

Использование комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты российского исследования ТРАСТ

Гаврилова Н. Е., Оганов Р. Г.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России”. Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших проблем современной медицины, что связано, прежде всего, с чрезвычайно высокой распространенностью этой нозологии. В работе освещается вопрос об эффективности и безопасности применения комбинированной терапии на основе диуретиков у пациентов с АГ. Обследованы 4495 пациентов в возрасте >18 лет (1476 мужчин, 2989 женщин) с установленным клиническим диагнозом АГ 1–3 ст. Пациенты получали фиксированную комбинированную терапию атенолол/хлорталидон. По результатам исследования ТРАСТ под-

тверждена безопасность и эффективность фиксированной комбинации атенолол/хлорталидон.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, бета-адреноблокаторы, комбинированная терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 62–66

Поступила 19/08–2013

Принята к публикации 20/08–2013

Diuretic-based combination therapy in patients with arterial hypertension: results of the Russian TRUST study

Gavrilova N. E., Oganov R. G.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most important problems of the modern medicine, due to its exceptionally high prevalence. This study focused on effectiveness and safety of the diuretic-based combination therapy among patients aged >18 years (1476 men and 2989 women) with a clinical diagnosis of Stage 1–3 AH. All patients received fixed-dose combination therapy with atenolol and chlorthalidone. The findings from

the TRUST study have confirmed safety and effectiveness of the fixed-dose combination of atenolol and chlorthalidone.

Key words: arterial hypertension, diuretics, beta-adrenoblockers, combination therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 62–66

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из важнейших проблем современной медицины, что связано, с высокой распространенностью этой нозологии. За последние 15 лет распространенность АГ в России существенно не изменилась: если в 1994г это заболевание имели 39,3% мужчин и 41,1% женщин, то в 2009г — 36,6% и 42,9%, соответственно, т. е. >42 млн человек [1]. Осведомленность пациентов о наличии у них АГ за это время существенно повысилась: у мужчин — с 37,1% до 75,0%, у женщин — с 58,9% до 80,3% [1]. Увеличилось число пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты (АГП), в среднем с 33,7% до 69,5%. Тем не менее, лишь у малой части пациентов антигипертензивную терапию (АГТ) можно считать адекватной: лечение эффективно у 27,3% больных АГ, а удержать артериальное давление (АД) на целевых уровнях удается у 23,2% больных [2]. АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития мозгового инсульта (МИ), инфаркта миокарда (ИМ), а также сердечной и почечной недостаточности (СН и ПН). У людей в возрасте 55–65 лет вероятность развития АГ на протяжении жизни составляет 90% [3]. Среди лиц пожилого возраста частота АГ

составляет >50%. В настоящее время не вызывает никаких сомнений необходимость длительной, по существу пожизненной, медикаментозной терапии АГ, учитывая, что даже при снижении АД всего на 13/6 мм рт.ст., можно достигнуть уменьшения риска развития МИ, в среднем, на 40% и риска ИМ — на 16% [4]. Диуретики (Д), несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм АГ, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз. Не случайно, что именно Д эксперты США (2003) рекомендуют использовать для начальной терапии у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ), у которых нет особых показаний для назначения других классов АГП [5]. Тиазидные и тиазидоподобные Д (тД и тпД) используются в клинической практике дольше, чем все другие классы АГП — с конца 50-х годов прошлого века. В 1956г был создан первый тД, эффективный при приеме per os — хлорталид. В 1958г был создан более мощный тД — гидрохлорталид (Гхт), который быстро вытеснил хлорталид из клинической практики. В 1959г появился тпД — хлорталидон.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (495) 623-86-36; факс: +7 (495) 621-01-22

e-mail: ngavrilova@gnicpm.ru

[Гаврилова Н. Е.* — к. м.н., с. н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Оганов Р. Г. — д. м.н., академик РАМН, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний].

Существует представление о том, что, когда речь идет о выборе непетлевого Д для лечения АГ, предпочтение следует отдавать хлорталидону перед тД.

В зависимости от того, в каких дозах применяют эти препараты, распространено мнение о том, что тпД хлорталидон может обеспечить защиту от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большей степени, чем тД по причине более сильного и продолжительного влияния на АД [6–9].

тД и тпД хлорталидон являются эффективными фармакологическими средствами, используемыми для лечения АГ уже в течение 50 лет [7]. тпД в малых дозах рекомендуются в качестве начальной терапии для большинства пациентов с АГ. Многие клиницисты полагают, что данные препараты являются взаимозаменяемыми, но непосредственного сравнительного анализа их антигипертензивного действия в малых дозировках не проводилось.

Интерес к хлорталидону в последнее время усилился [6, 7, 9, 10–13], однако этот препарат до сих пор используют минимально. Наряду с отсутствием комбинаций с фиксированной дозой, пригодных для использования в клинической практике, беспокойство вызывает более интенсивная потеря калия, которая, возможно, вызвана историческим использованием этого лекарственного средства в более высоких дозах (50–100 мг/сут.), чем обычно назначают в настоящее время [14, 15].

Впервые тД были применены в США для лечения АГ в 1957 г. За первым из них, хлоротиазидом, вскоре последовало большое число других производных сульфамидов, включая хлорталидон. Гхт быстро стал наиболее часто назначаемым АГП в США, в то время как в Соединенном Королевстве наиболее популярным был бендрофлуметиазид. В начале проведения исследования по многофакторной профилактике MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) использовали хлорталидон или Гхт в дозах 50 или 100 мг/сут. В шести клиниках для проведения исследования использовали хлорталидон; в девяти — Гхт. По прошествии 7 лет Консультативный совет по вопросам проведения этого исследования рекомендовал назначение всем субъектам хлорталидон в максимальной дозе 50 мг/сут., поскольку прослеживалась неблагоприятная тенденция к увеличению смертности в девяти клиниках, применявших Гхт, по сравнению положительной тенденцией в шести клиниках, применявших хлорталидон [14].

Тем не менее, Гхт намного более часто назначается в США, чем хлорталидон, и, за исключением комбинации с β -адреноблокатором (β -АБ) (атенололом) и агонистом центральных α_2 -адренорецепторов (клонидином), все многочисленные другие доступные комбинации с Д содержат Гхт в дозах в диапазоне от 6,25 мг до 25 мг/сут. [16]. В многочисленных отчетах Объединенного национального комитета рекомендуется применение тД без указания на определенный лекарственный препарат [5].

Выбор между Гхт и хлорталидоном при лечении АГ неоднозначен и сравнительно недавно часто стал предметом дискуссий редакционных статей, мета-анализов и обзоров [7–9, 17, 18].

Исследование АГТ и гиполипидемической терапии (ГЛТ) в профилактике сердечно-сосудистых событий (ССС) — исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) — было рандомизированным, двойным слепым, многоцентровым исследованием, в котором принимали участие >33

Таблица 1

Динамика показателей крови на фоне терапии хлорталидоном и атенололом в таблетках у пациентов с АГ ($p > 0,05$)

	1 нед.	6 нед.
Гемоглобин, г/л	136,5	134,7
Эритроциты, 10^{12} кл/л	4,6	4,6
Лейкоциты, 10^9 кл/л	6,3	6,2
СОЭ, мм/ч	10,3	9,7
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,2
Мочевая кислота, мг/дл	225,1	223,1
Креатинин, мкмоль/л	80,5	80,5
АСТ, Е $\backslash$ л	27,9	27
АЛТ, Е $\backslash$ л	27,2	27

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

тыс. пациентов; это исследование продемонстрировало превосходство “тпД” хлорталидона перед лизиноприлом и амлодипином в отношении снижения ССС, таких как МИ и хроническая СН (ХСН) [19]. Результаты исследования ALLHAT и других ключевых работ по АГ установили, что тпД значительно уменьшают число ССС [14, 19–24], демонстрируя при этом низкую стоимость, благоприятные показатели переносимости, низкую дозировку. Поэтому тпД назначаются в качестве начальной терапии большинству пациентов с АГ и являются основой множества схем лечения АГ согласно седьмому докладу Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного АД [14, 19, 22–25].

Существует несколько исследований, в которых была продемонстрирована эффективность хлорталидона и Гхт [14, 19, 22, 26–28], однако в одном клиническом исследовании, проводимом сравнительно недавно, было поставлено несколько вопросов относительно эффективности Гхт [29]. Исследование MRFIT являлось крупным исследованием по первичной профилактике, и предоставляет возможность напрямую сравнить Гхт и хлорталидон. Частота возникновения ССС была значимо ниже у гипертоников, принимавших хлорталидон — скорректированное отношение рисков (сОР): 0,51; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,61 ($p < 0,0001$), а у пациентов, принимавших Гхт — сОР: 0,65; 95% ДИ: 0,55–0,75 ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, не принимавшими ни один из этих препаратов; данные были скорректированы по многим другим характеристикам. При сравнении этих двух препаратов у пациентов, принимавших хлорталидон, число ССС было значимо ниже, чем у пациентов, принимавших Гхт — сОР: 0,79; 95% ДИ: 0,68–0,92 ($p = 0,0016$) [30].

Результаты, полученные в этом исследовании, еще более усиливают значение того факта, что хлорталидон может являться предпочтительным тпД для использования в целях терапии АГ. Возникает вопрос, почему хлорталидон показывает лучшую эффективность в снижении частоты ССС по сравнению с Гхт, тогда как оба этих лекарственных средства действуют фармакологически сходным способом. Ответом может служить тот факт, что хлорталидон в исследуемых дозах является более сильным АГП, которое приводит к большему снижению АД и луч-

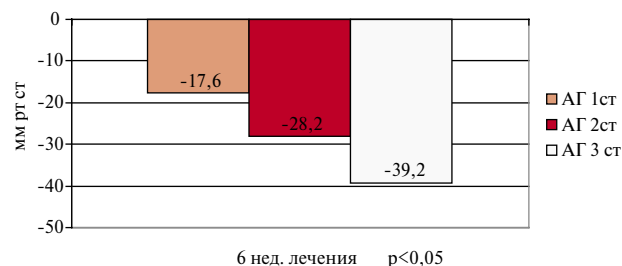


Рис. 1. Ст. снижения САД через 6 нед. после начала лечения у пациентов с разной ст. АГ.

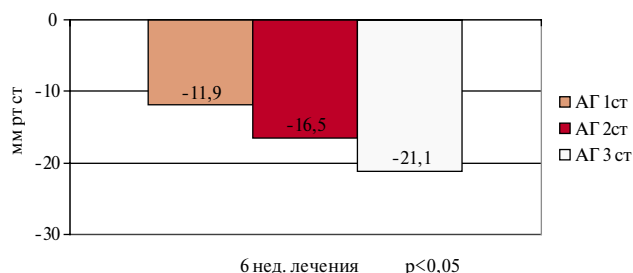


Рис. 2. Ст. снижения ДАД через 6 нед. после начала лечения у пациентов с разной ст. АГ.

шим исходам. Информация из литературных источников, полученная недавно, свидетельствует, что хлорталидон снижает систолическое АД (САД) в большей степени, чем Гхт [18, 31]. При оценке метаболического профиля, у пациентов, принимающих хлорталидон, наблюдались более низкие уровни липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и глюкозы по сравнению с больными, принимающими Гхт. В группе Гхт наблюдалась тенденция к повышению содержания глюкозы по сравнению с группой хлорталидона.

Что касается фармакокинетики, период полувыведения хлорталидона (45–60 ч) намного длиннее, чем период полувыведения Гхт (16–24 ч), кроме того хлорталидон имеет намного больший объем распределения. Полагают, что активность хлорталидона в 1,5–2,0 раза превышает активность Гхт; при суточном мониторинге (СМ) амбулаторного АД хлорталидон демонстрирует более низкие значения АД в ночные часы [31].

ТД и тпД особенно эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных пожилого возраста, у которых ГБ часто протекает с преимущественным повышением САД. Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности Д у пожилых больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ) были получены в крупном, плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (1991). В этом исследовании было показано, что длительная терапия, основанная на применении хлорталидона (12,5–25 мг/сут.), снижает риск развития МИ в среднем на 36%. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) снижается под влиянием хлорталидона на 27%, а смертность от всех причин (ОС) — на 13%. Исследование SHEP продемонстрировало, что терапия, основанная на приеме хлорталидона в течение 4,5 лет, ассоциирована с улучшенной выживаемостью и увеличением продолжительности жизни в течение 22 лет последующего наблюдения. Активная терапия увеличивала продолжительность жизни на длительный период [32].

Комбинации АГП можно разделить на рациональные, возможные и нерациональные [33]. Для рациональной комбинации характерно взаимное потенцирование антигипертензивного действия входящих в ее состав препаратов с одновременным снижением частоты побочных эффектов (ПЭ). Одним из рациональных сочетаний АГП является комбинация β -АБ и Д. Это сочетание реализовано в препарате, который представляет собой кардиоселективный β_1 -АБ атенолол и тпД хлорталидон. Препарат выпускается в двух формах: 50 мг атенолола в сочетании с 12,5 мг хлорталидона или 100 мг атенолола в сочетании с 25 мг хлорталидона. Рациональность комбинации β -АБ и Д связана с тем, что выведение из организма натрия и вазодилатация, являющиеся основой механизма действия Д, усиливают антигипертензивный эффект β -АБ. Одновременно с этим β -АБ подавляет активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), создавая оптимальные условия для реализации антигипертензивного действия Д. Эффективность комбинации атенолола и хлорталидона была продемонстрирована в исследовании CASTEL (CArdiovascular Study in the ELderly) с участием 650 пациентов с АГ >65 лет и 1500 лиц с нормальным АД (группа контроля) [34]. Сочетание хлорталидона и атенолола оказалось значительно эффективнее “произвольной терапии” (любых АГП на усмотрение лечащего врача), а ОС на фоне применения этой комбинации была ниже, чем в группе контроля.

Последние годы в России появилась фиксированная комбинация хлорталидона с атенололом — Тенорик® (ИПКА, ЛАБОРАТОРИЗ Лтд., Индия). В ряде исследований подтверждена эффективность такой комбинации. Изучалось влияние этой комбинации на уровень АД и состояние церебральной гемодинамики у 32 пожилых больных с ГБ II стадии. Пациенты получали 50 мг атенолола и 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сут. утром на протяжении 3 нед. На фоне приема препарата было отмечено статистически достоверное снижение среднесуточного, сред-

недневного и средненочного САД и диастолического АД (ДАД) ($p < 0,05$), причем у 74,2% больных АД снизилось до целевых значений ($< 140/80$ мм рт.ст.). У пациентов отмечалась нормализация циркадного ритма САД. Применение комбинации ателолол/хлорталидон способствовало улучшению церебральной гемодинамики. По результатам реографического обследования, у пациентов значимо повысился реосистолический индекс, а диастолический и дикротический индексы значимо снизились, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения головного мозга и усилении венозного оттока. В исследовании была отмечена хорошая переносимость комбинации ателолол/хлорталидон: ни у одного пациента не ухудшилась бронхиальная проходимость, не отмечалось и статистически значимого изменения биохимических показателей [35].

С целью накопления опыта при использовании комбинации ателолол/хлорталидон в РФ было выполнено исследование ТРАСТ (Исследование Тенорика в России у пациентов с артериальной гипертензией) — исследование по оценке эффективности и безопасности препарата “Тенорик” в России у пациентов с АГ.

Исследование проводилось в 34 регионах России. Были включены 4465 пациентов в возрасте > 18 лет (1476 мужчин и 2989 женщин) с установленным клиническим диагнозом АГ 1–3 степеней (ст.), которые использовали комбинированную терапию ателолол/хлорталидон в дозе 50/12,5 мг или 100/25 мг по решению лечащего врача. Период наблюдения составил 6 нед. У пациентов оценивали показатели САД, ДАД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в начале исследования, через 2 и 6 нед. или по окончании курса терапии, если это происходило раньше.

Средний возраст мужчин составил $59,6 \pm 4,9$ лет, женщин $62,0 \pm 5,3$ лет ($p < 0,05$). Большая доля пациентов имели АГ 2 ст. — 54%, пациенты с АГ 1 и 2 ст. распределились одинаково — 22% и 24% соответственно. Исходный уровень САД составил $163,3 \pm 15,7$ мм рт.ст. Показатели САД снизились на 12% (17,6 мм рт.ст.), 17,5% (28,2 мм рт.ст.), 22% (39,2 мм рт.ст.) в зависимости от ст. АГ ($p < 0,05$) (рисунок 1). Исходный уровень ДАД составил $97,3 \pm 8,4$ мм рт.ст. Ст. снижения ДАД на фоне терапии ателолол/хлорталидон на 6 нед. лечения составила 13% (11,9 мм рт.ст.), 17,5% (16,5 мм рт.ст.), 20,4% (21,1 мм рт.ст.) в зависимости от ст. АГ ($p < 0,05$) (рисунок 2). На начальной стадии лечения ЧСС составила $84,0 \pm 7,8$ уд./мин. Через 6 нед. лечения уровень ЧСС снизился на 13,4% (10,8 уд./мин), 17,4% (14,7 уд./мин), 18,5% (16,1 уд./мин), соответственно ($p < 0,05$).

На фоне комбинированной терапии хлорталидоном / ателололом у пациентов с АГ значимые различия в метаболических показателях, а также формуле крови отсутствовали (таблица 1).

Д представляют собой гетерогенный класс АГП, которые уже длительное время демонстрируют свою эффективность в снижении АД и уменьшении риска развития ССО. По результатам исследования ТРАСТ подтверждена безопасность фиксированной комбинации ателолола с хлорталидоном. На фоне этой комбинации отмечено достоверное снижение АД с достижением целевых уровней. Подтверждена совместимость комбинации ателолола с тпД, которая оказалась более эффективна, чем применение каждого из препаратов по отдельности.



При

- Неосложненной артериальной гипертензии
- Артериальной гипертензии пожилых
- Изолированной систолической гипертензии

Доверьтесь

терапия на основе хлорталидона

ТЕНОРИК

Хлорталидон 12,5/25 мг + Ателолол 50/100 мг

КОМБИНАЦИЯ на основе

СУПЕР ДИУРЕТИКА



Изучен в российском исследовании

- Супер Комбинация на основе Хлорталидона
- Рекомендован ведущими руководствами ESH 2007, JNC VII, WHO-ISH
- Эффективность доказана крупными клиническими исследованиями ALLHAT, ALLHAT Extension, SHEP+ & SHEP++
- Доверяют врачи по всему миру
- Гарантированное качество мирового класса



Литература

- Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, et al. Arterial hypertension and commitment of therapy. *Doctor* 2009; 12: 39–42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39–42).
- Karpov AY. The combined hypotensive therapy – a way to achievement of target level of arterial pressure at patients with arterial hypertension. *Atmosphere. Cardiology news* 2013; 1: 22–6. Russian (Карпов А. Ю. Комбинированная гипотензивная терапия – путь к достижению целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2013; 1: 22–6).
- Moser M, Hebert P, Hennekens CR. An overview of the meta analysis of the hypertension treatment trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1277–9.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10.
- Chobanian AN, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
- Elliott WJ, Grimm RH Jr. Using diuretics in practice: one opinion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 856–62.
- Ernst ME, Carter BL, Basile JN. All thiazide-like diuretics are not chlorthalidone: putting the ACCOMPLISH study into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 5–10.
- Kaplan NM. The choice of thiazide diuretics: why chlorthalidone may replace hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009; 54: 951–3.
- Sica DA. Chlorthalidone: a renaissance in use? *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2037–203.
- Mitka M. Experts argue not all diuretics the same. *JAMA* 2007; 298: 31.
- Taler SJ. Should chlorthalidone be the diuretic of choice for antihypertensive therapy? *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 293–7.
- Saklayen MG. Which diuretic should be used for the treatment of hypertension? *Am Fam Physician* 2008; 78: 444, 446.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153–64.
- The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT). Mortality rates after 10.5 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616–28.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
- Kaplan N, Victor R. Treatment of hypertension: drug therapy. Kaplan's Clinical Hypertension. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott and Wilkins; 2010.
- Pitt B. The role of chlorthalidone in patients with high-risk hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 460–1.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010; 23: 440–6.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk 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; 288: 2981–97.
- Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–608.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Amery A, Birkenhger W, Brixio P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *The Lancet* 1985; 1: 1349–54.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1–15.
- MRC working party. Medical research council trial of treatment of hyper-tension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–12.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1–13.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–8.
- Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA* 2011; 306 (23): 2588–93.
- Chazova IE, Ratova LG. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Syst Hypert* 2010; No. 10: 5–27. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии* 2010; 10: 5–27).
- Casiglia E, Spolaore P, Mazza A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35 (5): 589–600.
- Asanov EO. Application of the fixed combination of a selective beta-blocker and thiazide diuretic at elderly patients with arterial hypertension. *Arter Hypert* 2011; 5: 31–5. Russian (Асанов Э. О. Применение фиксированной комбинации селективного бета-блокатора и тиазидного диуретика у пожилых больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2011; 5: 31–5).
- Curry RC Jr, Schwartz KM, Urban PL. Atenolol and chlorthalidone therapy for hypertension: a double-blind comparison. *South Med J* 1988; 81 (11): 1401–6, 1411.