

Тиазидные диуретики: 50 лет истории или взгляд в будущее

И.В. Фомин

Нижегородская государственная медицинская академия. Нижний Новгород, Россия

Thiazide diuretics: 50 years of history or looking into the future

I.V. Fomin

Nizhniy Novgorod State Medical Academy. Nizhny Novgorod, Russia

Представлена история использования тиазидных диуретиков за последние 50 лет. Рассматривается их влияние на эффективность лечения артериальной гипертензии, сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость. Оцениваются их эффекты на гемодинамику и безопасность назначения.

Ключевые слова: тиазидные диуретики, гемодинамические эффекты, безопасность лечения, артериальная гипертензия.

The history of thiazide diuretics' use during the last 50 years is reviewed. The effects of thiazide diuretics on arterial hypertension treatment effectiveness, cardiovascular mortality and cardiovascular morbidity are discussed. In addition, their hemodynamic effects and safety profile are assessed.

Key words: Thiazide diuretics, hemodynamic effects, treatment safety, arterial hypertension.

Артериальная гипертензия является самым агрессивным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире. Необходимость достижения целевого уровня АД, а иногда, оптимального почти не имеет возражений среди практиков [1]. В отношении тактического подхода имеются разногласия: в различных рекомендациях первой линией являются различные гипотензивные группы [1, 2, 3]. В последние годы отмечается значительное “охлаждение” к активному назначению тиазидных диуретиков, что ассоциируется с выявленными побочными явлениями данной группы препаратов на минеральный, углеводный и липидный профили, повышение риска развития сахарного диабета. В данной статье будет проанализирована эффективность и безопасность гидрохлортиазида (Гипотиазид, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция), как основного представителя тиазидных диуретиков.

Эффективность снижения артериального давления

Часто обсуждается тема ускользания гипотензивного эффекта тиазидов при уменьшении доз лекарственного средства, что предопределяет значи-

тельно более слабое влияние на сердечнососудистые конечные точки. Необходимо исходить из того факта, что эффективность снижения АД не зависит от группы лекарственных средств, а больше зависит от дозы препарата или использования рациональных комбинаций лекарственных средств [4]. Последний мета-анализ показал, что гипотензивный эффект зависит только от интенсивности увеличения дозы гипотензивного средства и от исходного уровня АД на начало лечения [5]. Мета-анализ Law MR [19] по определению эффективности снижения АД в зависимости от монотерапии любого гипотензивного средства в стандартной дозе показал, что существует определенная математическая зависимость в плане прогнозирования достигнутого АД независимо от гипотензивной группы [19]. Предполагаемый эффект снижения АД при применении монотерапии представляется по формуле: по систолическому АД $[9.1+0.10(P-154)]$ и по диастолическому АД $[5.5+0.11(P-97)]$, где P — уровень АД на начало терапии. Как видно из представленной формулы, при одной и той же дозе гипотензивного средства при очень высоком первоначальном уровне АД происходит снижение АД интенсивнее, чем по сравнению с уровнем повышения АД 1-ой степени.

©Фомин И.В., 2010

e-mail: fomin-i@yandex.ru

[Фомин И.В. - заведующий кафедры внутренних болезней и сестринского дела].

При использовании двух, трех гипотензивных лекарственных средств в половинных от стандартных доз динамика снижения АД определяется по формуле $[8.7 + n \times 0.078(P - 150)]$ по систолическому и $[4.7 + n \times 0.088(P - 90)]$ по диастолическому АД, где n — число лекарственных средств и P — уровень АД на начало терапии [5]. Из выше сказанного средние дозы тиазидов по сравнению с плацебо могут снизить уровень АД на 10 — 15 мм.рт.ст. по систолическому и 5 — 10 мм.рт.ст. по диастолическому АД в зависимости от первоначального уровня АД.

Проведенный анализ использования тиазидных диуретиков показал, что малые и средние дозы тиазидов являются эффективными, безопасными и хорошо переносимыми лекарственными средствами. Лечение тиазидами может быть использовано как в монотерапии, так и в комбинациях с другими гипотензивными средствами при лечении АГ [6].

В метаанализе 56 крупных рандомизированных исследований (15 310 пациентов), в которых диуретик использовался, как препарат первой или второй линии, ГХТ встречался в 92 % случаев. ГХТ при сравнении с другими гипотензивными средствами при длительной терапии имел дополнительный гипотензивный эффект до 6/3 мм.рт.ст. соответственно систолическому и диастолическому АД. При назначении ГХТ к основному препарату во второй линии приводил в дополнительному гипотензивному эффекту к концу годовой терапии до 8/4 мм.рт.ст. соответственно. Данный анализ представляет информацию о дополнительном гипотензивном эффекте диуретиков при длительном лечении, которое может быть только связано с плейотропными эффектами тиазидов [8].

Полученные факты позволяют говорить, что тиазидные диуретики, включая ГХТ, можно рассматривать как препарат первой линии лечения АГ, особенно, у пожилых, с ожирением или отечным синдромом [9].

Влияние на сердечнососудистую смертность и заболеваемость

Тиазидные диуретики появились в конце 50-ых годов и входят сегодня в список пяти основных гипотензивных групп [2, 3, 10, 11]. Через 25 лет своего существования тиазиды доказали свою высокую эффективность в лечении АГ. При этом тиазиды достоверно снижали не только уровень АД в монотерапии, но и предупреждали сердечнососудистую заболеваемость и смертность, ассоциированную с высоким уровнем АД. Необходимо помнить, что эти эффекты никак не связаны с петлевыми и калийсберегающими диуретиками [12].

Первое рандомизированное исследование по доказательству эффективного снижения рисков развития кардиоваскулярных осложнений у диуре-

тиков было представлено в 1967 году [13]. В 1970-е и 1980-е годы исследования с диуретиками проводились с использованием высоких доз. Начальная титрационная доза хлорталидона или ГХТ была 50 мг в сутки, которая титровалась до 200 мг в сутки. Полученные результаты показали снижение риска сердечнососудистых осложнений у больных АГ [13, 14]. Метаанализ 18 исследований, в которых применялась терапия диуретиками в высоких дозах, продемонстрировал снижение частоты инсульта, застойной сердечной недостаточности, сердечнососудистой смертности [15].

В 1980-е и 1990-е годы в исследования включались диуретики в меньших дозах (ГХТ 25-50 мг/сут, хлорталидон 12,5-25,0 мг/сут). В плацебо-контролируемых исследованиях на низких дозах диуретиков так же была получена высокая эффективность в профилактике сердечно-сосудистой смертности, смертности от инфаркта миокарда, установлено достоверное снижение числа смертельных цереброваскулярных осложнений [16]. Если в более ранних исследованиях было показано, что диуретики в больших дозах снижали риск развития инсульта на 51 %, хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 73 %, то через двадцать лет низкие дозы диуретиков имели не только сравнимую эффективность, но и достоверно предупреждали осложнения ИБС и общую смертность. На низких дозах тиазидов произошло предупреждение развития инсульта на 34 %, ХСН на 42 %. Малые дозы диуретиков достоверно предупреждали число осложнений ИБС на 28 % и снижали уровень общей смертности на 10 % [17].

Проведение различных метаанализов и исследований привело к важному выводу: применение тиазидов (в структуре анализов ГХТ присутствовал от 60 % до 90 % случаев) безопасно и эффективно. Применение диуретиков позволяет снизить риск развития ХСН от 41 % до 49 %, инсульта от 29 % до 38 %, ИБС от 14 до 21 % и общей смертности от 10 % до 11 % [17, 18, 19]. Все метаанализы указывали, что влияние ГХТ никак не слабее в отношении снижения АД по сравнению с другими гипотензивными группами, а эффективность предупреждения сердечнососудистых осложнений не уступала независимо от пола и возраста [17-22].

В метаанализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration в 2008 году было включено 31 крупное рандомизированное исследование (190 606 пациентов). Полученные результаты выявили, что диуретики несколько эффективнее бета-блокаторов при сравнении с ИАПФ и антагонистами кальция, особенно, в группе больных старше 65-ти лет (рисунок 1). Важной характеристикой в анализе было достижение одинаковых показатели уровней систолического и диастолического АД по группам, которые не превышали 2 мм.рт.ст. [22].

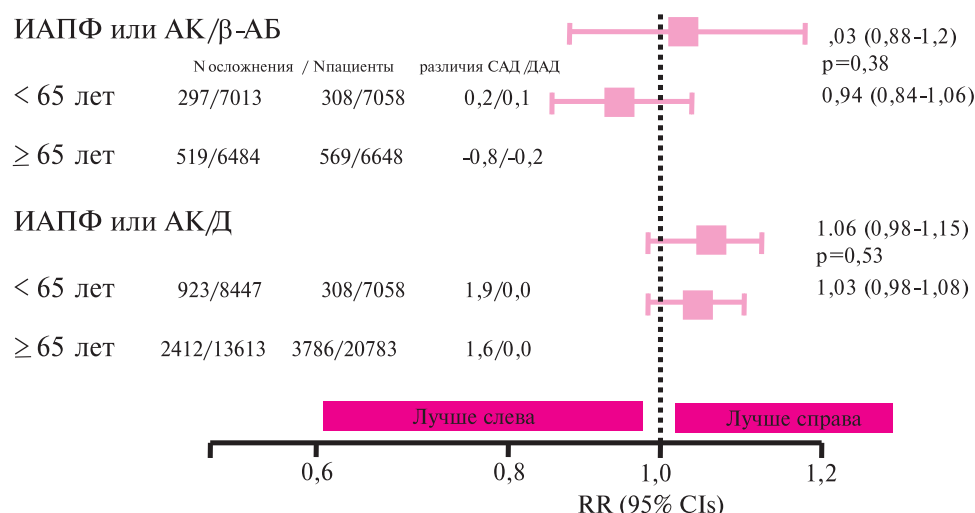


Рис. 1 Эффективность профилактики кардиоваскулярных осложнений в зависимости от возраста и применения АПГ [22].

Последний сравнительный анализ Law MR включил в себя 147 исследований, проведенных с 1966 по 2007 годы. Результаты первой части анализа были посвящены эффективности пяти основных гипотензивных групп в профилактике осложнений ИБС и предупреждения инсульта по сравнению с плацебо (рисунок 2). Основные осложнения ИБС достоверно предупреждали диуретики, ИАПФ и антагонисты. Среди всех пяти гипотензивных групп диуретики оказались максимально эффективными (RR 0,62 (0,53-0,72)) по сравнению с плацебо в отношении снижения риска развития инсульта. При сравнении диуретиков с другими гипотензивными средствами по предупреждению осложнений ИБС и инсульта оказалось, что диуретики конкурируют в плане профилактики инсульта с сартанами и антагонистами кальция и совершенно идентичны с другими гипотензивными лекарственными группами по эффективности предупреждения осложнений ИБС (рисунок 3) [19].

Фармакотерапия с использованием в первой линии лечения тиазидных диуретиков (в 86 % случаев использовался ГХТ) у пожилых пациентов представлена в анализе 15 исследований (24 055 пациентов), длительность которых составила более 4,5 лет. Отмечено достоверное снижение общей смертности на 10 % (95 % CI 0,84, 0,97). Лечение также снижало общую кардиоваскулярную заболеваемость и смертность на 28 % (95 % CI 0,68, 0,77). У очень пожилых пациентов с АГ (старше 80-ти лет) снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности было аналогичным группе пожилых лиц и составило 25 % (95 % CI 0,65, 0,87). В группе очень пожилых пациентов не было обнаружено снижения риска общей смертности RR 1,01 (95 % CI 0,90, 1,13) [23].

Анализ 57 исследований (58 040 пациентов) показал, что использование в первой линии тиазидного диуретика безопасно и эффективно только при использовании малых доз. Так снижение риска

формирования ИБС было получено только при применении малых доз тиазидов (ГХТ 12,5 мг/сутки: RR 0,72, 95 % CI 0,61-0,84) против отсутствия эффективной профилактики развития ИБС при использовании больших доз (ГХТ 50 — 100 мг/сутки: RR 1,01, 95 % CI 0,85, 1,20) [18].

Данные представлены в таблице № 1. Тиазидные диуретики в низких дозах как препараты первой линии лечения АГ оказались эффективнее бета-блокаторов и антагонистов кальция в плане снижения общей смертности и профилактики формирования ИБС. Эффективность диуретиков была сравнима с антагонистами кальция в плане профилактики формирования любого кардиоваскулярного заболевания (КВЗ) и эффективнее в два раза бета-блокаторов в плане предупреждения инсульта. В заключение представленного анализа авторы отмечают, что в первой линии лечения АГ ГХТ оказался не хуже антагонистов кальция и ИАПФ и лучше бета-блокаторов. Этот факт правомочен только для диуретиков с использованием малых доз [18].

Таким образом, в течение 50-ти лет проведенные исследования на тиазидах показали высокую эффективность данной группы по сравнению с другими гипотензивными группами, а проводимые метаанализы в течение последних 30-ти лет подчеркивают высокую эффективность диуретиков, особенно, в малых дозах.

Изолированная систолическая артериальная гипертензия

Messerli FH установил, что применение диуретиков у больных с ИСАГ и, особенно, у пожилых, оказалось достоверно эффективнее, чем других гипотензивных средств в отношении профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [24]. В свой анализ он включил 10 исследований (более 16 000 пациентов в возрасте старше 60-ти лет). Более 50 % пациентов были с ИСАГ. Оказалось,

Таблица 1

Влияние на сердечно-сосудистые конечные точки в случае применения в первой линии основных АГП у больных АГ [18]

препарат	смертность		ИБС		МИ		ССЗ	
	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ
Диуретики	11	0,83-0,96	16	0,75-0,95	37	0,57-0,71	30	0,66-0,76
β-АБ	4	0,86-1,07	10	0,78-1,03	17	0,72-0,97	11	0,81-0,98
ИАПФ	17	0,72-0,95	19	0,70-0,94	25	0,52-0,82	24	0,67-0,85
АК	14	0,68-1,09	23	0,55-1,09	42	0,41-0,84	29	0,57-0,87

что бета-блокаторы оказались значительно слабее по влиянию на профилактику цереброваскулярных осложнений. Бета-блокаторы оказались неэффективными в отношении профилактики осложнений ИБС, кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин. Особенно выраженными различиями по эффективности диуретиков против бета-блокаторов оказалась группа пациентов с ИСАГ в возрасте старше 60-ти лет.

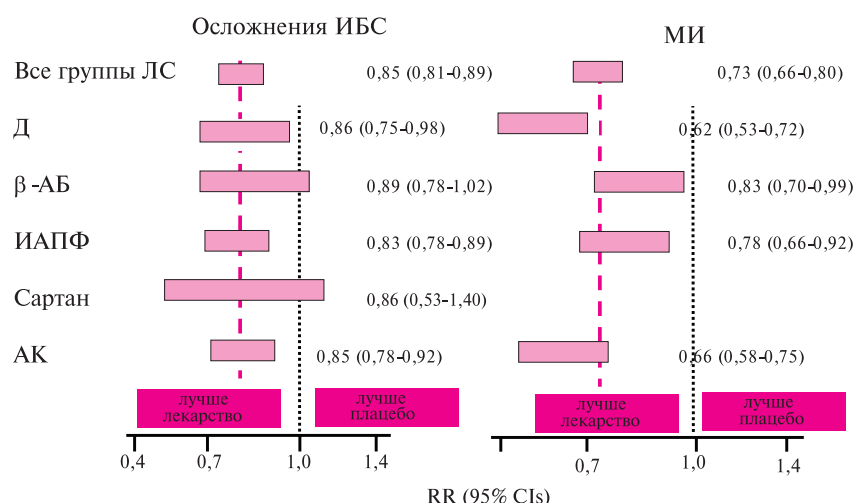
Для пациентов с ИСАГ предусматривается прием комбинированной терапии: и диуретик если не первый, то обязательно должен быть вторым в титрационной стратегии лечения [1]. Наиболее эффективной комбинацией в лечении пациентов с ИСАГ является тиазидный диуретик и антагонист кальция [25, 26]. Предлагается трехкомпонентная комбинация для больных ИСАГ в виде одновременного применения ГХТ и антагониста кальция с ИАПФ или сартаном [27]. Было выявлено, что тиазидный диуретик более эффективно влияет на снижение пульсового АД по сравнению, как с антагонистами кальция или ИАПФ [28, 29], так и с бета-блокаторами [30].

В основных двух исследованиях (Syst-Eur, Syst-China), в которых длительно наблюдались пациенты с ИСАГ, ГХТ оказался наиболее хорошо переносимым препаратом по сравнению с антагонистом кальция или ИАПФ. ГХТ переносился пожилыми

пациентами с ИСАГ в 2,5 раза лучше, чем нитрендипин, и в 3 раза, чем эналаприл [31 — 33].

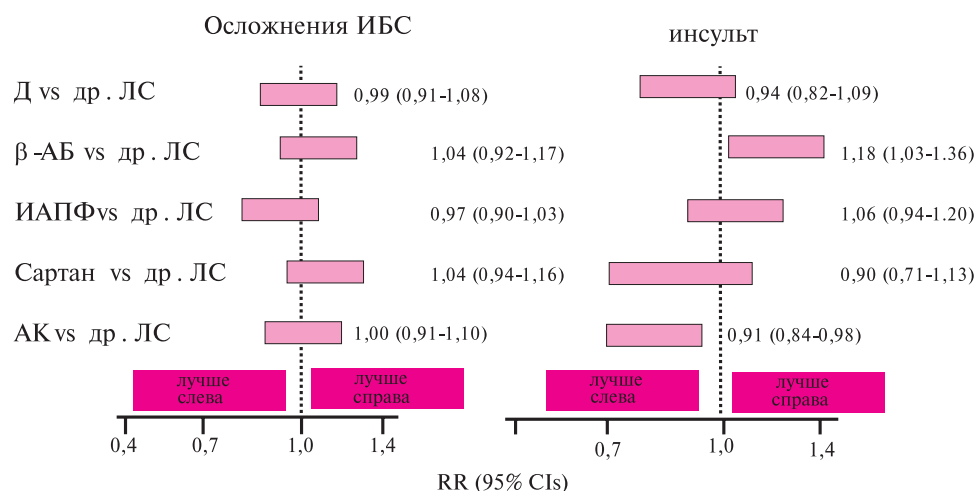
Гемодинамические эффекты и безопасность

Гемодинамический эффект тиазидных диуретиков связан с удалением внеклеточной жидкости и снижением плазменного объема, что приводит к снижению пред- и постнагрузки миокарда, снижению нагрузки объемом в церебральных сосудах [34, 35]. Малые дозы диуретиков (ГХТ 6,25 — 12,5 мг/сутки) почти не действуют на активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Большие дозы ГХТ (50 мг и более в сутки) не имеет смысла назначать в монотерапии, так как такие дозы резко активизируют симпатическую нервную систему и РААС. При комбинации ГХТ с сартанами или ИАПФ этот патофизиологический эффект максимально снижается, что приводит к более агрессивному снижению АД [36]. Применение средних доз ГХТ в комбинации с блокаторами РААС наиболее оправдано в современной гипертензиологии, так как в последнее время активно обсуждается вопрос о высоких дозах сартанов или ИАПФ в целях максимальной органопroteкции у больных сердечнососудистого континуума. Применение больших доз блокаторов РААС, несомненно, повлечет за собою повышение риска развития гиперкалиемии, которая эффектив-



Примечание: ЛС — лекарственные средства

Рис. 2 Риски осложнений ИБС и МИ в зависимости от АГТ по сравнению с плацебо [19].



Примечание: др.ЛС — другие группы лекарственных средств.

Рис. 3 Риски осложнений ИБС и МИ в зависимости от АГТ [19].

но будет контролироваться назначением средних доз ГХТ [37-39].

Нельзя объяснить гипотензивный эффект диуретиков при длительной терапии только за счет снижения объема циркулирующей крови [40, 41]. Длительное применение тиазидных диуретиков приводит к снижению общего системного сосудистого сопротивления, что становится основой органопротекции тиазидов при длительной терапии [42, 43]. Также было установлено, что длительная монотерапия ГХТ имеет непосредственный вазодилатирующий эффект, связанный с феноменом ауторегуляции сосудистого тонуса [43].

Толерантность к тиазидам возникает при назначении больших доз тиазидных диуретиков или комбинации их с другими группами диуретиков. Например, на первом этапе комбинация гипотиазида с петлевым диуретиком создает условия для значительного диуреза у больных с отечным синдромом и резистентной гипертензией, но при купировании отеков большие дозы диуретиков приведут к синдрому ускользания эффективности контроля АД [44, 45]. Назначение высоких доз диуретиков требует внимательного наблюдения за пациентом в отношении поражения почек или электролитного дисбаланса.

Установлено, что диуретики повышают инсулинорезистентность и уровни триглицеридов, однако в рандомизированных клинических исследованиях применение диуретиков для лечения АГ у больных сахарным диабетом сопровождалось снижением частоты сердечнососудистых осложнений [46].

Тиазиды не являются диуретиками выбора у больных хронической почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин. на 1,73 м². Но в том случае, если диагностируется высокая натриемия показаны тиазидные диуретики [47]. В небольших исследованиях по сравнению эффективности петлевых и тиазидных

диуретиков у больных с хронической почечной недостаточностью гипотензивных эффект был выше у тиазидов [48, 49].

Все побочные эффекты диуретиков ассоциируются только с дозой препарата. Малые дозы ГХТ переносятся хорошо и пациенты при длительной терапии сохраняют высокое качество жизни [50]. Тиазиды в больших дозах снижают выделение кальция и мочевой кислоты, — это непосредственно повышает уровень данных веществ в плазме крови. Параллельно тиазиды могут повышать выделение калия, магния из плазмы крови. Гипокалиемия часто может сопровождаться с нарушением углеводного обмена [51]. Максимальное снижение калия в крови происходит не более чем на 0,4 mmol/l в течение длительного лечения в обычной дозе ГХТ [52]. Контроль калия в крови необходимо проводить на фоне монотерапии два раза в год. При снижении калия в крови до 3,8 mmol/l требуется добавления калийсберегающего диуретика. Применение в комбинации блокаторов РААС приводит к минимизации данного побочного эффекта. Диетическое уменьшение потребления поваренной соли приводит к достоверному снижению гипокалиемии [53].

Сообщения о новых случаях развития сахарного диабета на фоне применения диуретиков классифицируются как непосредственная причина формирования данного заболевания от применения тиазидов [51]. Давайте рассмотрим данные исследования ALLHAT, где показано, что действительно на фоне применения хлорталидона число новых случаев сахарного диабета за период шести лет составило 11,6 % пациентов. Но параллельно в группах больных, которые принимали амлодипин, таковых оказалось 9,8 % пациентов, а в группе лизиноприла — 8,1 % больных с впервые выявленным сахарным диабетом [54, 55]. То есть во всех наблюдаемых подгруппах встречались пациенты с развившимся сахарным диабетом, что объясняется непосред-

твенным течением сердечно-сосудистого континуума. Нельзя забывать, что в этом же исследовании число случаев фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов оказалась несколько ниже в группе хлорталидона, чем в других сравниваемых группах [55]. Применение тиазидов можно рассматривать в контексте формирования сахарного диабета — как явление длительной терапии диуретиками в течение нескольких лет, а риск развития сахарного диабета против другой гипотензивной терапии превышает не более 3 — 4 %. Против данного факта выступает высокая эффективность тиазидов в отношении предупреждения более чем на 30 % сердечно-сосудистых осложнений и 10 % смертности уже в течение первого года терапии.

Литература

1. Chobanian AV, 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: 2560-72.
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск тер профил* 2008; 7(6), Приложение 2.
4. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-31.
5. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and strokes: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003; 7 (31).
6. Moser M, Feig PU. Fifty Years of Thiazide Diuretic Therapy for Hypertension, *Arch Intern Med* 2009; 169(20): 1851-6.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292: 43-4.
8. Chen JMH, Heran BS, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007187. DOI: 10.1002/14651858. CD 007187. pub2.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
10. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents. *JAMA* 1958; 166: 137-40.
11. Moser M, Macaulay AI. Chlorothiazide as an adjunct in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 1959; 3: 214-9.
12. Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153-64.
13. Veterans 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; 202: 1028-34.
14. Wolff FW, Lindeman RD. Effects Morbidity of Treatment on in Hypertension: II. Results in Patients With Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Through 114 mm Hg. *JAMA*, Aug 1970; 213: 1143-52.
15. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health Outcomes Associated With Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
16. Amery A, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, et al. The European Working Party on High blood pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991; 90(Suppl 3A): 1S-64.
17. 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.
18. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 jul 8;(3): CD001841.
19. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
20. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
21. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669-80.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3.
23. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000028. DOI: 10.1002/14651858. CD000028. pub2.
24. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly: a systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
25. Zenzulka AV, Gill JS, Beevers DG. The effects of bendroflumethiazide added to nifedipine in patients with hypertension. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 41-5.
26. MacGregor GA, Cappuccio FP. Lack of effect of a diuretic added to diltiazem. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 249-50.
27. Sarwat IC, Harlan MK, Jo Anne MF. Systolic Hypertension in Older Persons. *JAMA* 2004; 292: 1074-80.
28. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001; 38: 953-7.

29. 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; 288: 2981-97.
30. Chang JJ, Luchsinger JA, Shea S. Antihypertensive medication class and pulse pressure in the elderly: analysis based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2003; 115: 536-42.
31. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52.
32. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16(12 pt 1): 1823-9.
33. Bulpitt CJ, Beckett NS, Fletcher AE, et al. Withdrawal from treatment in the Syst-Eur Trial. *J Hypertens* 2002; 20: 339-46.
34. Wilson IM, Freis ED. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959; 20: 1028-36.
35. Roos JC, Boer P, Koomans HA, et al. Haemodynamic and hormonal changes during acute and chronic diuretic treatment in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 107-12.
36. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
37. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
38. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
39. Gifford RW Jr, Mattox VR, Orvis AL, et al. Effect of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolytes, and excretion of aldosterone in hypertension. *Circulation* 1961; 24: 1197-205.
40. de Carvalho JG, Dunn FG, Lohmöller G, Frohlich ED. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and nonresponders. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 875-80.
41. Shah S, Khatri I, Freis ED. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am Heart J* 1978; 95: 611-8.
42. Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 155-60.
43. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-894.
44. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982-8.
45. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 188-92.
46. Sica DA, Moser M. Diuretic therapy in cardiovascular disease. In Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007.
47. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 394-400.
48. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 349-53.
49. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 638-48.
50. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 2008; 52: 30-6.
51. Cushman WC, Khatri I, Materson BJ, et al. Treatment of hypertension in the elderly. III. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1954-60.
52. Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1015-9.
53. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-9.
54. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-201.
55. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009; 169: 832-42.

Поступила 27/04-2010