 0,05$ ) одинаково в обеих группах [30]. В другом рандомизированном исследовании с ослепленными конечными точками изучили влияние комбинированной терапии ИАПФ фозиноприлом с гидрохлоротиазидом (12,5 мг/сут) или индапамидом (2,5 мг/сут) на метаболические показатели у пациентов с АГ и СД. Исходно все оцениваемые показатели в обеих группах были сопоставимы. Антигипертензивная эффективность добавления обоих диуретиков к фозиноприлу была одинаковой. Также не было выявлено различий по влиянию на показатели липидного профиля и отношению альбумин/креатинин. По окончании лечения в группе индапамида величина калия в плазме крови была достоверно ниже ( $4,3 \pm 0,1$  против  $4,5 \pm 0,1$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), а гликированного гемоглобина HbA1c достоверно выше ( $7,8 \pm 0,4$  против  $7,2 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,01$ ), чем в группе гидрохлоротиазида. Различий по частоте развития побочных явлений не было. Авторы этих исследований сделали вывод, что лечение низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5–25 мг/сут) по антигипертензивному эффекту и влиянию на основные метаболические показатели не отличается от индапамида [18]. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть это утверждение, необходимо провести большое длительное рандомизированное исследование.

Еще одним доводом в пользу терапии гидрохлоротиазидом является его способность повышать плотность костной ткани за счет уменьшения экскреции ионов кальция с мочой, хотя этот его положительный эффект обсуждается редко [28, 31]. Изменение плотности кости на фоне лечения гидрохлоротиазидом имеет дозозависимый характер и более выражено у женщин [19]. Однако важнее, что терапия гидрохлоротиазидом, по данным когортного исследования ( $n=7891$ ), у пациентов старше 55 лет приводит к достоверному снижению риска перелома шейки бедра по сравнению с больными, не получавшими лечения диуретиками,

и этот эффект сохранялся еще 4 мес после прекращения лечения [29].

Таким образом, ТД оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, АК и  $\beta$ -блокаторами, а также эффективно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для ТД, особенно в высоких дозах, подтверждена возможность неблагоприятного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена и величину калия в плазме крови. Однако эти изменения не выражены и не оказывают значимого влияния на снижение риска ССО. Эффективность и безопасность комбинированной терапии низкими дозами ТД с ИАПФ или БРА не ставится под сомнение и может использоваться для достижения целевого уровня АД даже у больных СД.

### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. Прил. 2. – 2008. – Т. 7, № 6.
2. *Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др.* Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III // Системные гипертензии. – 2010. – № 1. – С. 8–15.
3. *Тареев Е.М.* Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз, 1948.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg // JAMA. – 1967. – Vol. 202, N 11. – P. 1028–1034.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // JAMA. – 1970. – Vol. 213, N 7. – P. 1143–1152.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; Turnbull F., Neal B., Algert C. 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 // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1410–1419.
7. *Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators.* 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 // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
8. *Dahluf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
9. *Fletcher A., Amery A., Birkenhager W. et al.* Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly // J. Hypertens. – 1991. – Vol. 9, N 3. – P. 225–230.
10. *Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.
11. *Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al.* Key learnings from the STOP-Hypertension study: an update on the progress of the ongoing Swedish study of antihypertensive treatment in the elderly // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1991. – Suppl. 6. – P. 1253–1255.
12. *Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al.* Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study // Circulation. – 1984. – Vol. 69. – P. 668–676.
13. *Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 359–365.
14. *Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al.* Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1756.
15. *Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611–616.
16. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management / Eds J.H. Laragh, B.M. Brenner. – N.Y.: Raven Press, 1990.
17. *Kaplan N.M.* Clinical Hypertension. 10th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
18. *Krum H., Skiba M., Gilbert R.E.* Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy // Diabet. Med. – 2003. – Vol. 20, N 9. – P. 708–712.
19. *LaCroix A.Z., Ott S.M., Ichikawa L. et al.* Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 516–526.
20. *Mc Mahon F.G.* Management of Essential Hypertension. – Mt. Kisko: Futura Publishing, 1978.
21. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. – 1992. – Vol. 304. – P. 405–412.
22. 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. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
23. Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension: the argument for // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 111–116.
24. Neaton J.D., Grimm R.H.Jr, Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 713–724.
25. Papademetriou V., Burris J.F., Notargiacomo A. et al. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension // Arch. Intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 1272–1276.
26. Psaty B., Lumley T., Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2534–2544.
27. Psaty B.M., Smith N.S., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 739–745.
28. Reid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J. et al. Hydrochlorothiazide Reduces loss of Cortical Bone in Normal Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 362–370.
29. Schoofs M.W., van der Klift M., Hofman A. et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 476–482.
30. Spence J.D., Huff M., Barnett P.A. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 7, N 1. — P. 32–37.
31. Wasnich R., Davis J., He Y. et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women // Osteoporos. Int. — 1995. — Vol. 5, N 4. — P. 247–251.