

Остроумова О. Д.¹, Полякова О. А.¹, Листратов А. И.¹, Логунова Н. А.², Горохова Т. В.²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² Компания АО «Сервье», медицинский отдел, Москва, Россия

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ: КАК ПРАВИЛЬНО СДЕЛАТЬ ВЫБОР?

Для достижения целевого уровня артериального давления большинству пациентов с артериальной гипертензией (АГ) требуется назначение комбинированной терапии. При этом, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с АГ, комбинировать можно различные антигипертензивные препараты, тем не менее не все их сочетания имеют одинаковый профиль безопасности и клинической эффективности. В этом контексте особое внимание отводится комбинации ингибиторов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и тиазидных (гидрохлоротиазид) или тиазидоподобных (хлорталидон, индапамид) диуретиков. Между диуретиками также существуют различия по механизмам действия, наличию плеiotропных эффектов и органопротективных свойств, влиянию на прогноз, а также по доказательной базе. В данном обзоре литературы обсуждается место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с АГ, дается оценка основных различий, как в фармакологических, так и клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Ключевые слова	Комбинированная антигипертензивная терапия; индапамид; хлорталидон; гидрохлоротиазид
Для цитирования	Ostroumova O.D., Polyakova O.A., Listratov A.I., Logunova N.A., Gorohova T.V. Thiazide and thiazide-like diuretics: how to make the right choice? Kardiologiia. 2022;62(1):89–97. [Russian: Остроумова О.Д., Полякова О.А., Листратов А.И., Логунова Н.А., Горохова Т.В. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор? Кардиология. 2022;62(1):89–97]
Автор для переписки	Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Диуретики на протяжении более 70 лет используются для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Первый тиазидный диуретик хлорталидон был синтезирован в 1956 г., а самый современный представитель этой группы – индапамид – в 1974 г.; позднее, в 1987 г. появилась форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества (индапамид SR). Применение диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повышения артериального давления (АД) важную роль играют увеличение объема циркулирующей крови и задержка в организме ионов натрия [1, 2].

Диуретики входят в число основных пяти классов антигипертензивных препаратов (АГП), эффективность которых в предотвращении всех вариантов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижении смертности доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и которые могут применяться уже в начале антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3]. Исторически сложилось так, что и тиазидные, и тиазидоподобные диуретики, как правило, объединяются в одну группу «тиазиды», несмотря на существенные различия в механизме действия, клинических эффектах, профиле безопасности, а также доказательной базе [4].

Цель

Определение места тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в ведении пациентов с АГ, оценка основных различий как в фармакологических, так и клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Особенности механизма действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Тиазидные диуретики, основным представителем которых является гидрохлоротиазид (ГХТЗ), действуют в основном на клетки дистального извитого канальца изнутри, где блокируют реабсорбцию натрия хлорида. Это приводит к снижению объема циркулирующей крови, сердечного выброса и уровня АД. Этот эффект наступает через 1–2 ч и длится, как правило, 12–18 ч. Тиазиды – самые сильные калийвыводящие диуретики. Антигипертензивное действие тиазидных диуретиков характеризуется дозозависимым эффектом [5].

Тиазидоподобные диуретики, к которым относятся индапамид и хлорталидон, по структуре схожи с тиазидами, при этом наряду с незначительной диуретической активностью дают выраженный антигипертензивный эффект за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов [6]. При длительной терапии индапамидом отмечаются регресс гипертрофии мышечного слоя артерий и снижение сосудистого тонуса, т. е. развивается периферическая вазодилатация [7]. Индапамид традиционно относят к диуретикам, учитывая, что его применение в высоких дозах усиливает натрийурез и диурез. Однако в дозах, назначаемых для лечения АГ (0,625–2,5 мг/сут), он действует в основном как вазодилатор, при этом суточный объем мочи почти не изменяется. Тиазидоподобные диуретики обладают минимальными калийвыводящими свойствами. Являясь слабым антагонистом кальция, индапамид способен оказывать прямое

сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии: усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, т.е. обеспечивает комплексную вазопroteкцию [4]. При этом также важно отметить, что у тиазидоподобных диуретиков минимальны отрицательные метаболические и диабетогенные эффекты [8, 9].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Имеются существенные различия в основных фармакокинетических свойствах тиазидных (ГХТЗ) и тиазидоподобных (хлорталидон, индапамид) диуретиков.

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: для ГХТЗ этот показатель составляет 6–14 ч, для хлорталидона – 40–60 ч, для индапамида – до 14–24 ч [10]. Длительность действия ГХТЗ варьирует, составляя в среднем 6–12 ч, для индапамида – ≥ 24 ч, для хлорталидона – 48–72 ч (табл. 1, адаптировано по [10]). ГХТЗ имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, у индапамида такая зависимость не выявлена,

Таблица 1. Различия фармакокинетических свойств тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Параметр	Тиазидные диуретики	Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлорталидон	индапамид
Биодоступность, %	70	65	95
Период полувыведения $T_{1/2}$, ч	6–14	40–60	14–24
Продолжительность действия, ч	6–12	48–72	24

ГХТЗ – гидрохлортиазид.

в то время как для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого механизма действия. Имеются сведения об эквивалентных дозах данных диуретиков: ГХТЗ в дозе 25 мг по своим клиническим эффектам соответствует 12,5 мг хлорталидона и 1,5 мг индапамида замедленного высвобождения [10]. Кроме того, индапамид обладает существенно более высокой биодоступностью по сравнению с ГХТЗ и хлорталидоном [1, 11].

Диуретики различаются по структуре, липофильности, гидрофильности, плеiotропным эффектам (табл. 2, адаптировано по [12]).

Эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в снижении артериального давления

Традиционно считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики в равной степени снижают АД. Однако вследствие различий в фармакокинетических свойствах, различия зависимости доза–эффект между этими группами препаратов по антигипертензивной эффективности становятся более очевидными. Ряд мета-анализов подтверждают эти различия между подклассами диуретиков. Так, в мета-анализах М. Ernst и соавт. [13, 14], по данным суточного мониторирования АД показано, что по своей антигипертензивной активности хлорталидон превосходит ГХТЗ в среднем на 4,5–6,2 мм рт. ст. по систолическому АД (САД) и на 2,9–6,7 мм рт. ст. по диастолическому АД (ДАД).

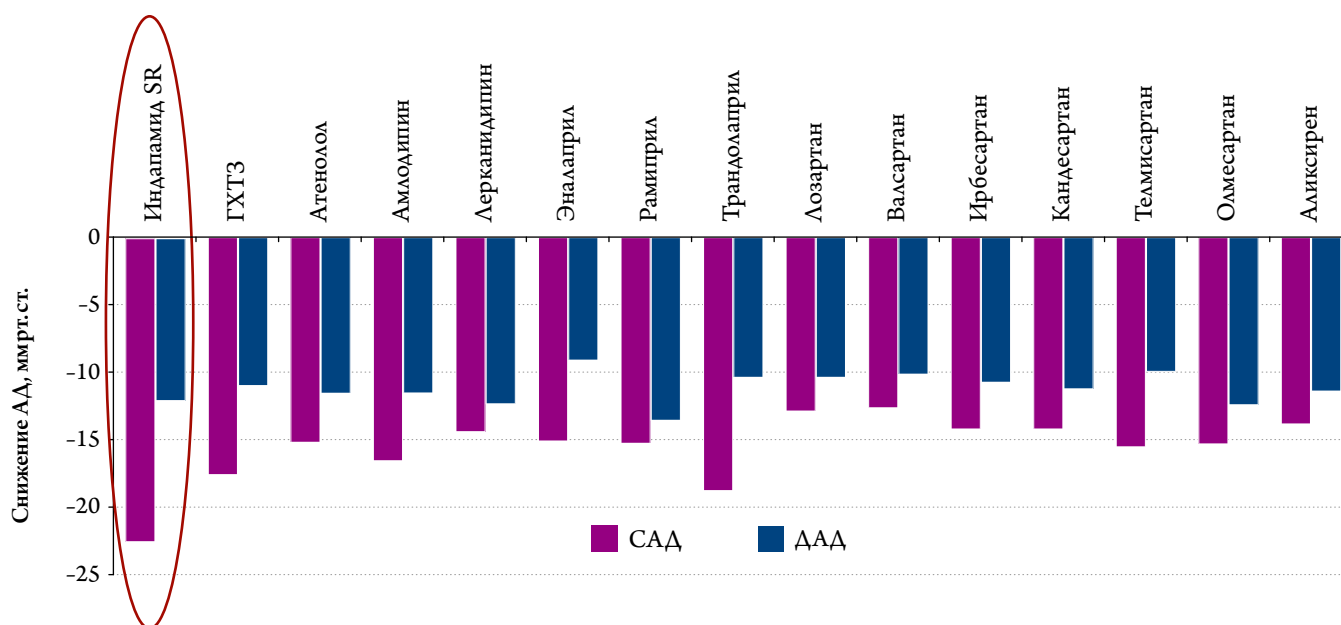
По данным мета-анализа J.P. Baguet и соавт. [15], включавшего 80 исследований за период 1973–2007 гг. и 10818 пациентов, индапамид SR (форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества), в отличие от ГХТЗ, оказался наиболее эффективным антигипертензивным препаратом при сравнении с другими классами АГП. Кроме того, был еще раз убе-

Таблица 2. Различия свойств и плеiotропных эффектов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Параметр	Тиазидные диуретики	Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлорталидон	индапамид
Липофильность	Низкая	н.д.	В 5–80 раз выше, чем у тиазидных диуретиков
↓ ответа на активацию симпатической нервной системы	Слабое	Сильное	Сильное
↓ ответа на вызванную адреналином агрегацию тромбоцитов	Слабое	Сильное	Сильное
Ингибирование изоферментов карбоангидразы	Слабое	Сильное	Сильное
Доказанное ренопротективное действие	Нет	Да	Да
Увеличение ИАП-1 (протромботическое действие)	Да	н.д.	н.д.
Длительное действие	Нет	Да	Да
Преимущественно снижают АД через вазодилатацию	Нет	Да	Да
Минимальное влияние на уровни липидов и углеводов	Нет	Нет	Да
Минимальное влияние на уровни Na^+ и K^+ в сыворотке	Нет	Нет	Да

АД – артериальное давление; ГХТЗ – гидрохлортиазид; K^+ – калий; Na^+ – натрий; н.д. – нет данных; ИАП – ингибитор активатора плазминогена. ↓ – снижение.

Рисунок 1. Выраженность снижения АД при монотерапии различными антигипертензивными препаратами



АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ГХТЗ – гидрохлортиазид; индапамид SR – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества.

Таблица 3. Дозозависимые эффекты диуретиков на снижение офисного АД

Снижение АД, мм рт. ст.	Гидрохлортиазид, мг			Индапамид SR*, мг
	>25	12,5–50	50	1,5
САД	18,8	10,7	19,3	22,3
ДАД	11,0	7,9	14,0	11,7

АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; * – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества.

дительно показан дозозависимый эффект ГХТЗ (рис. 1, табл. 3, адаптировано по [15]).

В Кокрейновском мета-анализе [10] показано, что снижение офисного САД на 8,7–11,9 мм рт. ст. достигается при использовании индапамида в дозе 1,5–5 мг, и в отношении снижения САД индапамид 1,5 мг эквивалентен ГХТЗ 25–50 мг. Из результатов мета-анализа следует, что антигипертензивный эффект индапамида 1,5 мг и хлорталидона 12,5–75 мг не зависит от дозы, в то время как на фоне использования ГХТЗ снижение АД возрастает с менее 5 мм рт. ст. в дозе 6,25 мг до 10,5 мм рт. ст. в дозе 50 мг.

Сходные данные в отношении антигипертензивного эффекта тиазидоподобных диуретиков получены в мета-анализе G. C. Roush и соавт., включавшем 14 РКИ [16]. Индапамид и хлорталидон превосходили ГХТЗ по степени снижения САД: на 5,1 ($p=0,004$) и 3,6 мм рт. ст. ($p=0,52$), соответственно.

В другом мета-анализе, W. Liang и соавт. [17], тиазидоподобные диуретики (индапамид, хлорталидон) по сравнению с тиазидными также продемонстрировали более высокую антигипертензивную эффективность в отноше-

нии снижения как САД на 5,59 мм рт. ст. ($p<0,001$), так и ДАД на 1,98 мм рт. ст. ($p=0,003$).

Другой клинически важный вопрос – длительность действия препаратов, так как уровень АД в период сна (ночные часы) наиболее значим по сравнению с уровнем АД в период бодрствования (в дневные часы) и офисными значениями АД [18]. В данном случае различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками также очевидны. Тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон имеют существенно более продолжительный период полувыведения (>24 ч) по сравнению с ГХТЗ (<24 ч) и реализуют свои фармакологические эффекты на протяжении более продолжительного периода времени. Вместе с тем есть данные, что ГХТЗ реализует свой клинический эффект только днем, не влияя на АД в ночные часы [19]. По данным исследования X-CELLENT, индапамид оказывал антигипертензивный эффект на протяжении всех суток как в дневное, так и ночное время [20]. Кроме того, в исследовании X-CELLENT показано нивелирующее влияние индапамида на повышенную вариабельность АД, которая ассоциирована с развитием ССО и прогрессированием поражения органов-мишеней [21].

Органопротективные свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Выбор того или иного АГП у конкретного пациента основывается не только на антигипертензивной эффективности препарата, но и зависит от его органопротективных свойств, позволяющих снизить риск развития ССО и улучшить прогноз для пациента, поскольку поражения органов-мишеней повышают вероятность развития неблагоприятных коронарных, цереброваскулярных и почечных исходов [16, 22–25]. Так, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) в 1,6–3,5 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сердечно-сосудистой смертности и смертности от любой причины [16], в 8 раз увеличивает риск развития сердечной недостаточности [16] и в 2–3 раза – риск развития инфаркта миокарда и инсульта [22]. Повышение экскреции альбумина с мочой примерно в 3 раза увеличивает риск развития ССО [23]. При наличии когнитивных нарушений в 6,6 раза повышается риск развития деменции [24], а уменьшение средней оценки по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) на каждые 5 баллов ассоциировано с увеличением смертности от любой причины на 34% [25].

Различия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков прослеживаются в отношении их влияния на основные органы-мишени АГ (сердце, почки, головной мозг).

Маркером субклинического поражения сердца при АГ служит ГМЛЖ. Имеются данные, демонстрирующие различия во влиянии на регресс ГМЛЖ между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в РКИ (n=151) [26] только терапия индапамидом в отличие от ГХТЗ способствовала уменьшению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), несмотря на сопоставимое снижение ДАД после 6 мес терапии.

В мета-анализе G. Roush и соавт. [16], включавшем 12 РКИ, также продемонстрированы различия между диуретиками в отношении регресса ГМЛЖ. Индапамид, хлорталидон и калийсберегающие диуретики, в отличие от ГХТЗ в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обеспечили статистически значимое снижение массы миокарда ЛЖ.

Различные диуретики по-разному влияют и на состояние функции почек. В исследовании S. Wang и соавт. [27] при добавлении индапамида 1,5 мг или ГХТЗ 12,5 мг к терапии лозартаном у пациентов с плохо контролируемой АГ через 24 нед наблюдения отмечалась более выраженная положительная динамика маркеров поражения почек (альбумин-креатининовое отношение, уровень в моче липокалина, являющегося маркером острого повреждения почек, индекса резистивности в почечной артерии) в группе индапамида, в отличие от группы ГХТЗ.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании NESTOR (n=570) [28] изучалось влияние терапии индапамидом 1,5 мг или эналаприлом 10 мг на выраженность микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом (СД); продемонстрировано статистически значимое снижение в моче отношения альбумин/креатинин по сравнению с исходными значениями через 1 год терапии: в группе индапамида – на 35%, в группе эналаприла – на 39%. Различия между группами по этому параметру отсутствовали. В группе индапамида наблюдалось статистически значимо ($p=0,02$) более выраженное снижение офисного САД по сравнению с таковым в группе эналаприла на $23,8 \pm 13,3$ и $21,0 \pm 14,3$ мм рт. ст., соответственно. Для хлорталидона подобного нефропротективного действия в литературе не описано.

Влияние АГТ на риск когнитивных нарушений и деменции является также важным аспектом ведения пациентов с АГ. В исследовании SHEP (n=4736) у пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) терапия хлорталидоном и ателололом не продемонстрировала статистически значимого влияния на частоту возникновения новых случаев деменции [29]. Подгрупповой анализ исследования HYVET-COG [30] (n=3336) у пациентов старше 80 лет без деменции через 2,2 года наблюдения продемонстрировал существенное снижение смертности в группе лечения индапамидом по сравнению с плацебо без значимых различий по риску развития новых случаев деменции.

В исследовании PROGRESS [31] у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (n=6105; средний возраст 64 года) АГТ на основе периндоприла и индапамида через 3,94 года наблюдения при оценке состояния когнитивных функций с помощью шкалы MMSE приводила к статистически значимому снижению частоты развития когнитивных нарушений на 19% ($p=0,01$). Кроме того, изучаемая АГТ с индапамидом привела к статистически значимому снижению риска наступления таких комбинированных конечных точек, как ухудшение когнитивных функций в сочетании с повторным инсультом на 45% ($p<0,001$) и деменция с повторным инсультом на 34% ($p=0,03$). Отмечался тренд к более выраженному эффекту комбинированной АГТ в профилактике деменции – снижение риска на 23% ($p=0,05$) по сравнению с монотерапией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – уменьшение риска на 8% ($p=0,6$) [31].

Данные мета-анализов также демонстрируют снижение риска когнитивных нарушений на фоне АГТ с применением диуретиков. Так, мета-анализ данных 4 РКИ (PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET, n=14946) пока-

Таблица 4. Различия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков по основным органопротективным свойствам

Параметр	Тиазидные диуретики	Тиазидоподобные диуретики	
	ГХТЗ	хлор-талидон	индапамид
Влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка	Нет [16]	Да [33]	Да [34]
Влияние на альбинурию	Нет [35]	Нет [36]	Да [28]
Замедление темпов прогрессирования когнитивных нарушений/снижение риска развития деменции	Нет [37]	Нет [38, 39]	Да [31]

ГХТЗ – гидрохлоротиазид.

зал снижение риска развития новых случаев деменции на 13% ($p=0,045$) [30].

В мета-анализе Р. Tully и соавт. [32] ($n=52599$; 3444 случая деменции, средний возраст 76,1 года, средняя длительность наблюдения 6,1 года) применение диуретиков статистически значимо снижало риск развития деменции на 17% ($p<0,0001$), в том числе деменции при болезни Альцгеймера на 18% ($p=0,004$).

Данные по основным органопротективным эффектам тиазидных и тиазидоподобных диуретиков представлены в табл. 4 [16, 28, 31–39].

Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на сердечно-сосудистые исходы

Ряд РКИ демонстрируют кардио- и церебропротективные эффекты тиазидоподобных диуретиков. Так, в исследовании HUYET [40] у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше ($n=3845$) АГТ, основанная на индапамиде, приводила к снижению риска смерти от всех причин на 21% ($p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 23% ($p=0,06$), инсульта – на 30% ($p=0,06$), ССО – на 34% ($p<0,001$), хронической сердечной недостаточности – на 64% ($p<0,001$). В исследовании PATS [41] у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе ($n=5665$; средний возраст около 60 лет) через 2 года наблюдения, на фоне монотерапии индапамидом 2,5 мг, частота развития новых случаев инсульта была статистически значимо ниже в группе активного лечения на 29% ($p=0,0009$).

В систематическом обзоре и мета-анализе, в котором представлены такие РКИ, как HUYET, PATS, ADVANCE и PROGRESS ($n=12113$) [42] длительная терапия, включавшая индапамид, приводила к снижению риска смерти от всех причин на 15% ($p=0,0012$), сердечно-сосудистой смертности – на 21% ($p<0,01$) и развития фатального инсульта – на 37% ($p<0,01$) [42].

С точки зрения влияния на «твердые» конечные точки (смерть, инсульт) наиболее показательны данные ряда мета-анализов, поскольку они демонстрируют суще-

ственные различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

В мета-анализе Р. Chen и соавт. [43] по оценке кардиопротективных эффектов тиазидоподобных (индапамид и хлорталидон) и тиазидных диуретиков (хлорталидон и ГХТЗ) по сравнению с плацебо, в который было включено 19 РКИ ($n=112113$), средняя длительность периода наблюдения 3,91 года, показано статистически значимое снижение риска развития ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, стенокардия напряжения, аритмия, сердечная недостаточность) на 14% ($p=0,007$). Дальнейший подгрупповой анализ выявил статистически значимое снижение риска развития ССО в подгруппе тиазидоподобных диуретиков на 22% ($p<0,001$), в подгруппе тиазидных диуретиков статистически значимого снижения частоты развития ССО не отмечалось. Применение тиазидоподобных диуретиков также ассоциировалось с 43% статистически значимым снижением риска развития сердечной недостаточности и 18% снижением риска развития инсульта, в то время как у тиазидных диуретиков статистически значимого снижения частоты развития сердечной недостаточности и инсульта не отмечено [43].

В мета-анализе R.H. Olde Enberink и соавт. [44] лечение тиазидоподобными, но не тиазидными диуретиками сопровождалось статистически значимым снижением смертности от всех причин по сравнению с таковой в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,74–0,96). В другом мета-анализе С. Thomopoulos и соавт. [45] только терапия индапамидом приводила к статистически значимому снижению риска смерти от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99).

Профиль безопасности и переносимости тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Важным аспектом АГТ является ее профиль безопасности и переносимости, и здесь тиазидоподобные диуретики по сравнению с тиазидными имеют ряд преимуществ. В частности, в объединенном анализе клинических исследований III фазы ($n=1195$) [41] показано, что индапамид не оказывает значимого влияния на лабораторные показатели (уровень липидов, глюкозы, мочевой кислоты в крови). Уровень мочевой кислоты транзитно повышался, однако быстро вернулся в референсный диапазон.

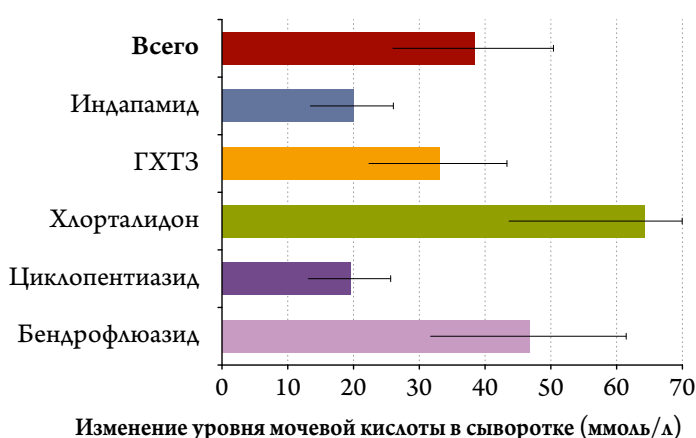
Метаболическая нейтральность индапамида была также продемонстрирована у пожилых пациентов и пациентов с СД 2-го типа в исследованиях NESTOR и HUYET [28, 40]. В исследовании NESTOR [28] длительное применение (на протяжении 12 мес) индапамида у пожилых пациентов с микроальбуминурией и СД 2-го типа ($n=187$,

Таблица 5. Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на биохимические показатели крови и функцию почек

Показатель	ГХТЗ	Хлорталидон	Индапамид SR*
Калий сыворотки крови	↓+	↓↓+	↓
Глюкоза сыворотки крови	↑	↑	Нейтрально**
Липиды сыворотки крови	↑	Смешанные данные	Нейтрально
Мочевая кислота	↑	↑+	↑+
Функция почек	↓	↓	Нейтрально

ГХТЗ – гидрохлортиазид; SR – замедленное высвобождение; +, ++, +++ – интенсивность влияния от мягкого до умеренного и интенсивного. * – форма индапамида с замедленным высвобождением действующего вещества; ** – Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Арифон® Ретард (АО «Сервье», Франция), возможно повышение концентрации глюкозы в крови (частота неизвестна), также имеется указание на необходимость контроля уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, а также особенно при наличии гипокалиемии. ↑ – повышение; ↓ – понижение.

Рисунок 2. Изменение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (ммоль/л) по данным Кокрейновского обзора



ГХТЗ – гидрохлортиазид.

возраст 65–80 лет) сопровождалось положительными метаболическими эффектами: уровень липидов, глюкозы в плазме крови натощак и гликированного гемоглобина оставались без значимых изменений в течение всего периода наблюдения. Различия между группами индапамида и эналаприла отмечены только в отношении уровня калия и мочевой кислоты.

Как было показано в Кокрейновском систематическом обзоре по диуретикам [10], хлорталидон и ГХТЗ, в отличие от индапамида, оказывают более выраженное влияние на метаболические параметры, в частности, на уровень мочевой кислоты (табл. 5 [4, 10] и рис. 2, адаптировано по [10]).

Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о повышении риска развития новых случаев подагры на фоне приема хлорталидона и ГХТЗ [46]. Так, ретроспективный когортный анализ, проведенный в США, включавший 1011 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет, без диагноза подагры в прошлом, получавших по поводу лечения АГ хлорталидон, и 2022 пациента, получавших ГХТЗ, выявил развитие новых случаев подагры у 17 (1,68%) пациентов в группе хлорталидона и 22 (1,29%) в группе ГХТЗ

($p=0,27$). Среднедневная доза для хлорталидона составляла 22,7 мг, для ГХТЗ – 24,3 мг.

В мета-анализе М.А. Peterzan и соавт. [47] показано, что снижение уровня калия в крови на 0,4 ммоль/л было достигнуто при использовании хлорталидона в дозе, в 4 раза меньшей, чем ГХТЗ, как на фоне расчетной дозы (11,9 и 40,5 мг соответственно), а повышение содержания уратов в плазме крови (на 36 мкмоль/л) отмечалось при использовании ГХТЗ в дозе 12,3 мг, хлорталидона – в дозе 8,9 мг.

При прямом сравнении ГХТЗ 25 мг и индапамида 1,5 мг выявлены преимущества в профиле переносимости в пользу последнего [48], который проявлял метаболическую нейтральность, тогда как на фоне терапии ГХТЗ отмечалось повышение уровня глюкозы и липидов в крови. В другом исследовании [49] у пожилых пациентов ($n=524$) после 12 нед лечения умеренная/тяжелая гипокалиемия (уровень калия $<3,0$ ммоль/л) в группе ГХТЗ 25 мг (2,3%) развивалась чаще, чем в группе индапамида 1,5 мг (0,6%).

Данные ряда работ также свидетельствуют о статистически значимом повышении уровня креатинина в крови на фоне применения ГХТЗ и хлорталидона [50, 51]. При вторичном анализе данных исследования Syst-Eur ($n=4406$) [45] у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ добавление ГХТЗ 12,5–25 мг/сут к терапии нитрендипином 10–40 мг/сут и, при необходимости, эналаприлом 5–20 мг/сут способствовало статистически значимому повышению уровня креатинина на 6,7 мкмоль/л ($p<0,001$) по сравнению с исходным, хотя следует отметить, что ГХТЗ назначался лишь 3-м препаратом, если на фоне терапии нитрендипином в комбинации с эналаприлом не были достигнуты целевые уровни АД. В исследовании SHEP [51] применение хлорталидона в дозе 12,5–25 мг (с добавлением атенолола при необходимости) на протяжении 3 лет привело к повышению уровня креатинина на 2,8 мкмоль/л по сравнению с таковым в группе плацебо.

Таблица 6. Позиции тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в зарубежных руководствах по АГ

Руководства	Год	Позиция в руководствах
ISH [52]	2020	Тиазидоподобный диуретик более предпочтителен, чем тиазидный
NICE [53]	2019	Тиазидоподобные диуретики, такие как индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные, такие как бендрофлуметиазид или гидрохлортиазид
ADA [54]	2018	Отмечается превосходство тиазидоподобных диуретиков вследствие их более длительного действия и положительного влияния на прогноз
ACC/AHA [55]	2017	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, но предпочтительнее хлорталидон
Канадские рекомендации по АГ [56]	2020	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, но предпочтительнее тиазидоподобные диуретики более длительного действия
ESH/ESC [2]	2018	Тиазидные/тиазидоподобные диуретики в одинаковой степени рекомендуются
LASH [57]	2017	Тиазидные диуретики, индапамид, хлорталидон в одинаковой степени рекомендуются; индапамид рассматривается как приоритетный препарат у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе

ISH – International Society of Hypertension (Международное общество по АГ); NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании); ADA – American Diabetes Association (Американская ассоциация диабета); ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association (Американская ассоциация сердца/Американский колледж кардиологов); LASH – Latin American Society of Hypertension (Общество по АГ Латинской Америки); ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (Европейское общество по АГ/Европейское общество кардиологов); АГ – артериальная гипертензия; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Позиции тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в клинических рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией

Во многих зарубежных рекомендациях по АГ отдается предпочтение именно тиазидоподобным диуретикам перед классическими тиазидными представителями диуретиков [52–57]. Основные положения ведущих руководств по ведению пациентов с АГ представлены в табл. 6.

В Российских клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [3] подчеркивается важность применения диуретиков в лечении пациентов с АГ, поскольку их эффективность и безопасность в предотвращении всех вариантов ССО и смертности подтверждены в РКИ и мета-анализах. При этом отмечается, «в отсутствие прямых сравнительных исследований между различными типами диуретиков и с учетом того, что ГХТЗ является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, хлорталидона и индапамида». Тем не менее обращается внимание на важный дифференцирующий момент для тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в отношении повышения уровня мочевой кислоты: «подагра и гиперурикемия служат абсолютным противопоказанием к назначению ГХТЗ и хлорталидона и относительным противопоказанием к назначению индапамида».

В отношении назначения фиксированных комбинаций (ФК) АГП Российские рекомендации по АГ также поддерживают ведущие зарубежные рекомендации, в которых считают, что комбинация АГП рекомендована уже в начале АГТ, предпочтительно в виде ФК [2, 3, 52–57]. Основным ее преимуществом является использование

минимальных и средних доз нескольких препаратов, потенцирующих антигипертензивное действие друг друга и нивелирующих побочные эффекты.

Диуретики вызывают компенсаторную активацию РААС и симпатико-адреналовой системы, которая может быть минимизирована сочетанным использованием диуретиков с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

Основным аргументом в пользу применения диуретиков в составе комбинированной терапии АГ является их способность увеличивать антигипертензивную эффективность других препаратов.

В рекомендациях по АГ подчеркивается, что у пациентов, не достигших целевого уровня АД при приеме моно- или комбинированной АГТ, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение низких доз тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в составе комбинированной терапии с БРА, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция для усиления антигипертензивного эффекта и достижения целевого уровня АД [2, 3].

Заключение

Таким образом, при выборе диуретика представляется целесообразным подходить более дифференцированно к назначению конкретного препарата при лечении пациентов с артериальной гипертензией с учетом их фармакологических свойств, длительности действия, наличия органопротективных и метаболических эффектов, а также влияния на сердечно-сосудистый прогноз.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АО «Сервье».

Статья поступила 02.10.2021

1. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15(4):527–47. DOI: 10.1517/14656566.2014.879118
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
4. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? Journal of Hypertension. 2019;37(8):1574–86. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002088
5. Radchenko A.D. Thiazide or thiazide-like diuretics in treatment of arterial hypertension? Arterial'naya gipertenziya. 2018;6(56):31–49. [Russian: Радченко А.Д. Тиазидные или тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии? Артериальная гипертензия. 2017;6(56):31–49]. DOI: 10.22141/2224-1485.6.56.2017.120323
6. Campbell DB. The possible mode of action of indapamide: a review. Current Medical Research and Opinion. 1983;8(Suppl 3):9–24. DOI: 10.1185/03007998309109832
7. Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akimov A.E., Gnidkina N.A., Kochetov A.G. Indapamide retard in complex therapy of patients with chronic heart failure and arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(2):43–7. [Russian: Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акимов А.Е., Гнидкина Н.А., Кочетов А.Г. Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):43–7]
8. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. Hypertension. 2006;48(2):219–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
9. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, Klag MJ, Parekh RS. Changes in Serum Potassium Mediate Thiazide-Induced Diabetes. Hypertension. 2008;52(6):1022–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.108.119438
10. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;5:1–185. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
11. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2014;19(1):5–13. DOI: 10.1177/1074248413497257
12. DiNicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012;13(6):807–14. DOI: 10.1517/14656566.2012.670636
13. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH. Meta-Analysis of Dose-Response Characteristics of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone: Effects on Systolic Blood Pressure and Potassium. American Journal of Hypertension. 2010;23(4):440–6. DOI: 10.1038/ajh.2010.1
14. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJG, Phillips BB, Zimmerman MB et al. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure. Hypertension. 2006;47(3):352–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3
15. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure: Clinical Drug Investigation. 2007;27(11):735–53. DOI: 10.2165/00044011-200727110-00001
16. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Kostis JB, Ernst ME, Sica DA. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. Journal of Hypertension. 2018;36(6):1247–55. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001691
17. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2017;21(11):2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205
18. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McCloskey S et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin Outcome Study. Hypertension. 2005;46(1):156–61. DOI: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
19. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole AV, Kshirsagar PP et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(4):379–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.083
20. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability: The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. Hypertension. 2011;58(2):155–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.111.174383
21. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. Kardiologia. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология. 2017;57(12):62–72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
22. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. European Heart Journal. 1992;13(Suppl D):82–8. DOI: 10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82
23. Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men. Management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. Acta Medica Scandinavica. Supplementum. 1985;702:1–79. PMID: 3866485
24. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. Neurology. 2014;82(4):317–25. DOI: 10.1212/WNL.000000000000055
25. An J, Li H, Tang Z, Zheng D, Guo J, Liu Y et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. Journal of the American Heart Association. 2018;7(15):e008252. DOI: 10.1161/JAHA.117.008252
26. Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1993;22(Suppl 6):S106–110. PMID: 7508055
27. Wang S, Li J, Zhou X, Liu K, Zhang X, Meng Q et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. Journal of Human Hypertension. 2017;31(12):848–54. DOI: 10.1038/jhh.2017.51
28. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. Journal of Hypertension. 2004;22(8):1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
29. 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(24):3255–64. PMID: 2046107

30. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
31. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S et al. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1069. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
32. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *Journal of Hypertension*. 2016;34(6):1027–35. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868
33. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Neaton JD et al. Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91(3):698–706. DOI: 10.1161/01.CIR.91.3.698
34. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. PMID: 11057435
35. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*. 1993;306(6871):175–82. DOI: 10.1136/bmj.306.6871.175
36. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, Scala LCN, Whelton PK, Mosele F et al. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(12):e004248. DOI: 10.1161/JAHA.116.004248
37. Tedesco M, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 1999;12(11 Pt 1):1130–4. DOI: 10.1016/S0895-7061(99)00156-9
38. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(19):2154–60. PMID: 7944835
39. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, Wan JY, Ferrucci L et al. Dementia and Disability Outcomes in Large Hypertension Trials: Lessons Learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Trial. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(1):72–8. DOI: 10.1093/aje/153.1.72
40. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
41. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese Medical Journal*. 1995;108(9):710–7. PMID: 8575241
42. Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M, Mancia G. Benefit of indapamide-based treatment on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2019;37:e57. DOI: 10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8
43. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(12):1453–63. DOI: 10.1093/ajh/hpv050
44. Olde Engberink RHG, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born B-JH. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – Overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):195–211. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000447
46. Wilson L, Nair KV, Saseen JJ. Comparison of New-Onset Gout in Adults Prescribed Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(12):864–8. DOI: 10.1111/jch.12413
47. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637
48. Semenkina A.A., Zhivilova L.A., Golevtsova Z.Sh., Protskiy I.A., Nazarov A.G., Potapov V.V. et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologiya*. 2006;46(5):35–9. [Russian: Семенкин А.А., Живилова Л.А., Голевцова З.Ш., Протский И.А., Назаров А.Г., Потапов В.В. и др. Сравнительная оценка гипотензивных, метаболических и эндотелиальных эффектов индапамида-ретарда и гидрохлоротиазида у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2006;46(5):35–9. PMID: 16858352]
49. Emeriau J-P, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *Journal of Hypertension*. 2001;19(2):343–50. DOI: 10.1097/00004872-200102000-00023
50. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 2001;19(3):511–9. DOI: 10.1097/00004872-200103000-00020
51. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(7):741–51. DOI: 10.1001/archinte.158.7.741
52. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*. 2020;38(6):982–1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453
53. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice*. 2020;70(691):90–1. DOI: 10.3399/bjgp20X708053
54. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86–104. DOI: 10.2337/dc18-S009
55. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066
56. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):596–624. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
57. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *Journal of Hypertension*. 2017;35(8):1529–45. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001418