

Тиазидные или тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: что предпочтительнее?

Екатерина Иосифовна Тарловская

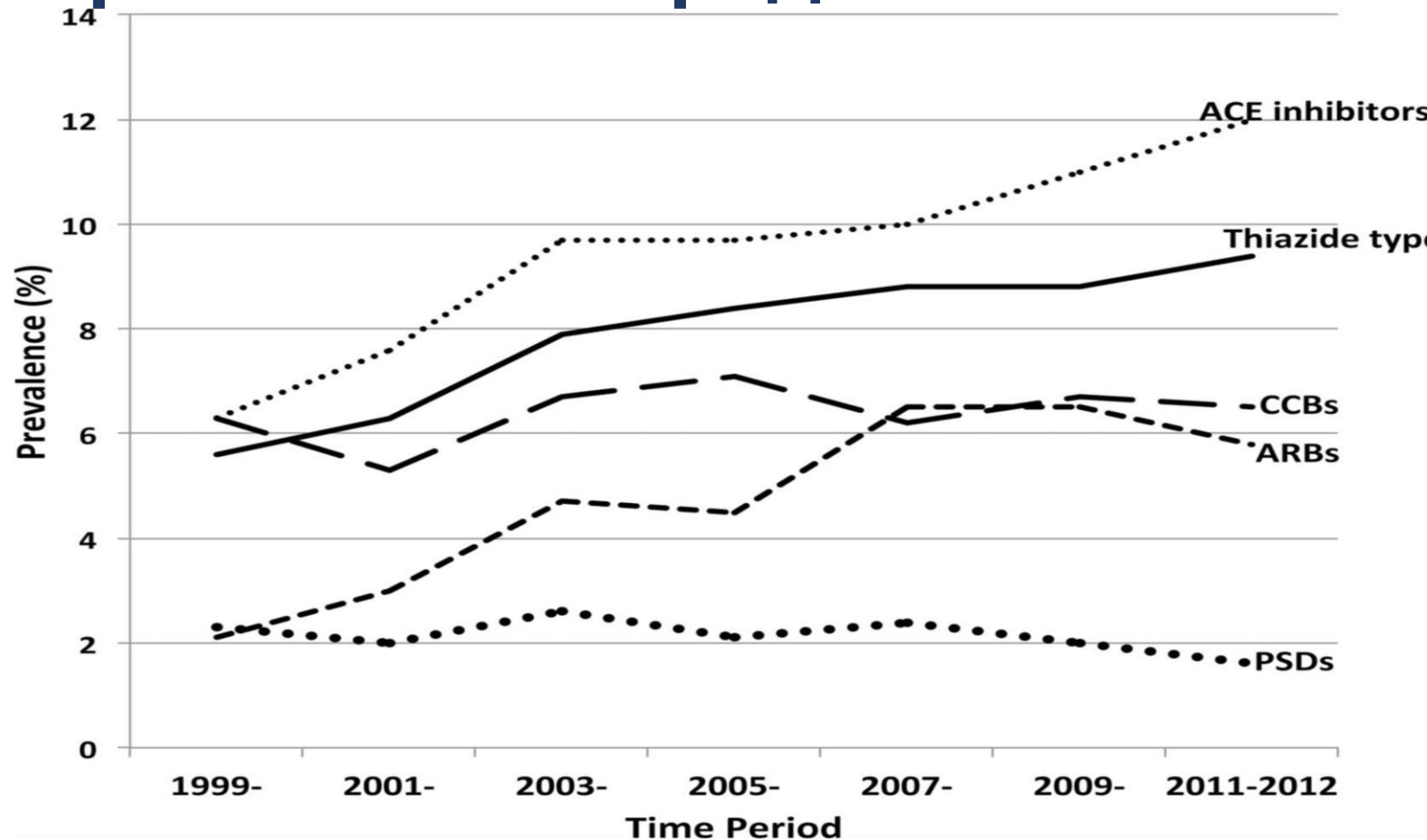
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней
Приволжского Исследовательского медицинского университета

член правления Российского Кардиологического Общества

2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: диуретики

- Диуретики остаются **краеугольным камнем антигипертензивной терапии** с момента их введения в 1960-х годах
- Их эффективность в **предотвращении всех видов СС заболеваний и смертности** была подтверждена в РКИ и метаанализах
- Диуретики также оказываются **более эффективными**, чем другие классы лекарств в **предотвращении СН**

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются 2 по назначению классом антигипертензивных средств в США



«Точки приложения» действия диуретиков

ГХТД блокирует Na-Cl ко-транспортер

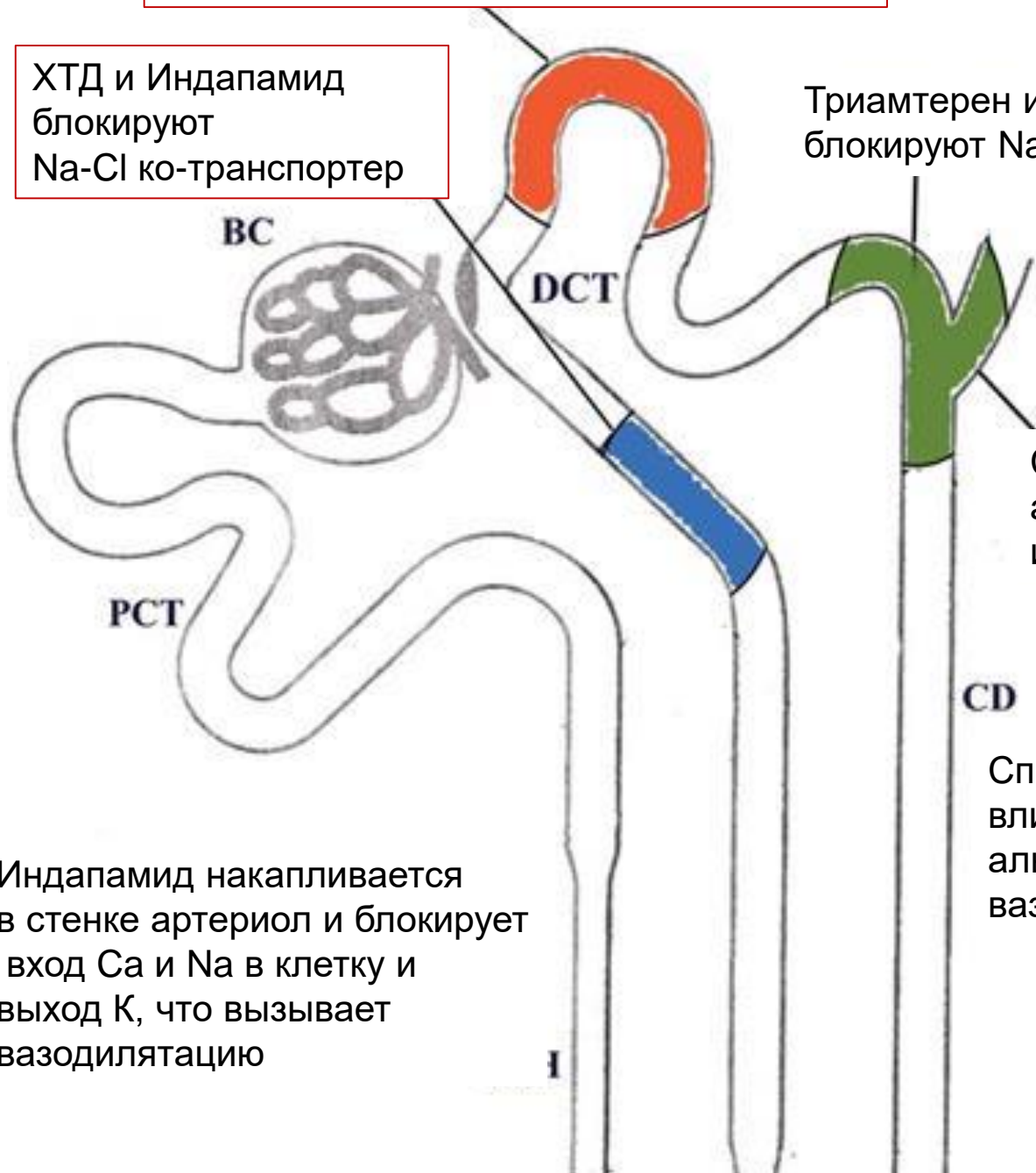
ХТД и Индапамид блокируют Na-Cl ко-транспортер

Триамтерен и Амилорид блокируют Na-K обмен

Спиронолактон блокирует связь альдостерона с МКР, ингибируя Na-K обмен

Спиронолактон имеет прямое влияние на артериолы ингибируя альдостерон-индуцированную вазоконстрикцию

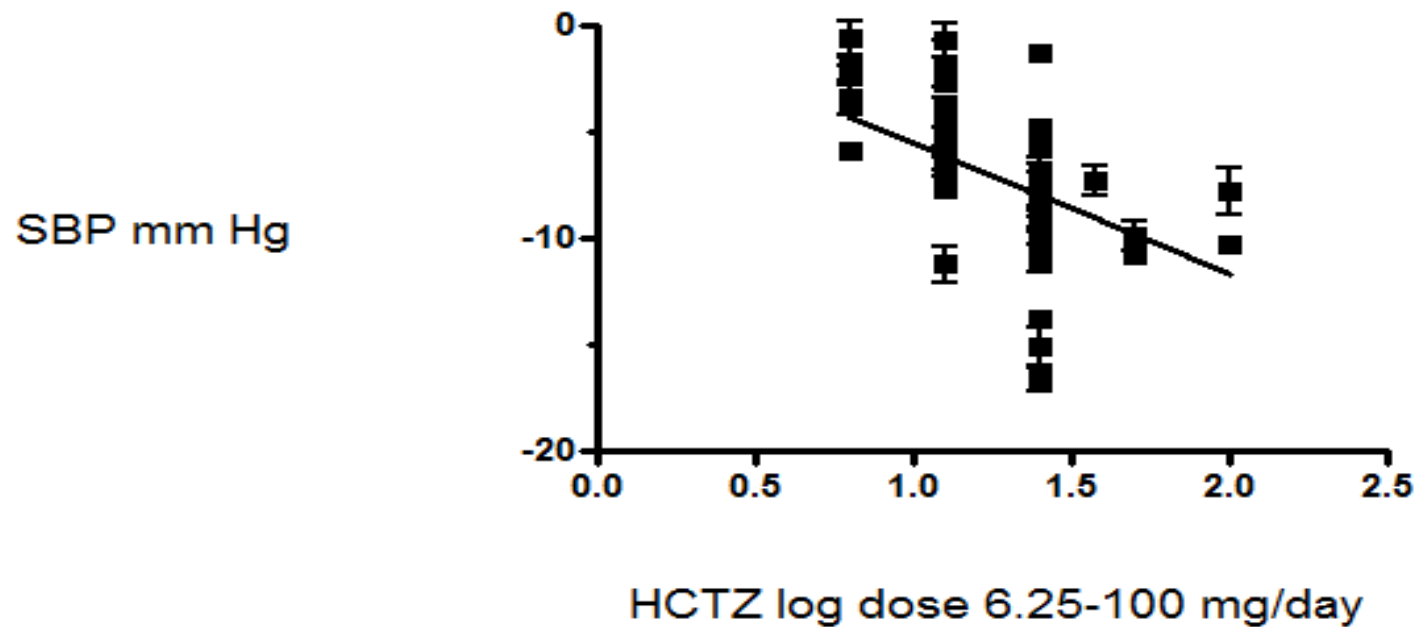
Индапамид накапливается в стенке артериол и блокирует вход Ca и Na в клетку и выход K, что вызывает вазодилатацию



From: Diuretics for Hypertension: A Review and Update
Am J Hypertens. 2016;29(10):1130-1137. doi:10.1093/ajh/hpw030
Am J Hypertens | © American Journal of Hypertension, Ltd 2016. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Cochrane Database Syst Rev.: дозо-зависимый эффект гидрохлоротиазида при снижении САД

Dose-related change in mean SBP



Антигипертензивный эффект индапамида и хлорталидона при увеличении дозы – не нарастает

- **Индапамид** 1,5 – 2,5 мг – снижение САД/ДАД
8,4 / 3,8 мм рт.ст.
- **Хлорталидон** 12,5 - 25 мг – снижение САД/ДАД
12,0 / 3,9 мм рт.ст.

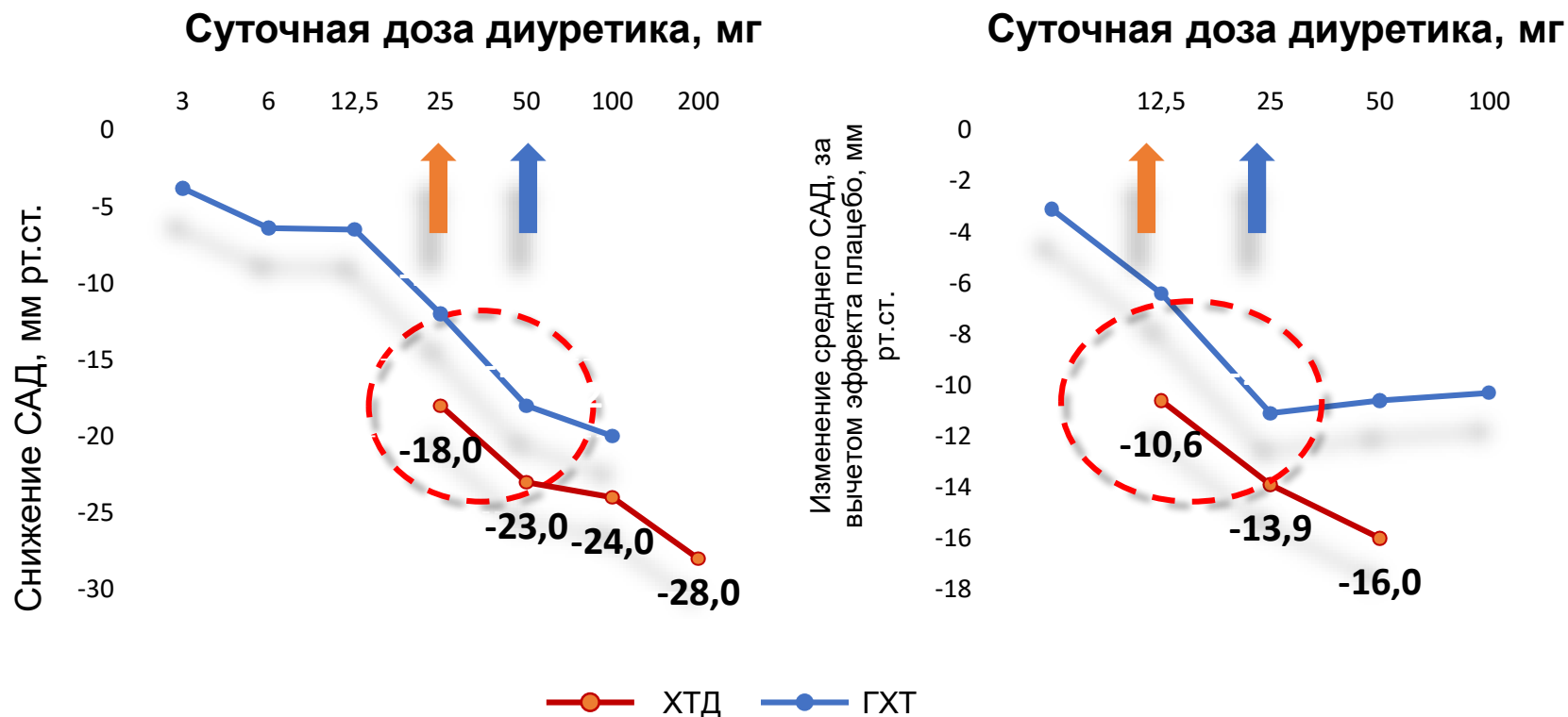
[Cochrane Database Syst Rev](#). 2014 May 29;(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.

Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension.

[Musini VM](#)¹, [Nazer M](#), [Bassett K](#), [Wright JM](#).

ХЛОРТАЛИДОН vs ГХТД: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Множественные анализы¹ и мета-анализ²



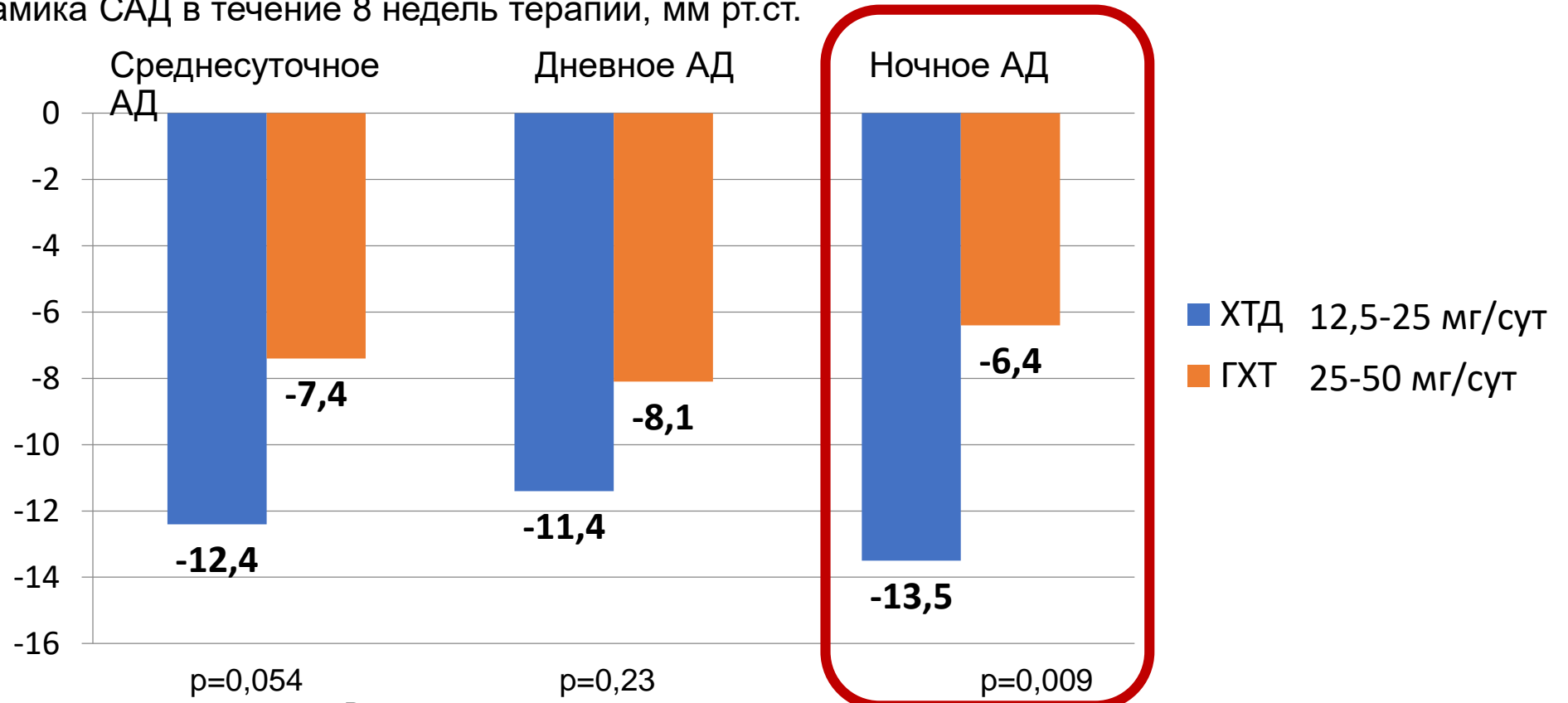
1. Carter B.L., et al. Hypertension. 2004; 43:4–9.

2. Peterzan M.A., et al. Hypertension. 2012; 59:1104–1109.

ХТД и ГХТ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПО ДАННЫМ СМАД

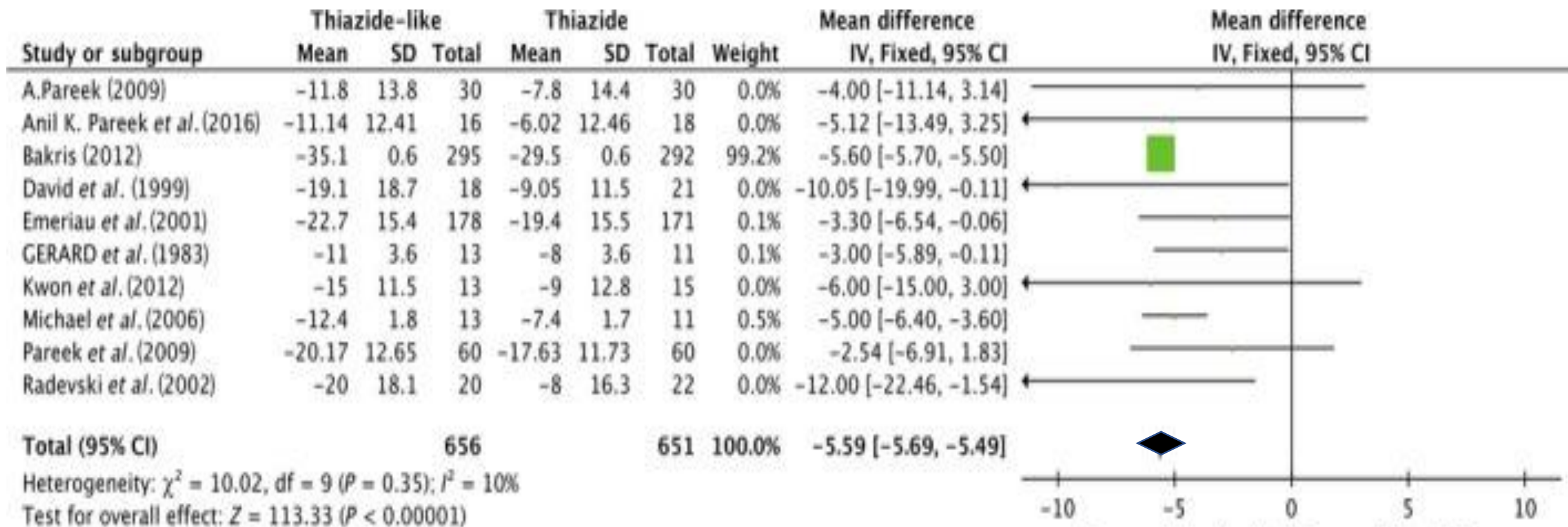
Результаты суточного мониторинга АД:

Динамика САД в течение 8 недель терапии, мм рт.ст.



- Рандомизированное, слепое, перекрестное исследование
- 24 пациента с нелеченной АГ получали ХТД 12,5-25 мг/сут. или ГХТ 25-50 мг/сут. в течение 8 недель

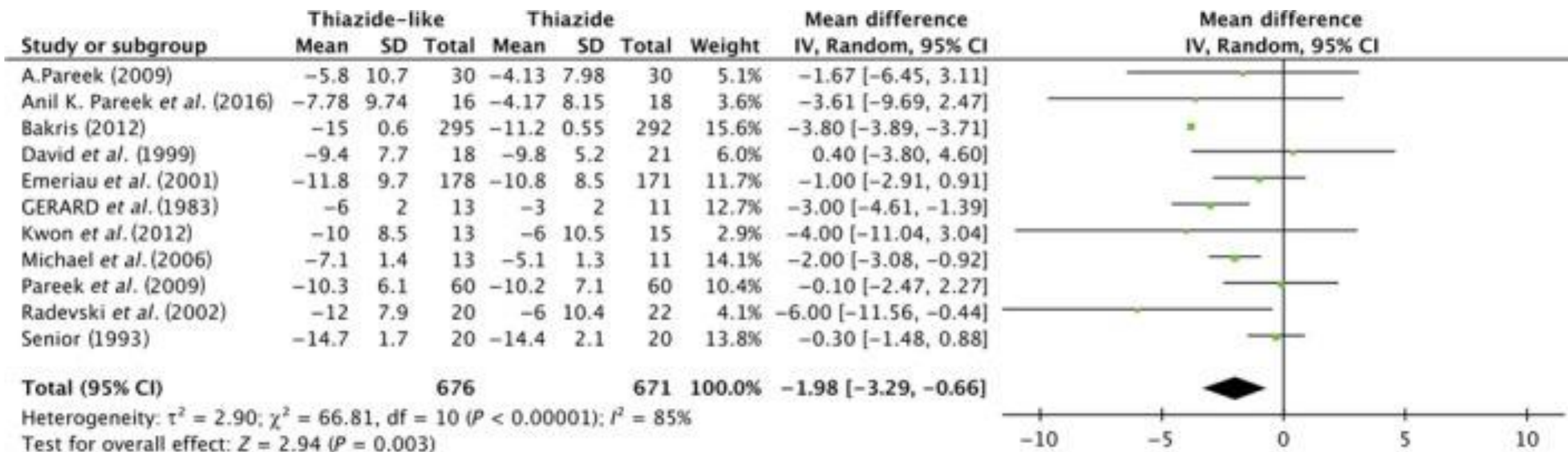
Систолическое АД: тиазидные диуретики vs тиазидоподобные



лучше тиазидоподобные

лучше тиазидные

Диастолическое АД: тиазидные диуретики vs тиазидоподобные



лучше тиазидоподобные

лучше тиазидные

Соотношение эффективных доз гипотиазида и хлорталидона

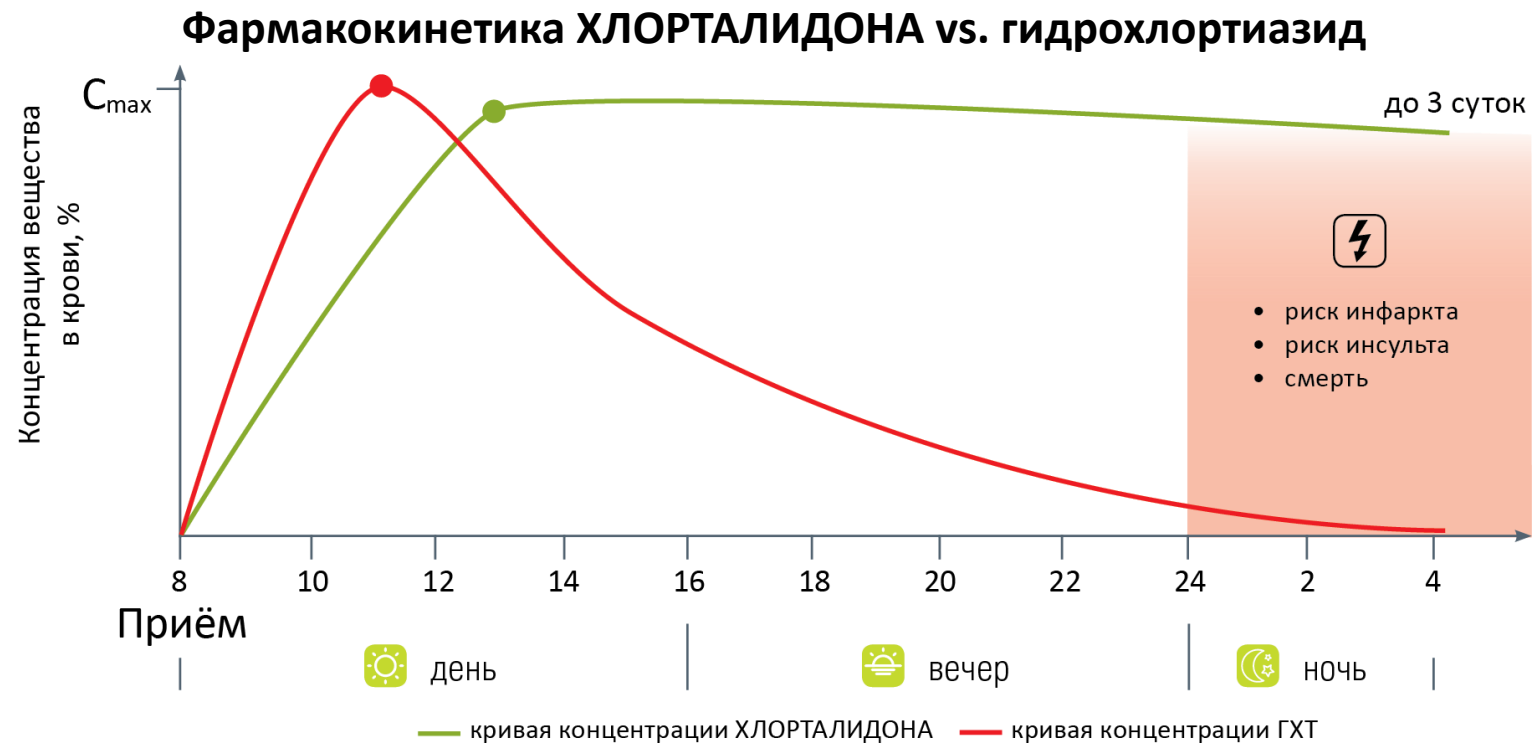
• **50** мг гидрохлортиазида

эквивалентно **25** мг хлорталидона

Cochrane Database Syst Rev.: гидрохлоротиазид

- Гидрохлоротиазид имеет период полувыведения от 8 до 15 часов при длительном приеме
- Несколько исследований показывают, что **фармакодинамический ответ намного дольше, чем прогнозировалось периодом полураспада**

Фармакокинетика хлорталидона позволяет контролировать АД на протяжении всех суток, в том числе в ранние утренние часы



Свойства	Гидрохлортиазид (ГХТ)	Хлорталидон (ХТД)	Индапамид (ИНД)
Длительность действия	6–12 ч	40-72 ч	24 ч

Barry L. Carter, Michael E. Ernst and Jerome D. Cohen. Hydrochlorothiazide versus Chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*, 2004; 43: 4–9.

НЕГАТИВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИУРЕТИКОВ

Метаболические эффекты монотерапии тиазидным диуретиком:

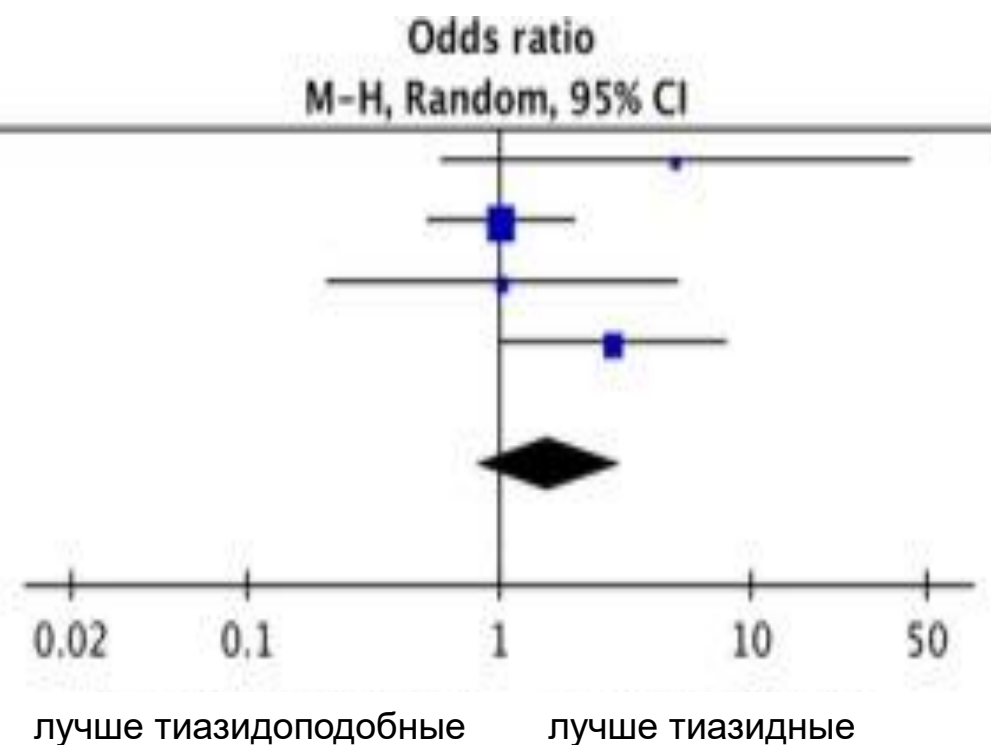
- **Гипокалиемия** – в связи с выведением калия через почки
- **Гиперурикемия** – в связи с влиянием на почечный клиренс мочевой кислоты
- **Гипергликемия** – возможно связана с гипокалиемией
- **Гиперкальциемия** – в связи со снижением почечного клиренса кальция, чаще всего при приеме петлевых диуретиков

Метаболические эффекты можно свести к минимуму:

- Назначать препараты в **низких дозах**, поскольку эффекты дозозависимые
- Назначать одновременно с **ИАПФ или АРА**

Гипокалиемия: тиазидные диуретики vs тиазидоподобные

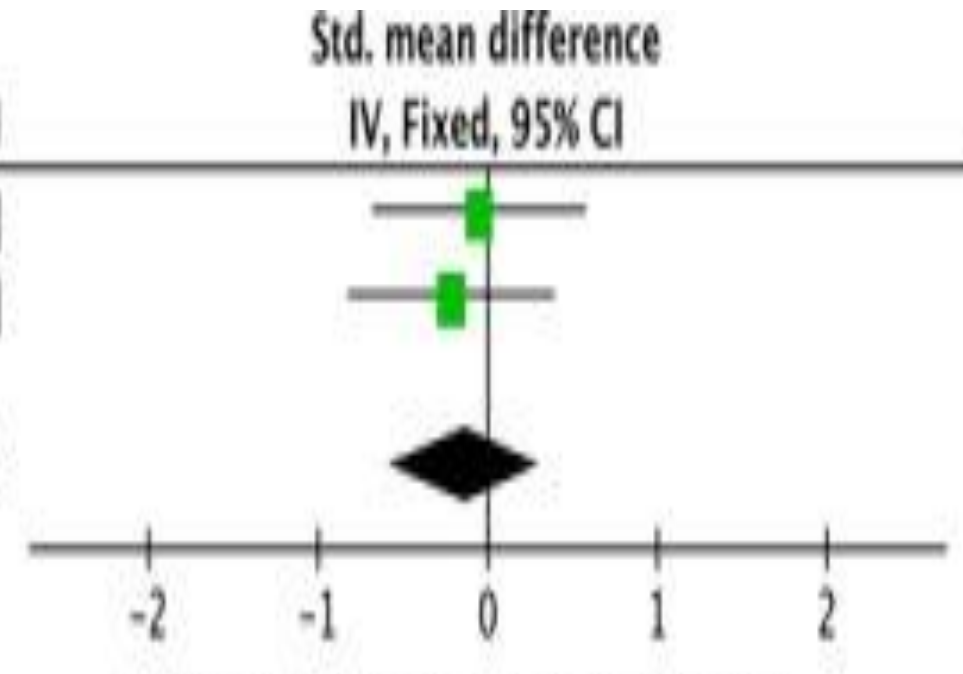
Study or subgroup	Thiazide-like		Thiazide		Weight	Odds ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Bakris (2012)	5	295	1	292	9.0%	5.02 [0.58, 43.21]
Emeriau <i>et al.</i> (2001)	19	178	18	171	47.1%	1.02 [0.51, 2.01]
Michael <i>et al.</i> (2006)	6	13	5	11	14.9%	1.03 [0.21, 5.15]
Siegel <i>et al.</i> (1992)	10	30	9	60	29.0%	2.83 [1.00, 8.00]
Total (95% CI)		516		534	100.0%	1.58 [0.80, 3.12]
Total events	40		33			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.13$; $\chi^2 = 4.10$, $df = 3$ ($P = 0.25$); $I^2 = 27\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.32$ ($P = 0.19$)						



Гипонатриемия: тиазидные диуретики vs тиазидоподобные

Study or subgroup	Thiazide-like			Thiazide			Weight	Std. mean difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
David et al. (1999)	0.13	4.1	18	0.31	2.68	21	48.2%	-0.05 [-0.68, 0.58]
Radevski et al. (2002)	-2	4	20	-1	5	22	51.8%	-0.22 [-0.82, 0.39]
Total (95% CI)			38			43	100.0%	-0.14 [-0.57, 0.30]

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.13$, $df = 1$ ($P = 0.71$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.61$ ($P = 0.54$)



Общий холестерин и глюкоза в сыворотке: тиазидные диуретики vs тиазидоподобные

Общий холестерин сыворотки

Study or subgroup	Thiazide-like			Thiazide			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
David <i>et al.</i> (1999)	0.03	0.67	18	0	0.76	21	8.8%	0.03 [-0.42, 0.48]
Emeriau <i>et al.</i> (2001)	0.2	0.8	178	0.1	0.7	171	71.7%	0.10 [-0.06, 0.26]
Pareek <i>et al.</i> (2009)	0.22	1.05	60	0	0.79	60	16.1%	0.22 [-0.11, 0.55]
Radevski <i>et al.</i> (2002)	0.2	1	20	0.2	1.4	22	3.3%	0.00 [-0.73, 0.73]
Subtotal (95% CI)			276			274	100.0%	0.11 [-0.02, 0.24]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.64$, $df = 3$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0\%$

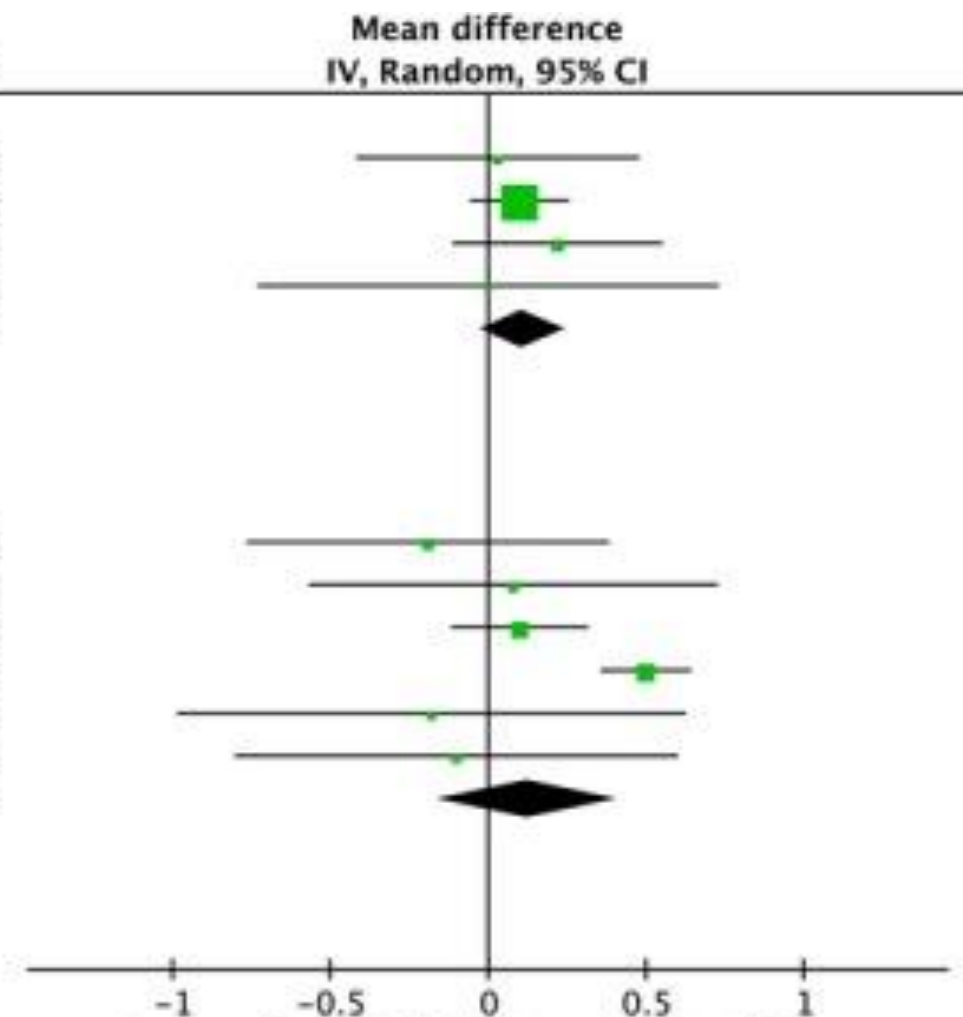
Test for overall effect: $Z = 1.61$ ($P = 0.11$)

Глюкоза сыворотки

A.Pareek (2009)	-0.4	1.42	65	-0.21	1.89	65	13.7%	-0.19 [-0.76, 0.38]
David <i>et al.</i> (1999)	-0.13	0.82	18	-0.21	1.23	21	11.9%	0.08 [-0.57, 0.73]
Emeriau <i>et al.</i> (2001)	0.3	0.4	178	0.2	1.4	171	26.1%	0.10 [-0.12, 0.32]
GERARD <i>et al.</i> (1983)	-0.17	0.15	13	-0.67	0.2	11	28.5%	0.50 [0.36, 0.64]
Pareek <i>et al.</i> (2009)	-0.32	1.74	60	-0.14	2.67	60	8.9%	-0.18 [-0.99, 0.63]
Radevski <i>et al.</i> (2002)	0	1.42	20	0.1	0.78	22	10.8%	-0.10 [-0.80, 0.60]
Subtotal (95% CI)			354			350	100.0%	0.13 [-0.16, 0.41]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.07$; $\chi^2 = 16.35$, $df = 5$ ($P = 0.006$); $I^2 = 69\%$

Test for overall effect: $Z = 0.86$ ($P = 0.39$)



лучше тиазидоподобные

лучше тиазидные

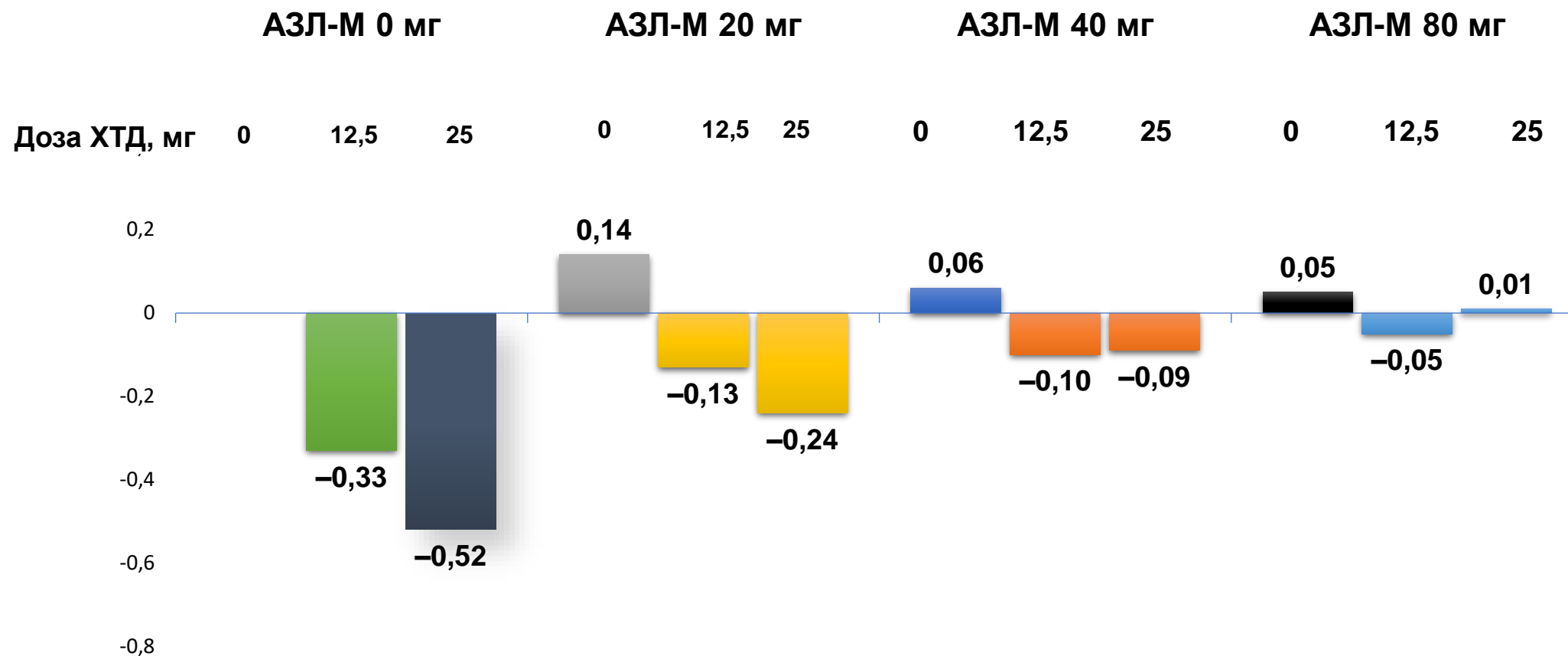
Мета-анализ 2017г.: заключение

- **Индапамид и хлорталидон** имеют преимущество в снижении САД и ДАД
- без значительного увеличения рисков гипо-К-емии и гипо-Na-емии или значительного изменения уровня глюкозы и общего ХС в сыворотке по сравнению с гидрохлортиазидом

КОМБИНАЦИЯ С БЛОКАТОРОМ РААС СНИЖАЕТ ВЫВЕДЕНИЕ КАЛИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ДИУРЕТИКА

Изменение уровня калия в сыворотке через 8 недель, по сравнению с исходным уровнем (N=1 712)

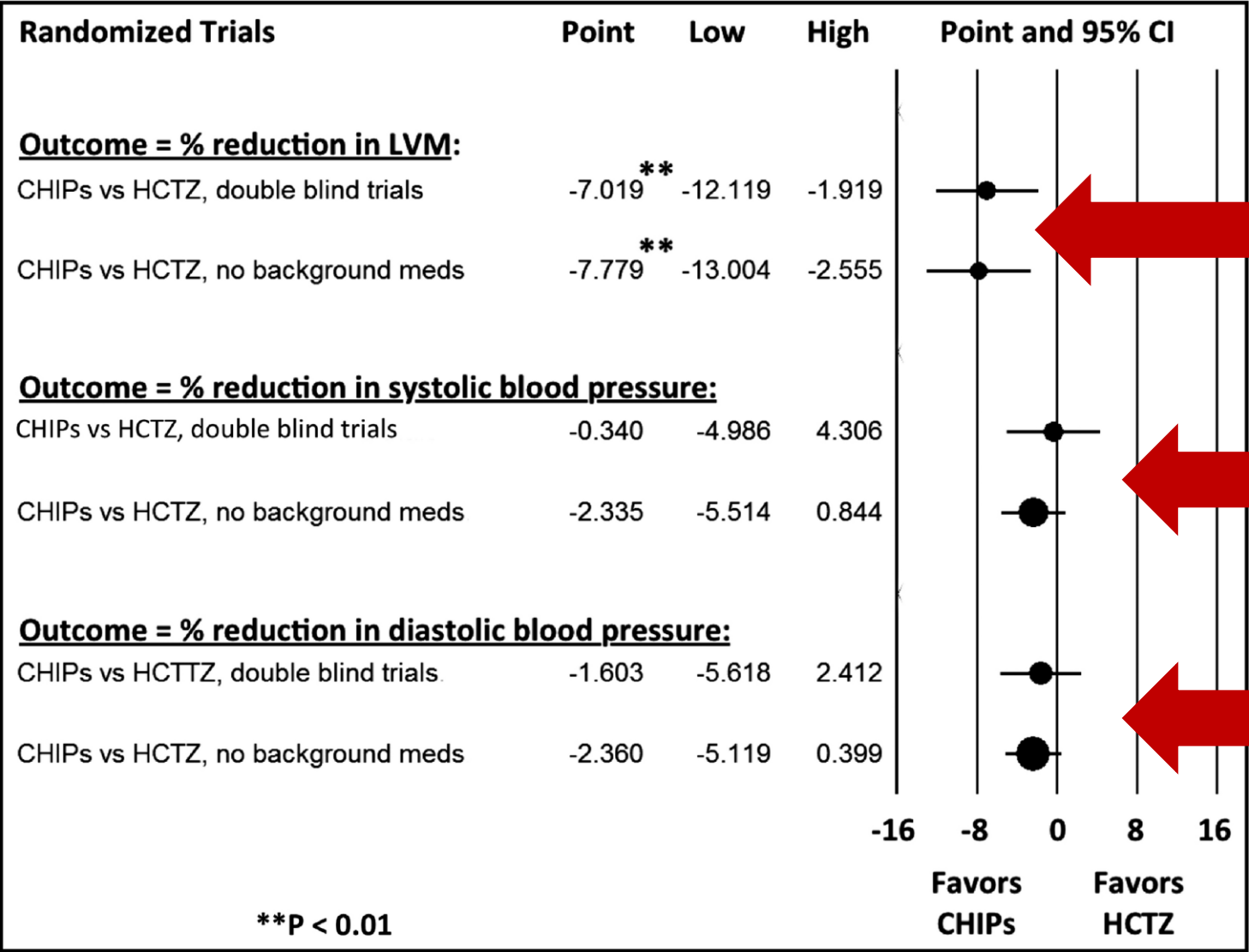
Средний исходный уровень калия в сыворотке 4,25–4,31 ммоль/л



АЗЛ-М – азилсартана медоксомил; ХТД – хлорталидон.

Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Гидрохлортиазид против хлорталидона, индапамида и комбинаций К-сберегающих диуретиков с ГХТ: систематический обзор и мета анализ 2018г



Регресс ГЛЖ

Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis, Volume: 20, Issue: 10, Pages: 1507-1515, First published: 24 September 2018, DOI: (10.1111/jch.13386)

2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

- Недавний метаанализ (1) плацебо-контролируемых исследований, основанных на тиазидах, хлорталидоне и индапамиде, показал **сходные эффекты на СС результаты всех 3 типов диуретиков**
- 12 РКИ (48, 898 пациентов) сравнивали диуретики с плацебо
- Снижение АД сопровождалось значительным снижением всех результатов, включая смертность
- Отдельный анализ тиазидов, хлорталидона и индапамида (все низкие дозы) показал, что **каждый подкласс был связан со значительным снижением некоторых основных результатов**

1) [J Hypertens.](#) 2015 Feb;33(2):195-211. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.

Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. [Thomopoulos C](#)¹, [Parati G](#), [Zanchetti A](#).

ВЛИЯНИЕ ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Исследование	Популяция и длительность исследования	Препараты сравнения	Значимые результаты
VA Cooperative Study Group ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 143 мужчин с АГ • 1-3 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 100 мг (+ резерпин, + гидралазин) • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ снизил смертность по сравнению с плацебо
MRFIT ²	<ul style="list-style-type: none"> • 12 866 мужчин с АГ и высоким риском • 10,5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ или ХТД 50-100 мг • Обычное лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ менее эффективен в профилактике ССЗ по сравнению с ХТД
HAPPY ³	<ul style="list-style-type: none"> • 7 569 пациентов с АГ • 5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 50 мг • Метопролол 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ сопоставил с терапией бета-блокатором
MAPHY ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • 3 234 пациентов с АГ • 4,2 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 50 мг • Метопролол 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ менее эффективен по сравнению с метопрололом
MRC-E ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 4396 пожилых пациентов с АГ • 5,8 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 25-50 мг + амилорид • Атенолол 50 мг • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ более эффективен по сравнению с атенололом и плацебо
INSIGHT ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • 6321 пациентов с АГ 55-80 лет • 3 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 25 мг + амилорид • Нифедипин GITS 30 мг 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ сопоставим с нифедипином
ANBP-2 ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • 6083 пожилых пациентов с АГ • 4,1 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ • Эналаприл 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ менее эффективен по сравнению с иАПФ
Oslo Mild Hypertension Trial ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • 785 мужчин с АГ • 5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ 50 мг • плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ГХТ повысил смертность по сравнению с плацебо

1. Anonymous. JAMA. 1967;202:1028–1034.

2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990;82:1616–1628.

3. Wilhelmssen L, et al. J Hypertens. 1987;5:561–572

4. Wikstrand J, et al. JAMA. 1988;259: 1976–1982.

5. Anonymous. BMJ. 1992;304:405–412.

6. Brown MJ, et al. Lancet. 2000;356:366–372.

7. Wing LM, et al. N Engl J Med. 2003;348:583–592.

8. Leren P. et al. Drugs. 1986;31 Suppl 1:41-5

HAPPY = Heart Attack Primary Prevention in Hypertension;
 MAPHY = Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives;
 MRC-E = Medial Research Council Trial in the Elderly;
 MRFIT = Multiple Risk Factor Intervention Trial;
 VA = Veterans' Affairs.
 ANBP-2 = Second Australian National Blood Pressure trial;
 IINSIGHT = International Nifedipine
 GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment

ВЛИЯНИЕ ИНДАПАМИДА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Исследование	Изученная популяция, Длительность исследования	Препараты сравнения	Значимые результаты
PROGRESS ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 6 105 пац/с инсультом/ТИА в анамнезе • 4 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ФК периндоприла и ИНД (4/1,5 мг) • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • периндоприл/ИНД снизила риск инсульта на 28% по сравнению с плацебо
ADVANCE ²	<ul style="list-style-type: none"> • 11 140 пац. с АГ и СД • 4,3 года 	Добавление к текущей терапии: <ul style="list-style-type: none"> • периндоприла и ИНД (4/1,5 мг) • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • периндоприл/ИНД снизила риск общей и СС смертности на 14 и 18% по сравнению с плацебо
HYVET ³	<ul style="list-style-type: none"> • 3 845 пац. с АГ старше 80 лет • 1,8 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ИНД ретард 1,5 мг • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ИНД снизил риск инсульта, общей и СС смертности
PATS	<ul style="list-style-type: none"> • 5 665 пац. с инсультом или ТИА в анамнезе • 2 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ИНД 2,5 мг • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ИНД снизил риск фатального и нефатального инсульта

1. PROGRESS Collaborative Group. Lancet. 2001;358(9287):1033-41.

2. Patel A. et al. Lancet. 2007; 370(9590): 829-40

3. Beckett N. et al. N Engl J Med. 2008; 358(18): 1887-98

4. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl). 1995; 108(9): 710-7

PROGRESS – Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study,
ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx
and diamicronN-MR Controlled Evaluation,
HYVET - Hypertension in the Very Elderly Trial,
PATS -Post-stroke antihypertensive treatment study

ВЛИЯНИЕ ХЛОРТАЛИДОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Исследование	Изученная популяция, Длительность исследования	Препараты сравнения	Значимые результаты
HDFP¹	<ul style="list-style-type: none"> • 10 940 взрослых с АГ • 5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД • Обычное лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД снизил смертность на 17% в сравнении с обычным лечением
MRFIT^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • 12 866 мужчин с АГ и высоким риском • 10,5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД • ГХТ • Обычное лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД снизил смертность в сравнении с ГХТ • ХТД снизил риск сердечно-сосудистых событий на 21% в сравнении с ГХТ
SHEP⁴	<ul style="list-style-type: none"> • 4 736 пац. >60 лет с ИСАГ • 5 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД • Плацебо 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД снизил риск ССЗ на 32% в сравнении с плацебо
ALLHAT⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 33 357 пац. с АГ и высоким СС риском • 4,9 года 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД • Амлодипин • Лизиноприл 	<ul style="list-style-type: none"> • ХТД был лучше амлодипина и лизиноприла в профилактике ХСН

1. 242:2562–2571.

2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82:1616–1628.

3. 3. Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51:689–694.

4. 4. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265:3255–3264.

5. 5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981–2997.

ALLHAT – исследование Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial;

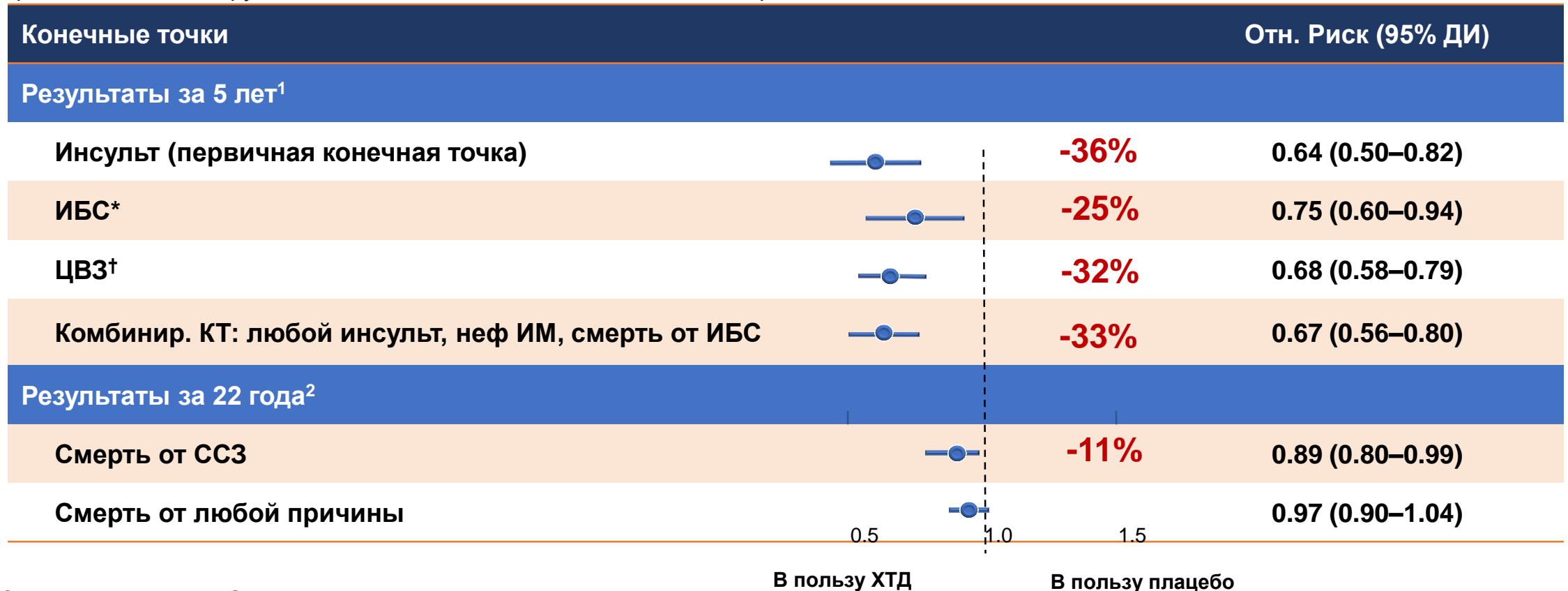
HDFP – исследование Hypertension Detection and Follow-up Program;

MRFIT – исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial;

SHEP – исследование Systolic Hypertension in the Elderly Program.

СНЕР: ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ХЛОРТАЛИДОНЕ, НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

- Двойное слепое исследование с участием 6 376 пациентов в возрасте 60 лет и старше, с ИСАГ.
- Пациентов рандомизировали в группы ХТД 12,5 мг или плацебо, использовали ступенчатую тактику лечения (удвоение дозы и добавление атенолола, при необходимости) для снижения САД до уровня <160 мм рт. ст. или на ≥ 20 мм рт. ст. от исходного.
- За первые 5 лет САД в группе с лечением ХТД было меньше на 26 мм рт. ст.



1. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265:3255–3264.

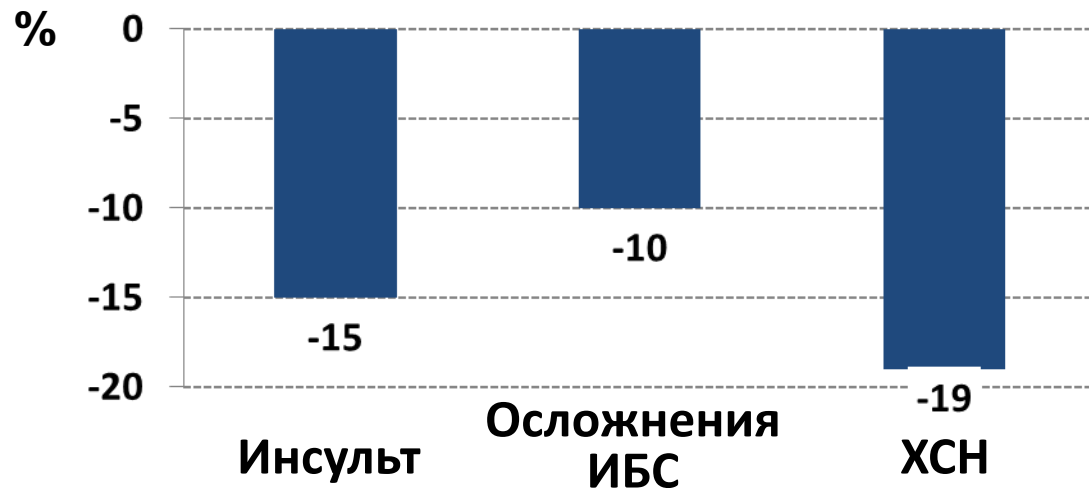
2. Kostis J.B., et al. JAMA. 2011; 306:2588–2593.

Исследование ALLHAT: результаты

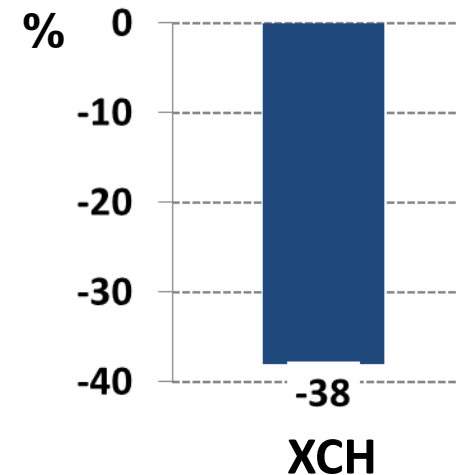
- Хлорталидон, амлодипин и лизиноприл не различались по влиянию на первичную конечную точку
- Межгрупповые сравнения:
 - Хлорталидон - риск развития ХСН, был существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших амлодипин
 - Хлорталидон - существенно ниже риск инсульта, всех случаев ИБС и ХСН по сравнению с группой лизиноприла

Снижение относительного риска в группе хлорталидона, %

По сравнению с лизиноприлом



По сравнению с амлодипином



2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

- Происходили дебаты о том, следует ли отдавать предпочтение тиазидоподобным диуретикам, таким как хлорталидон и индапамид, по сравнению с классическими тиазидными диуретиками (например, гидрохлоротиазид и бендрофлуазид), **НО их превосходство в отношении результатов никогда не тестировалось в РКИ «голова к голове»**

2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

- Поэтому, в отсутствие доказательств прямых сравнительных испытаний и признавая, что многие из одобренных фиксированных комбинаций основаны на гидрохлортиазиде, мы рекомендуем, что **тиазиды, хлорталидон и индапамид можно считать подходящими антигипертензивными средствами**

Рекомендации по гипотензивной терапии

Рекомендация	Класс	Уровень
иАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) продемонстрировали способность снижать АД и СС события в РКИ и показаны для использования как базисные гипотензивные препараты	I	A
Комбинированная терапия рекомендована для большинства пациентов с АГ в качестве стартовой терапии. Предпочитаемые комбинации должны включать блокатор РААС с АК или диуретиком. Могут быть использованы комбинации с другими базисными препаратами	I	A
Комбинация с участием ББ может быть рекомендована особых клинических ситуациях (стенокардия, ИМ, ХСН, тахикардия)	I	A
Рекомендовано начинать гипотензивную терапию с комбинации двух препаратов, предпочтительно использовать фиксированную комбинацию. Исключение составляют «хрупкие» пожилые пациенты и те пациенты, которые имеют АГ 1-ой степени и низкий сердечно-сосудистый риск	I	B
В случае, если контроль АД не достигнут на двухкомпонентной терапии, следует перейти на трехкомпонентную терапию (обычно блокатор РААС + АК + тиазидный/тиазидоподобный диуретик). Предпочтительнее использовать фиксированную комбинацию.	I	A

Лечение резистентной АГ

Изменение образа жизни
(особенно снижение
потребления поваренной соли)

Отмена препаратов, приводящих
к повышению АД

Последовательное
добавление препаратов к
исходной тройной
комбинации

Увеличение дозы используемого
диуретика или переход на потенциально
более сильный тиазидоподобный
диуретик (хлорталидон, индапамид)

Замена тиазидного / тиазидоподобного
диуретика петлевым при СКФ < 30 мл/мин

Добавление в терапию спиронолактона 25-50
мг/сутки

- С осторожностью у пациентов при СКФ < 45 мл/мин и уровнем калия > 4,5 ммоль/л
- Контроль электролитов через некоторое время после назначения спиронолактона и ежегодный контроль

Заключение

- В рекомендованных дозах тиазидоподобные диуретики превосходят ГХТД по антигипертензивному эффекту
- Хлорталидон в большей степени снижает САД, чем индапамид
- В рекомендованных дозах выраженность побочных эффектов одинакова для тиазидоподобных диуретиков и ГХТД и значительно уменьшается в комбинации с ингибиторами РААС
- Тиазидоподобные диуретики превосходят ГХТД по положительным результатам клинических исследований
- Многие из одобренных фиксированных комбинаций основаны на гидрохлортиазиде
- В настоящее время эксперты ESC считают, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики показаны для использования как базисные гипотензивные препараты, особенно в составе фиксированных комбинаций