Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия?

Алексей Иванович Кочетков^{1*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1

В действующих клинических рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) диуретики рассматриваются как одни из антигипертензивных препаратов первой линии, которые эквивалентны по своей эффективности прочим основным фармакологическим классам, применяющимся в терапии данного заболевания. На сегодняшний день большое внимание уделяется как вопросам антигипертензивного потенциала диуретиков, так и их профилю безопасности и способности влиять на прогноз. В связи с этим рациональным подходом к рассмотрению клинико-фармакологических свойств данных препаратов является выделение среди них тиазидных и тиазидоподобных представителей, что находит свое отражение и в зарубежных клинических рекомендациях. Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, выгодно отличающийся своими антигипертензивными свойствами, метаболической нейтральностью, а также способностью улучшать прогноз и благоприятно влиять на жесткие конечные точки в виде показателей смертности у пациентов с АГ. Уникальной особенностью индапамида является также наличие, помимо непосредственно диуретического эффекта, дополнительных плеiotропных свойств. Последние включают в себя, в частности, некоторый антагонизм по отношению к ионам кальция и благоприятное влияние на состояние сосудистой стенки. Данный препарат изучен в большом количестве исследований, в том числе, среди таких «сложных» категорий пациентов, как пожилые люди и больные с сахарным диабетом, где индапамид доказал свой мощный органопротективный потенциал и метаболическую нейтральность, выделяющий его как среди тиазидоподобных, так и тиазидных диуретиков. Индапамид обеспечивает комплексную органопротекцию на уровне сердца, сосудов, почек и головного мозга. Исходя из этого, можно ожидать, что широкое применение данного препарата в составе комбинированной антигипертензивной терапии первой линии позволит не только достичь целевых цифр артериального давления у большинства пациентов с АГ, но и обеспечит улучшение прогноза и повышения качества и продолжительности их жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, диуретики, индапамид, гидрохлоротиазид, органопротекция.

Для цитирования: Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):994-1001. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-09.

Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences?

Alexey I. Kochetkov^{1*}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

In the current clinical guidelines for arterial hypertension, diuretics are considered one of the first line antihypertensive drugs, which are equivalent in their effectiveness to other main pharmacological classes used in the treatment of this disease. To date, much attention is paid to both the antihypertensive potential of diuretics and their safety profile and ability to influence prognosis. In this regard, a rational approach to the consideration of the clinical and pharmacological properties of these drugs is the isolation of thiazide and thiazide-like drugs among them, which is reflected in international clinical guidelines. Among thiazide-like diuretics, indapamide occupies a special place, favorably distinguished by its antihypertensive properties, metabolic neutrality, as well as the ability to improve the prognosis and favorably influence hard endpoints in the form of mortality rates in patients with hypertension. A unique feature of indapamide is also the presence, in addition to the direct diuretic effect, pleiotropic properties, including, in particular, some antagonism towards calcium and beneficial effects on arteries. This drug has been studied in a large number of studies, including such "difficult" categories of patients as the elderly and patients with diabetes mellitus, where indapamide has proven its powerful target-organ protective potential and metabolic neutrality, distinguishing it among both thiazide-like and thiazide diuretics. Indapamide provides a comprehensive target-organ protection at the level of the heart, blood vessels, kidneys and brain. Based on this, it can be expected that the widespread use of this drug as part of a first-line combination antihypertensive therapy will not only achieve target blood pressure level in most patients with hypertension, but also provide an improved prognosis and improve the quality and duration of their life.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, diuretics, indapamide, hydrochlorothiazide, target-organ protection.

For citation: Kochetkov A.I. Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):994-1001. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ak_info@list.ru

Введение

Вот уже на протяжении более 60 лет после своего открытия в 1957 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики входят в число основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) первой линии, которые могут применяться при старте антигипертензивной терапии (АГТ) [1-3]. Это постулируется в действующих Европейских рекомендациях по артериальной гипер-

тензии (АГ) 2018 г. [2] и клинических рекомендациях Минздрава Российской Федерации по АГ 2020 г. [3].

Применение диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повышения артериального давления (АД) одну из центральных ролей играет увеличение объема циркулирующей крови и задержка во внутренней среде организма ионов натрия [1-3]. Особое место тиазидные и тиазидоподобные диуретики, безусловно, занимают при АГ с низкой продукцией ренина, когда на первый план в ее формировании выходит задержка жидкости в организме,

Received/Поступила: 24.11.2020

Accepted/Принята в печать: 25.11.2020

что часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, пожилых лиц и представителей афроамериканской популяции, а также у коморбидных больных с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² [1].

В дополнение к этому в настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и мета-анализах накоплена обширная доказательная база о благоприятном влиянии диуретиков на прогноз в виде снижения риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [4]. При этом в рекомендациях [2] указывается на наличие у тиазидоподобных диуретиков более обширной доказательной базы в отношении эффективности и прогностической значимости.

Другим клинически важным вопросом является профиль безопасности диуретиков. В частности, в ряде мета-анализов [5-7] высказываются опасения о том, что терапия диуретиками может приводить к нарушениям электролитного баланса, негативным метаболическим эффектам и даже повышать риск возникновения сахарного диабета 2 типа. Хотя такие сведения представляются, несомненно, важными, они формируют в известной степени необоснованный страх перед использованием диуретиков в клинической практике в связи с потенциальным риском развития нежелательных лекарственных реакций и требуют дифференциации тиазидоподобных и тиазидных диуретиков.

Наконец, так исторически сложилось, что и тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как правило, обобщаются в единую группу «тиазиды», несмотря на то, что имеют существенные различия в механизме своего действия, клинических эффектах, профиле безопасности, отчасти – в параметрах эффективности контроля АД, а также доказательной базе в РКИ [8]. В связи с этим далее мы хотели бы рассмотреть место тиазидоподобных диуретиков в ведении пациентов с АГ, продемонстрировать, какие больные могут получить наибольшую пользу от применения этих препаратов и подчеркнуть различия в клинических эффектах препаратов, входящих в класс диуретиков.

Различия в фармакокинетических свойствах и плеiotропных эффектах тиазидоподобных и тиазидных диуретиков

Тиазидоподобные диуретики имеют существенно больший период полувыведения по сравнению с тиазидами: для гидрохлоротиазида этот показатель составляет 6-15 ч, для хлорталидона – 40-60 ч, для индапамида – до 14-24 ч [8]. Длительность действия гидрохлоротиазида варьирует, составляя в среднем 16 ч, для индапамида она составляет ≥ 24 ч, для хлорталидона – 48-72 ч.

Гидрохлоротиазид имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, для индапамида такой зависимости показано не было, для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого компонента действия [8]. Имеются сведения и о эквивалентных дозах данных диуретиков: гидрохлоротиазид в дозе 25 мг по своим клиническим эффектам соответствует 12,5 мг хлорталидона и 1,5 мг индапамида замедленного высвобождения.

Наконец, только у индапамида обнаружены дополнительные благоприятные плеiotропные эффекты. Данный препарат обеспечивает улучшение функции эндотелия, улучшает вазомоторный тонус, уменьшает ригидность артерий, ремоделирование, выраженность воспаления в сосудистой стенке, способствует увеличению синтеза простагландинов I₁ и E₂, а также проявляет антагонизм в отношении ионов кальция [8].

Антигипертензивная эффективность и длительность действия

Традиционно считается, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики обладают сходным антигипертензивным эффектом. Однако, если принять во внимание различия в длительности действия, зависимость доза-эффект и активность препарата, то существенные различия между указанными классами становятся очевидными.

В 2014 г. был опубликован Кохрейновский мета-анализ [9], показавший, что снижение офисного систолического АД (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 гидрохлоротиазиду 25-50 мг. В дополнение к этому, как следует из результатов мета-анализа, антигипертензивный эффект индапамида 1-5 мг и хлорталидона 12,5-75 мг не зависит от дозы, в то время как на фоне использования гидрохлоротиазида величина снижения АД возрастает с менее чем -5 мм рт.ст. в дозе 6,25 мг до -10,5 мм рт.ст. в дозе 50 мг [9]. Вместе с тем следует отметить, что имеются другие работы, в которых таких результатов получено не было, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для всестороннего понимания зависимости степени снижения АД от дозы применяемого диуретика.

Другим клинически важным вопросом является длительность действия препаратов, и здесь различия между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками очевидны. Тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон имеют существенно более продолжительный период полувыведения (> 24 часов) по сравнению с гидрохлоротиазидом (< 24 часов) и реализуют свои фармакологические эффекты на протяжении более продолжительного периода времени. Кроме того, есть данные [10] о том, что гидрохлоротиазид в

дозе 12,5 мг оказывает антигипертензивный эффект преимущественно в дневное время и не влияет на уровень АД в ночные часы. В то же время ночное снижение АД является крайне важной составляющей его суточного профиля, поскольку в большей степени, по сравнению с дневным, определяет прогноз пациента в отношении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [11-13]. Как известно, наиболее неблагоприятным суточным профилем АД служит найт-пикер тип, ситуация, при которой АД в ночное время не только не снижается, а наоборот, повышается [11-13]. Именно с найт-пикер типом суточного индекса связано наибольшее число сердечных смертей, инфарктов, инсультов, транзиторных ишемических атак, а также имеется его тесная ассоциированность с поражением органов-мишеней при АГ [11-13]. Как было показано в исследовании X-CELLENT (NatriliX sustained release Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients Trial; n=577) [14], индапамид оказывал антигипертензивный эффект на протяжении всех суток как в дневное, так и ночное время. Кроме того, в исследовании X-CELLENT индапамид нивелировал и другой фактор риска у пациентов с АГ – повышенную вариабельность АД, которая также тесным образом ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений и прогрессированием поражения органов-мишеней АГ [15-20].

Органопротективные свойства

На сегодняшний день выбор того или иного АГП у конкретного пациента базируется не только на его антигипертензивной эффективности, но и зависит от органопротективных свойств, которые в свою очередь позволяют снизить риск осложнений в будущем и улучшить прогноз.

Одним из органов-мишеней АГ являются почки, и есть данные, что различные типы диуретиков неодинаково влияют на их состояние. Так, в недавно опубликованной работе [21], где контроль АД достигался посредством добавления к терапии лозартаном индапамида 1,5 мг или гидрохлоротиазида 12,5 мг положительная динамика маркеров поражения почек (альбумин-креатининовое соотношение, уровень в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, индекс резистивности кровотока в почечной артерии) отмечалась на фоне использования обоих диуретиков, однако более выраженное положительное изменение этих параметров наблюдалось в группе индапамида.

Различия во влиянии тиазидных и тиазидоподобных диуретиков прослеживаются и в отношении регресса гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) как маркера субклинического поражения сердца при АГ. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (n=151) [22] только терапия индапамидом, но

не гидрохлоротиазидом, способствовала уменьшению массы миокарда ЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение диастолического АД (ДАД) после 6 мес терапии.

В недавнем мета-анализе [23] также были продемонстрированы различия среди диуретиков в отношении регресса гипертрофии ЛЖ – в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) статистически значимо более выраженное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось при применении индапамида, хлорталидона и калий-сберегающих диуретиков, но не гидрохлоротиазида. Преимущества индапамида по сравнению с гидрохлоротиазидом 25 мг в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему были показаны и в другом небольшом исследовании (n=56) [24]. На фоне добавления к хинаприлу только индапамида обеспечивалось улучшение состояния эндотелия (увеличение поток-зависимой вазодилатации) и продольной деформации (стрейна) ЛЖ, несмотря на сопоставимый с гидрохлоротиазидом антигипертензивный эффект.

Усугублять поражение органов-мишеней АГ наряду с повышенным АД могут также и другие факторы, в число которых входят сопутствующие заболевания [2,3]. Одной из часто встречающихся коморбидностей у пациентов с АГ является сахарный диабет (СД). Так, известно, что около 20% больных с АГ имеют СД, а среди популяции больных с СД сопутствующая АГ встречается в 50-80% случаев [25,26]. К числу органов-мишеней АГ относятся почки, поражение которых при наличии коморбидного СД происходит крайне стремительно [2,3]. Именно пациенты с АГ и сочетанным СД составляют одну из категорий больных, применение диуретиков у которых может способствовать улучшению прогноза, причем, здесь преимущества имеет тиазидоподобный диуретик индапамид, что было продемонстрировано в исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [27]. Как известно, у пациентов с АГ и СД, особенно, при поражении почек блокаторы РААС представляют собой препараты первого выбора [2,3]. Вместе с тем, поскольку больные с сочетанием АГ и СД предрасположены к задержке жидкости в организме и имеют повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности и нарушения функции почек [28], контроль объема циркулирующей крови и интенсификации натрийуреза у них посредством применения диуретиков может иметь благоприятные эффекты, несмотря на потенциальную возможность нежелательных сдвигов в углеводном балансе. Исследование NESTOR [27] представляло собой международную многоцентровую работу с рандомизированным двойным слепым дизайном. Его целью являлось изучение взаимосвязи микроальбуминурии с тяжестью АГ и сравнительный анализ способности

индапамида 1,5 мг замедленного высвобождения и эналаприла 10 мг снижать выраженность микроальбуминурии у пациентов ($n=562$; средний возраст 59-61 год) с АГ и СД 2 типа. Согласно критериям включения САД составляло 140-180 мм рт.ст., ДАД – менее 110 мм рт.ст., СД должен был быть компенсированным. Период наблюдения равнялся 52 нед. Скорость экскреции альбумина определялась каждые 12 нед на основании анализа мочи, собранной в ночной период времени. Начиная с 6-й нед лечения при недостижении целевого АД < 140/85 мм рт.ст. допускалось добавление к АГТ амлодипина и ателнолола в открытом не слепом виде. В результате исследования было обнаружено статистически значимое снижение в моче соотношения альбумин/креатинин: в группе индапамида на 35% (95% доверительный интервал [ДИ] 24-43%), в группе эналаприла – на 39% (95%ДИ 30-47%), причем, различия между группами в этом параметре отсутствовали – межгрупповое соотношение по нему 1,08 (95%ДИ 0,89-1,31%; p в одностороннем тесте эквивалентности = 0,01). Кроме того, в группе индапамида наблюдалось статистически значимо ($p=0,0245$) более выраженное снижение офисного САД по сравнению с лечением эналаприлом (соответственно, $-23,8 \pm 13,3$ мм рт.ст. и $-21,0 \pm 14,3$ мм рт.ст.). Обе изучаемые стратегии АГТ хорошо переносились пациентами. В последующем анализе исследования NESTOR [29] было установлено, что уменьшение содержания в плазме крови натрия является статистически значимым независимым предиктором снижения САД в группе индапамида, но не эналаприла. Это, в свою очередь, свидетельствует о большем выраженном антигипертензивном эффекте рассматриваемого диуретика у пациентов с задержкой жидкости и натрия в организме.

Влияние на сердечно-сосудистый риск

Одной из категорий пациентов с АГ, у которых тиазидоподобные диуретики показали преимущества в плане улучшения прогноза, являются пожилые пациенты. Здесь следует привести данные исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [30], в котором у пациентов в возрасте 80 лет и старше ($n=3845$) с САД ≥ 160 мм рт.ст. оценивалось влияние на риск инсульта индапамида 1,5 мг замедленного высвобождения по сравнению с плацебо. Согласно дизайну работы при недостижении целевого АД 150/80 мм рт.ст. в группе индапамида допускалось добавление ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Через 2 года периода наблюдения среднее офисное САД/ДАД было ниже в группе активного лечения по сравнению с плацебо, соответственно, на 15,0/6,1 мм рт.ст. В результате было установлено, что АГТ, основанная на индапамиде, ведет к снижению смертности от всех причин на 21% (95%ДИ

4-35%; $p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 23% (95%ДИ 1-40%; $p=0,06$), риска инсульта – на 30% (95%ДИ 1-51%; $p=0,06$), сердечно-сосудистых осложнений – на 34% (95%ДИ 0,53-0,82; $p<0,001$), смертности от инсульта – на 39% (95%ДИ 1-62%; $p=0,05$), а также на 64% уменьшает вероятность возникновения хронической сердечной недостаточности (95%ДИ 42-78%; $p<0,001$). Кроме того, терапия индапамидом отличалась хорошим профилем безопасности: на фоне его применения не было отмечено статистически значимого изменения уровня калия, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина [30].

Как известно, АГ ассоциируется с целым спектром сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, и одним из них является инсульт. В действующих Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. [2] эксперты обращают внимание на то, что с величиной САД ≥ 140 мм рт.ст. ассоциируется приблизительно 70% общего бремени смертности и инвалидизации, в том числе – 2,0 и 1,5 млн случаев геморрагического и ишемического инсульта, соответственно. Как продемонстрировано в исследовании INTERSTROKE (Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World) [31], среди факторов, ассоциированных с инсультом, важнейшим является АГ. Она встречается у 64% пациентов, перенесших инсульт, и повышает риск развития его ишемического варианта приблизительно в 3 раза (отношение рисков [ОР] 2,78; 95%ДИ 2,50-3,10), а геморрагического – более чем в 4 раза (ОР 4,09; 95%ДИ 3,51-4,77) [32-34]. В ряде зарубежных рекомендаций по АГ подчеркивается важность использования диуретиков и комбинации диуретик+иАПФ [35, 36] у пациентов с инсультом и/или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, а рекомендациях Латиноамериканского общества по АГ эксперты указывают на необходимость назначения таким больным индапамида, возможно, в сочетании с иАПФ в качестве терапии первой линии [37]. Такие рекомендации основаны на данных двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований среди пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе – PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [38] и PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) [39].

Исследование PROGRESS [38] было посвящено антигипертензивному влиянию иАПФ, в том числе, в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом в дозе 2,5 мг/сут на риск когнитивных нарушений и деменции у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе ($n=6105$; средний возраст 64 года). Сопутствующую АГ имели 48% больных. Диагностика деменции проводилась в соответствии с критериями DSM-IV

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), состояние когнитивных функций оценивалось с помощью шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination). Период наблюдения в среднем равнялся 3,9 лет. Комбинированная АГТ с включением индапамида применялась приблизительно у половины пациентов. На ее фоне число случаев развития когнитивных нарушений статистически значительно снизилось на 19% (95%ДИ 4-32, $p=0,01$). Особенно выраженное снижение риска отмечалось среди больных, у которых в течение периода наблюдения возник повторный инсульт (ОР 45%; 95%ДИ 21-61, $p=0,001$). Изучаемая АГТ, в том числе, с включением индапамида, привела к статистически значимому снижению риска наступления таких комбинированных конечных точек, как «когнитивные нарушения в сочетании с повторным инсультом» (снижение риска на 45%; 95%ДИ 21-61%; $p<0,01$) и «деменция с повторным инсультом» (снижение риска на 34%; 95%ДИ 3-55%; $p=0,03$). В дополнение к этому прослеживался тренд к более выраженному эффекту комбинированной АГТ (иАПФ+индапамид) в профилактике деменции – снижение риска на 23% (95%ДИ 0-41, $p=0,05$) по сравнению с монотерапией иАПФ – уменьшение риска на 8% (95%ДИ от -48 до 21, $p=0,6$).

В рамках второго исследования, PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) [39], изучались эффекты АГТ по ее влиянию на риск фатального и нефатального инсульта у больных ($n=5665$; средний возраст – около 60 лет) с наличием в анамнезе первичного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Исходный уровень АД на этапе включения равнялся 154/93 мм рт.ст. Период наблюдения составлял 2 года. Ишемический инсульт присутствовал в анамнезе у 71% пациентов. Больные получали либо индапамид 2,5 мг в виде монотерапии, либо плацебо. В результате было обнаружено, что частота развития инсульта в группе индапамида находилась на уровне 9,4 случая на 100 пациентов, в группе плацебо – 12,3 случая на 100 пациентов (относительный риск 0,71; $p=0,0009$). Кроме того, снижение САД/ДАД, соответственно, на 5 и 2 мм рт.ст. в группе индапамида в сравнении с плацебо приводило к снижению риска повторного фатального и нефатального инсульта на 29%. Другими словами, лечение индапамидом на протяжении расчетного периода в 3 года может предотвратить 29 инсультов на 1000 пациентов.

Церебро- и кардиопротективный потенциал тиазидных и тиазидоподобных диуретиков анализировался в мета-анализе Р. Chen и соавт. [40], опубликованном в 2015 г. Мета-анализ объединил 19 рандомизированных клинических исследований и 112113 больных (56802 человека в группе, принимавших диуретики, и 55311 человек в группе контроля). Сред-

ний возраст участников равнялся 66,4 лет (варьировал от 44,4 до 84,6 лет), на долю мужчин приходилось 48,2%, АГ имели 99,7% включенных пациентов, исходное АД составляло 155/87 мм рт.ст. В опубликованных данных отсутствует процентное соотношение применяемых диуретиков в общей популяции пациентов. При объединенном анализе использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в сравнении с контрольной группой вело к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов [ОШ] 0,86; $p=0,007$), а также сердечной недостаточности (ОШ 0,62; $p<0,001$), но не оказывало влияния на риск инсульта (ОШ 0,92; $p=0,438$) и ишемической болезни сердца (ОШ 0,95; $p=0,378$). При дальнейшем раздельном анализе влияния на прогноз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в том числе, индапамида, авторы выявили, что все обнаруженные благоприятные эффекты диуретиков главным образом опосредованы положительным действием тиазидоподобных диуретиков. Здесь важно подчеркнуть, что при применении последних имело место снижение риска не только сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,78; $p<0,001$) и сердечной недостаточности (ОШ 0,57; $p<0,001$), но и инсульта (ОШ 0,82; $p=0,0016$), при этом тиазидные диуретики статистически значимого влияния на риск инсульта не оказывали. Главным выводом мета-анализа стал тот факт, что именно терапия тиазидоподобными диуретиками, в частности, индапамидом, обеспечивает более выраженное снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, и именно их назначение, а не тиазидных представителей класса расценивается как более обоснованное с позиций улучшения прогноза.

Интересно отметить, что в одном из мета-анализов (21 исследование) [41], в котором проводились раздельные суб-анализы с поправкой на уровень АД и без таковой, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и хронической сердечной недостаточности в группе тиазидоподобных диуретиков наблюдалось безотносительно к коррекции по уровню АД. В противоположность этому среди тиазидных диуретиков снижение сердечно-сосудистого риска имело место только в отсутствии поправки на уровень АД. Такие результаты могут свидетельствовать о наличии у тиазидоподобных диуретиков дополнительных механизмов влияния на прогноз, выходящих за рамки исключительно антигипертензивного эффекта.

С точки зрения смертности результаты мета-анализов особенно примечательны, поскольку они существенно различаются между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в мета-анализе О. Enberink и соавт. [41] лечение тиазидоподобными диуретиками, но не тиазидными, сопровождалось статистически значимым снижением смертности от всех причин в сравнении с

плацебо (относительный риск 0,84; 95%ДИ 0,74-0,96). В другом мета-анализе (2015 г.) [42] только терапия индапамидом вела к статистически значимому снижению риска смертности от всех причин (относительный риск 0,86; 95%ДИ 0,75-0,99). Такие результаты мета-анализов по влиянию диуретиков на смертность поднимают важный вопрос гетерогенности данных и правильной интерпретации результатов мета-анализов, в которых тиазидные и тиазидоподобные диуретики рассматриваются в едином пуле без раздельного анализа. В частности, среди пожилых пациентов АГТ не оказывала статистически значимого влияния на смертность от всех причин [43]. В то же время авторы обращают внимание [43] на существенную гетерогенность включенных данных, поскольку только в исследовании HYVET обнаружено статистически значимое положительное влияние индапамида в виде снижения смертности от всех причин.

Профиль безопасности

Важным аспектом антигипертензивной терапии является профиль безопасности и переносимости такого лечения, и здесь преимущества имеют тиазидоподобные диуретики по сравнению с тиазидными. Заслуживает внимания объединенный анализ [44] клинических исследований III фазы ($n=1\,195$), в котором было показано, что индапамид не оказывает влияния на лабораторные параметры (уровень липидов, глюкозы, уровень азотистых соединений). Уровень мочевины транзитивно повышался, однако быстро вернулся в референсный диапазон. Метаболическая нейтральность индапамида была продемонстрирована у пожилых пациентов и больных с СД 2 типа в цитируемых выше исследованиях NESTOR и HYVET [27,30]. Даже в когорте пожилых пациентов с микроальбуминурией и СД 2 типа (65-80 лет; $n=187$) в исследовании NESTOR длительное применение индапамида (на протяжении 1 года) отличалось хорошей переносимостью: уровень липидов, глюкозы плазмы крови натощак и гликированного гемоглобина оставались клинически стабильными в течение всего периода наблюдения. В данной работе различия между группами индапамида и эналаприла наблюдались только в отношении уровня калия и мочевины.

В отличие от этого хлорталидон и гидрохлоротиазид оказывают более выраженное влияние на метаболические параметры [9]. Так, в мета-анализе 2012 г. [45] было обнаружено снижение уровня калия крови на 0,4 ммоль/л как на фоне расчетной дозы хлорталидона 11,9 мг, так и при использовании гидрохлоротиазида 40,5 мг, а повышение содержания уратов в плазме крови (на 36 мкмоль/л) отмечалось при использовании гидрохлоротиазида в дозе 12,3 мг, хлорталидона – в дозе 8,9 мг.

Имеющиеся данные также указывают на статистически значимое повышение уровня креатинина на фоне применения гидрохлоротиазида и хлорталидона [46,47]. В частности, в *post hoc* анализе исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe; $n=4406$) [47] АГТ с использованием гидрохлоротиазида 12,5-25 мг способствовала повышению уровня креатинина на 6,7 мкмоль/л ($p<0,001$) в сравнении с исходным уровнем у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Сходным образом в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [46] применение хлорталидона в дозе 12,5-25 мг (с добавлением атенолола при необходимости) на протяжении трех лет вело к повышению уровня креатинина на 2,8 мкмоль/л в сравнении с группой плацебо.

Различия по влиянию на метаболический профиль тиазидных и тиазидоподобных диуретиков выявлены в мета-анализе W.J. Elliot и соавт. [5] ($n=143\,153$), в котором изучался риск новых случаев СД, ассоциированный с основными классами АГП и диуретиками в сравнении с плацебо. В нем было продемонстрировано, что риск новых случаев СД, связанный с терапией диуретиками, теряет свою статистическую значимость, когда тиазидные представители класса (гидрохлоротиазид) рассматриваются отдельно от тиазидоподобных (хлорталидон). При таком раздельном анализе в группе хлорталидона риск терял свою статистическую значимость, в то время как среди пациентов, использующих гидрохлоротиазид, он оставался неизменным [5].

Различия в профиле переносимости выявлены и при прямом сравнении гидрохлоротиазида 25 мг и индапамида 1,5 мг [48], где последний демонстрировал метаболическую нейтральность, а гидрохлоротиазид обуславливал повышение уровня глюкозы и липидов крови. В другой работе [49] у пожилых пациентов ($n=524$) после 12 нед лечения умеренная/тяжелая гипокалиемия (уровень калия $<3,0$ ммоль/л) развивалась чаще в группе гидрохлоротиазида 25 мг по сравнению с индапамидом 1,5 мг (соответственно, 2,3% и 0,6%).

Позиция международных экспертов в отношении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

В довольно большом количестве зарубежных рекомендаций по АГ отдается предпочтение именно тиазидоподобным диуретикам перед классическими тиазидными представителями [2, 35-37,50-52]. В их число входят английские рекомендации по АГ (National Clinical Guideline Centre, Hypertension in adults: diagnosis and management) 2019 г. [50], канадские рекомендации по АГ [35], рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца [52]. В английских рекомендациях [50], в частности, указано, что при необходимости инициации или коррекции те-

рапии диуретиками предпочтительно применение тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид по сравнению с классическими тиазидными диуретиками, такими как гидрохлоротиазид. Такая позиция экспертов связана с тем, что тиазидоподобные диуретики имеют более продолжительный период действия, оказывают более выраженный антигипертензивный эффект и доказали свои преимущества в улучшении прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочной перспективе. В частности, в рекомендациях Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association) [53] подчеркивается превосходство тиазидоподобных диуретиков в силу их более длительного действия и положительного влияния на прогноз. В дополнение к этому в английских рекомендациях по АГ [50] обращается внимание и на иной механизм действия тиазидоподобных диуретиков, их благоприятный метаболический профиль, наличие плейотропных эффектов и способности влиять на субклинические поражения органов-мишеней АГ. Вместе с тем в последних Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. [2] не отдается предпочтение какому-либо одному подклассу диуретиков (тиазидным или тиазидоподобным), что, как записано в документе, с одной стороны, связано с малым количеством прямых сравнительных РКИ между ними, а с другой – отчасти обусловлено широкой представленностью на рынке фиксированных комбинаций АГП именно с тиазидами (гидрохлоротиазидом). Но при этом в тех же рекомендациях [2] подчеркивается более выраженный антигипертензивный эффект в пересчете на миллиграмм индапамида и хлорталидона по сравнению с гидрохлоротиазидом.

Более того, в некоторых зарубежных рекомендациях индапамид и хлорталидон не рассматривают под общим заголовком «тиазидоподобные диуретики». В частности, в рекомендациях Латиноамериканского общества по АГ [37] индапамид рассматривается как приоритетный препарат у пациентов с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Вместе с тем в последних рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов [52] для таких больных в качестве оптимальной стратегии применения диуретиков рекомендуется хлорталидон.

Такие рекомендации основаны на данных мета-анализов, в которых подчеркиваются различия во влиянии на прогноз между индапамидом и хлорталидоном. Так в мета-анализе 2015 г. [42] хлорталидон показал статистически значимое влияние на снижение риска ишемической болезни сердца (относительный риск 0,69; 95%ДИ 0,49-0,97), в то время как только индапамид обеспечил статистически значимое уменьшение риска смертности от всех причин (относительный риск 0,86; 95%ДИ 0,75-0,99). Оба диуретика обеспечили снижение риска инсульта и комбинированной конечной точки «инсульт в сочетании с ишемической болезнью сердца». Сходные данные были получены и в другом мета-анализе [54], где риск инсульта снижал как хлорталидон, так и индапамид, но только индапамид статистически значимо уменьшал риск смерти от всех причин.

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных представляется рациональным разделение диуретиков на тиазидные и тиазидоподобные, что связано как с особенностями фармакологических свойств данных препаратов, так и с их антигипертензивными эффектами, органопротективным потенциалом и возможностями в улучшении прогноза. На российском фармацевтическом рынке представлен тиазидоподобный диуретик индапамид, препарат Индап (Промед Прага, Чехия). Данный препарат выпускается в форме делимой на 4 части таблетки (0,625→1,25→1,875→2,5 мг), а также в форме капсул. Следует отметить, что наличие делимой таблетки позволяет персонализировать АГТ, а также способствует повышению безопасности лечения и снижает риск развития дозозависимых нежелательных лекарственных реакций.

Более широкое использование в клинической практике индапамида, как препарата, обеспечивающего не только контроль АД, но и реализующего плейотропные эффекты на уровне сердечно-сосудистой системы, будет обеспечивать улучшение прогноза пациента и снижение сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(4):527-47. DOI:10.1517/14656566.2014.879118
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines "Arterial hypertension in adults" [cited by Nov 23, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 23.11.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>].

4. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95. DOI:10.1097/HJH.0000000000000378.
5. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
6. Zhang X., Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(4):342-51. DOI:10.1111/jch.12679.
7. Lin J.J., Chang H.C., Ku C.T., Chen H.Y. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2926-34.

8. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens.* 2019;37(8):1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088.
9. Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
10. Pareek A.K., Messerli F.H., Chandurkar N.B., et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):379-89. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.083.
11. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(10):645-53. DOI:10.1038/jhh.2009.9.
12. Boggia J., Li Y., Thijs L., et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61538-4.
13. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731-68. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283363e964.
14. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., 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/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
15. 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 (In Russ.) [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.
16. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M., et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension.* 2007;50:325-32.
17. Ozawa M., Tamura K., Okano Y., et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(8):669-79. DOI:10.3109/10641960903407033.
18. Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2016;39(3):171-7. DOI:10.1038/hr.2015.126.
19. Mancía G., Parati G., Hennig M., et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2001;19(11):1981-9. DOI:10.1097/00004872-200111000-00008.
20. Kawai T., Ohishi M., Kamide K., et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.* 2013;36(3):232-9. DOI:10.1038/hr.2012.162.
21. Wang S., Li J., Zhou X., et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):848-54. DOI:10.1038/jhh.2017.51.
22. Senior R., Imbs J.L., Bory M., et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 6:S106-S110.
23. Roush G.C., Abdelfattah R., Song S., et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(6):1247-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000001691.
24. Vinereanu D., Dulgheru R., Magda S., et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J.* 2014;168(4):446-56. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.010.
25. Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. *J Hum Hypertens.* 2020;34(2):91-3. DOI:10.1038/s41371-019-0268-x.
26. Weidmann P., de Courten M., Böhlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(5):S27-38.
27. Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004;22(8):1613-22. DOI:10.1097/01.jhh.0000133733.32125.09.
28. Bahtiyar G., Guterman D., Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(11):116. DOI:10.1007/s11892-016-0809-4.
29. Zhang Y., Agnoletti D., Wang J.G., et al. Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):21-8. DOI:10.1016/j.jash.2014.10.003.
30. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
31. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165. DOI:10.1155/2018/3238165.
32. Wajngarten M., Silva G.S. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):111-5. DOI:10.15420/ecr.2019.11.1.
33. Pistoia F., Sacco S., Degan D., et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(1):9-18. DOI:10.1007/s40292-015-0115-2.
34. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. DOI:10.1212/CON.0000000000000416.
35. Leung A.A., Daskalopoulou S.S., Dasgupta K., et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
36. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., 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.0000000000000066.
37. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35(8):1529-45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418.
38. Tzourio C., Anderson C., Chapman N., et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1069-75. DOI:10.1001/archinte.163.9.1069.
39. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995 Sep;108(9):710-7.
40. Chen P., Chaugai S., Zhao F., Wang D.W. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1453-63. DOI:10.1093/ajh/hpv050.
41. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Boogaard B., et al. 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.
42. 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. *J Hypertens.* 2015;33(2):195-211. DOI:10.1097/HJH.0000000000000447.
43. Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Wright J.M., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010;28(7):1366-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e328339f9c5.
44. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006.
45. Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N., Hughes A.D. 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.
46. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., 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. *Arch Intern Med.* 1998;158(7):741-51. DOI:10.1001/archinte.158.7.741.
47. Voyaki S.M., Staessen J.A., Thijs L., et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens.* 2001;19(3):511-9. DOI:10.1097/00004872-200103000-00020.
48. Semenkina A.A., Zhivilova L.A., Golevtsova Z.Sh., et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologia.* 2006;46(5):35-9 (In Russ.) [Семеникина А.А., Живилова Л.А., Голевцова З.Ш., и др. Сравнительная оценка гипотензивных, метаболических и эндотелиальных эффектов индапамида-ретарда и гидрохлоротиазида у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2006;46(5):35-9].
49. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O., 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. *J Hypertens.* 2001;19(2):343-50. DOI:10.1097/00004872-200102000-00023.
50. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline, No. 136. National Guideline Centre (UK). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. ISBN-13: 978-1-4731-3503-1.
51. Gabb G.M., Mangoni A.A., Anderson C.S., et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust.* 2016;205(2):85-9. DOI:10.5694/mja16.00526.
52. Carey R.M., Whelton P.K. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):351-358. DOI:10.7326/M17-3203.
53. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S86-S104. DOI:10.2337/dc18-S009.
54. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2011.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО