

Novinky v kardiologii 2022

Jan Václavík

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Článek shrnuje nové poznatky v kardiologii publikované v roce 2022, které mají přesah do každodenní praxe nejen internistů a kardiologů. Jako efektní se ukázalo podávání polypill pacientům po infarktu myokardu (studie SECURE), včasná farmakoterapie hypertenze u těhotných žen při vzestupu krevního tlaku nad 140/90 mm Hg (studie CHAP), nebo také podávání dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním a zachovalou nebo mírně sníženou ejekční frakcí (studie DELIVER). Pacienti se srdečním selháním nemusí omezovat příjem soli (studie SODIUM-HF), naopak je u nich žádoucí co nejrychlejší uptitrace léků zlepšujících prognózu do maximálně tolerovaných dávek (studie STRONG-HF). U antihypertenziv nehraje roli, zda jsou užívána ráno nebo večer (studie TIME), nebyl také zjištěn rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod při léčbě hydrochlorothiazidem a chlortalidonem (studie DCP). U rizikových pacientů by k detekci perioperačního infarktu myokardu měl být stanovován vysoce senzitivní troponin před nekardiální operací a také 24 a 48 hodin po operaci. Různé cílové hodnoty krevního tlaku a oxygenace u pacientů resuscitovaných pro mimonemocniční oběhovou zástavu nemají vliv na výsledky jejich léčby.

Klíčová slova: nové poznatky, kardiologie, arteriální hypertenze, hypertenze v těhotenství, infarkt myokardu, srdeční selhání.

News in cardiology

The article summarizes new advances in cardiology published in 2022, which have an impact to everyday practice of not only internists and cardiologists. The administration of polypill to patients after myocardial infarction (SECURE study), early pharmacotherapy of hypertension in pregnant women with blood pressure exceeding 140/90 mmHg (CHAP study), or the administration of dapagliflozin to patients with heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction (DELIVER study) have been shown to be effective. Patients with heart failure do not have to limit their sodium intake (SODIUM-HF study), on the contrary, they benefit from up-titration of guideline-recommended drugs to the maximum tolerated doses as quickly as possible (STRONG-HF study). For antihypertensives, it does not matter whether they are taken in the morning or in the evening (TIME study), nor has there been found any difference in the incidence of cardiovascular events with hydrochlorothiazide and chlortalidone (DCP study). In patients with increased cardiovascular risk, highly sensitive troponin should be measured before non-cardiac surgery as well as 24 and 48 hours after surgery to detect perioperative myocardial infarction. Different blood pressure and oxygenation targets in patients after resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest do not affect the outcomes of their treatment.

Key words: update, cardiology, arterial hypertension, hypertension during pregnancy, myocardial infarction, heart failure.

SECURE: Polypill u pacientů po infarktu myokardu

U pacientů s nedávno proběhlým infarktem myokardu (IM) může podávání polypill (jedné tablety obsahující více účinných látek z různých skupin) zjednodušit léčbu a zlepšit dodržování léčby, ale její účinnost v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod byla dosud nejistá.

Ve studii SECURE, která randomizovala téměř 2 500 starších pacientů s IM v předcházejících šesti měsících buď k užívání polypill (obsahující aspirin, ramipril a atorvastatin), nebo k obvyklé péči, měli pacienti užívající polypill v průběhu následujících 36 měsíců významně, o 24 %, nižší výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod (kompozitní cíl zahrnující úmrtí, nefatální IM, nefatální ischemické cévní mozkové příhody nebo urgentní revaskularizace; 9,5 % vs. 12,7 %, $p = 0,02$) (Obr. 1) (1).

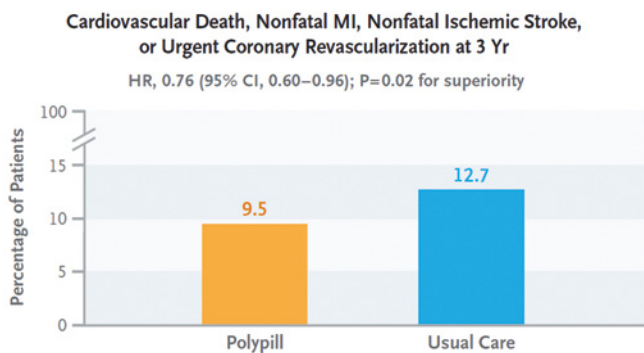
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity
jan.vaclavik@fno.cz

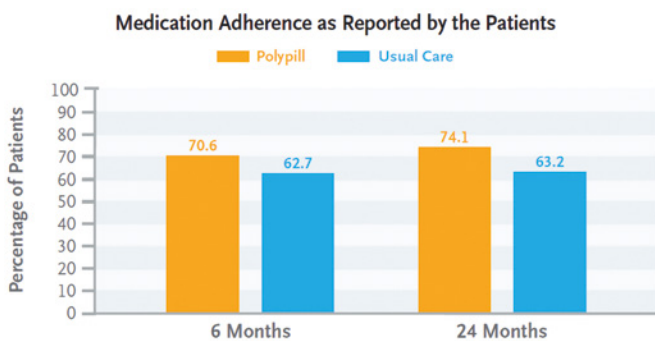
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(1):57-63

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2023

Obr. 1. Výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících polypill a běžné léky po 3 letech léčby. Převzato z (1)



Obr. 2. Adherence pacientů k užívání polypill (žlutě) a běžných léků (modře) po 6 a 24 měsících. Převzato z (1)



Adherence k léčbě reportovaná pacienty pomocí dotazníku byla vyšší u pacientů užívajících polypill (Obr. 2). Výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný v obou skupinách. Krevní tlak a hladiny LDL cholesterolu se ale významně nelišily – autoři to vysvětlují nízkými hodnotami tlaku a LDL již na začátku studie a otevřeným designem studie.

TIME: užívání antihypertenziv ráno nebo večer

Nejvhodnější denní doba pro užívání antihypertenziv jednou denně byla dříve kontroverzní. Některé studie zjistily, že podávání před spaním snižuje noční krevní tlak a zlepšuje kardiovaskulární výsledky.

Ve studii TIME (Treatment In the Morning or Evening) bylo více než 21 000 dospělých s hypertenzí randomizováno k užívání antihypertenzních léků ráno nebo večer. Po pěti letech byl výskyt kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu, CMP, vaskulárních úmrtí) v obou skupinách podobný – 3,7 % u pacientů užívajících léky ráno a 3,4 % večer, $p = 0,53$ (Obr. 3) (2).

U pacientů užívajících léky večer byl o něco méně častější výskyt nežádoucích příhod během léčby (69,2 % vs. 70,5 %, $p = 0,049$). Při raním dávkování byly častěji hlášeny závratě nebo točení hlavy, žaludeční nevolnost nebo poruchy trávení, průjem a bolesti svalů než při večerním dávkování. Naopak, při večerním dávkování byly častěji udávány nadměrné návštěvy toalety během dne nebo noci a jiné nespecifikované nežádoucí účinky.

Tato studie tedy ukazuje, že pacienti mohou užívat antihypertenziva podávaná jednou denně v době, kterou považují za nejvhodnější.

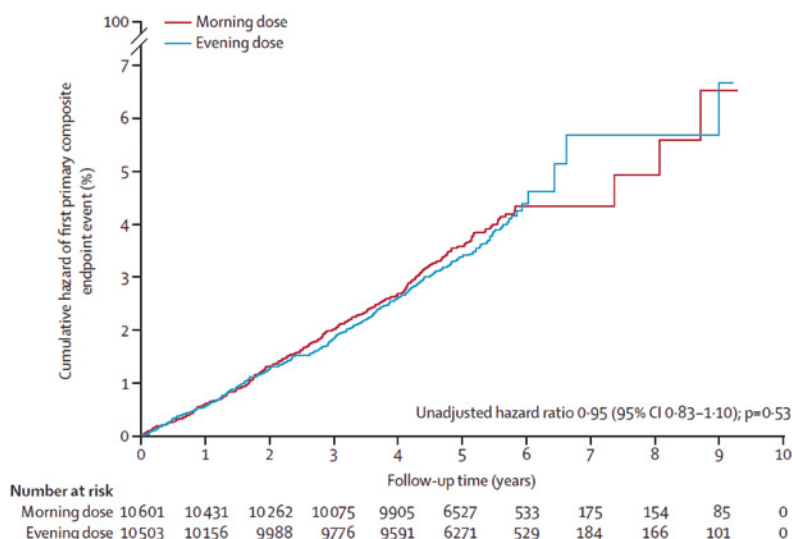
CHAP: léčba arteriální hypertenze v těhotenství

Donedávna se doporučovalo zahájit farmakoterapii hypertenze při hodnotách krevního tlaku (TK) přesahujících 140/90 mm Hg ihned pouze u pacientek s gestační hypertenzí (s nebo i bez proteinurie), preexistující hypertenzí se superpozicí gestační hypertenze nebo s hypertenzí se subklinickým poškozením orgánů (HMOD). U ostatních gravidních žen byla farmakoterapie doporučována až v případech, že TK naroste na hodnotu vyšší, než je 150/95 mm Hg. Byl ale tento přístup správný?

V dubnu 2022 byla publikována studie CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy), v níž bylo randomizováno 2 408 žen před 23. týdnem těhotenství k aktivní farmakologické kontrole TK už od hodnot 140/90 a výše, nebo k farmakoterapii pouze při vzniku těžké hypertenze s TK nad 160/105 mm Hg. Ukázalo se, že ve skupině s aktivní léčbou se podařilo dosáhnout TK asi o 5 mm Hg nižšího než u skupiny, která byla léčena až v případech těžké hypertenze (Obr. 4) (3).

Tento rozdíl přinesl jednoznačné benefity – u aktivní léčby byl zaznamenán nižší výskyt těhotenských komplikací. Objevilo se o 18 % méně případů preeklampsie se závažnými rysy, méně medicínsky indikovaných předčasných porodů před 35. týdnem těhotenství, byl nižší i výskyt abrupcí placenty, úmrtí plodu či novorozence (Tab. 1) (3). Podle nejnovějších

Obr. 3. Výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících antihypertenziva ráno (červená čára) a večer (modrá čára). Převzato z (2)

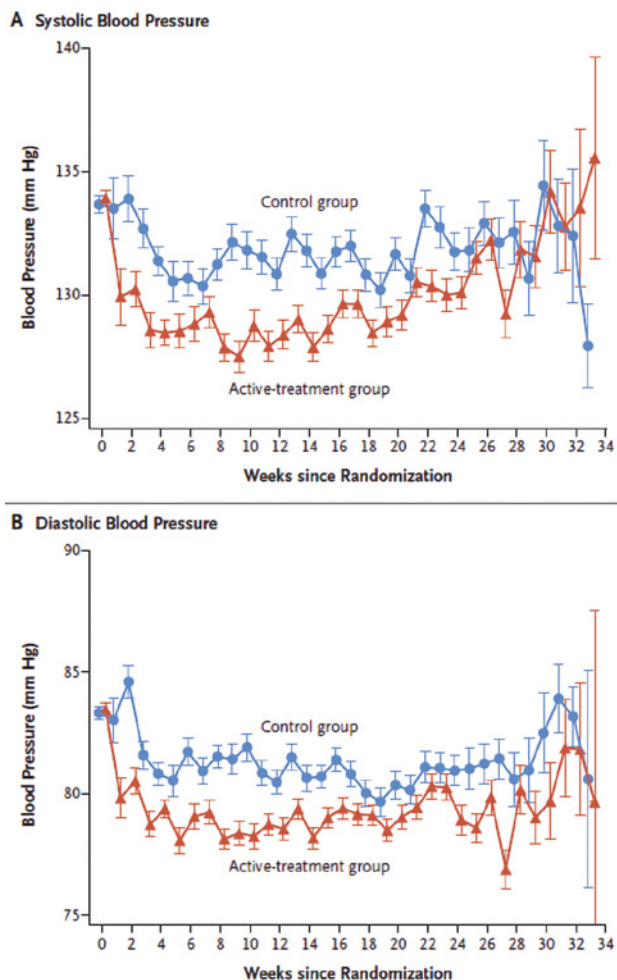


důkazů je tedy vhodné zahajovat farmakoterapii hypertenze v těhotenství vždy, pokud hodnoty krevního tlaku přesahují 140/90 mm Hg.

Doporučení ESC 2022: Vyšetřování troponinu v perioperačním období u rizikových pacientů

Celosvětově je ročně provedeno více než 300 milionů operačních výkonů (tedy více než 5 % populace). Nemocniční úmrtnost opera-

Obř. 4. Systolický a diastolický tlak dosažený u aktivní a standardní léčby těhotných hypertoniček ve studii CHAP. Převzato z (3)



ných pacientů v evropských zemích je dle studie EuSOS průměrně 4 % (1,4–21,5 %; cca 12 mil. úmrtí). Asi u 15 % rizikových pacientů (s manifestním KV onemocněním, nebo > 65 let) dojde ke vzniku perioperačního infarktu či poškození myokardu (PMI), který u 90 % pacientů probíhá asymptomaticky.

Ke zlepšení diagnostiky a léčby doposud často opomíjených perioperačních infarktů myokardu by dle nových doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro předoperační vyšetření a perioperační péči 2022 měl být u rizikových pacientů perioperačně stanovován vysoce senzitivní troponin (hs-cTn I nebo hs-cTn T), a to jak před operací, tak také 24 a 48 hodin po operaci (4).

Doporučení se týká pacientů ≥ 65 let, pacientů s přítomností KV rizikových faktorů (hypertenze, kouření, dyslipidemie, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza KV příhod) a pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, kteří podstupují nekardiální operační výkony se středně vysokým nebo vysokým chirurgickým rizikem (Tab. 2).

Podrobněji je tato problematika diskutována v jiném článku v tomto čísle (<https://doi.org/10.36290/vnl.2023.002>).

Cílový arteriální tlak a oxygenace u pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě

U pacientů v kómatu, kteří byli resuscitováni po mimonemocniční srdeční zástavě, byly dosud omezené důkazy o tom, zda by specifický cíl pro střední arteriální krevní tlak či oxygenaci zlepšil klinické výsledky.

V prospektivní studii bylo 789 komatózních pacientů po KPCR randomizováno k vysoké nebo nízké cílové hodnotě středního arteriálního tlaku (MAP) (77 versus 63 mm Hg). Po 90 dnech nebyl rozdíl mezi oběma skupinami cílového tlaku ve výskytu úmrtí, těžkého postižení nebo kómatu. Výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách byl srovnatelný (5).

V předchozích observačních studiích bylo vyšší okysličování mozku spojováno se zvýšeným rizikem ischemické encefalopatie, zatímco restriktivnější kyslíková terapie zase může zvyšovat riziko tkáňové hypoxie.

Díky 2x2 designu byla v této studii také porovnána nižší (restriktivní) cílová hodnota oxygenace po KPCR (PaO₂ 9-10 kPa) s vyšší (liberální; PaO₂

Tab. 1. Výskyt těhotenských komplikací ve studii CHAP u aktivní a standardní léčby

Primární a bezpečnostní výsledky.						
Výsledek	Imputační analýza (N = 2408)*		Kompletní analýza případů (N = 2325)†			
	Upravený poměr rizik (95% CI)	Hodnota P	Aktivní léčba	Kontrolní skupina	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota P
Primární složený výsledek	0,82 (0,74 – 0,92)	<0,001	353/1170 (30,2)	427/1155 (37,0)	0,82 (0,73–0,92)	<0,001
Preeklampsie se závažnými rysy	0,80 (0,70 – 0,92)		272/1170 (23,3)	336/1155 (29,1)	0,80 (0,70–0,92)	
Lékařsky indikovaný předčasný porod < 35 týdnů	0,73 (0,60 – 0,89)		143/1170 (12,2)	193/1155 (16,7)	0,73 (0,60–0,89)	
Abrupce placenty	0,88 (0,49 – 1,59)		20/1170 (1,7)	22/1155 (1,9)	0,90 (0,49–1,64)	
Úmrtí plodu nebo novorozence < 28 dnů	0,81 (0,54–1,22)		41/1170 (3,5)	50/1155 (4,3)	0,81 (0,54–1,21)	
Bezpečnostní výsledek						
Malý pro gestační věk						
< 10. percentil	1,04 (0,82–1,31)	0,76	128/1146 (11,2)	117/1124 (10,4)	1,07 (0,85–1,36)	0,73
< 5. percentil	0,89 (0,62–1,26)	0,51	58/1146 (5,1)	62/1124 (5,5)	0,92 (0,65–1,30)	0,63

Tab. 2. Příklady operačních výkonů se středním (vlevo) a vysokým (vpravo) chirurgickým rizikem

Středně vysoké chirurgické riziko (1–5%)	Vysoké chirurgické riziko (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stenoza karotické tepny asymptomatická (CEA nebo CAS) ■ Stenoza karotické tepny symptomatická (CEA) ■ Endovaskulární léčba aneurysmatu aorty ■ Operace hlavy nebo krku ■ Intraperitoneální: splenektomie, operace hiátové hernie, ■ cholecystektomie ■ Menší nitrohrudní výkony ■ Velké neurochirurgické nebo ortopedické výkony (operace kyčle a páteře) ■ Angioplastika periferních tepen ■ Transplantace ledvin ■ Velké urologické nebo gynekologické operace 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrenální resekce ■ Aortální a velká cévní chirurgie ■ Operace symptomatické stenozy karotické tepny (CAS) ■ Výkony v duodeno-pankreatické oblasti ■ Resekce jater, operace žlučových cest ■ Ezofagektomie ■ Otevřená revaskularizace dolní končetiny pro akutní končetinovou ■ ischemii nebo amputace ■ Pneumonektomie (VATS nebo otevřená operace) ■ Transplantace plic nebo jater ■ Chirurgie perforovaného střeva ■ Totální cystektomie

CAS – stenting karotické tepny; CEA – karotická endarterektomie; CV – kardiovaskulární; MI – infarkt myokardu; VATS – videoasistovaná hrudní chirurgie.

Odhad chirurgického rizika je široká aproximace 30denního rizika kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, která bere v úvahu pouze specifický chirurgický zákrok, bez ohledu na pacientovy komorbidity.

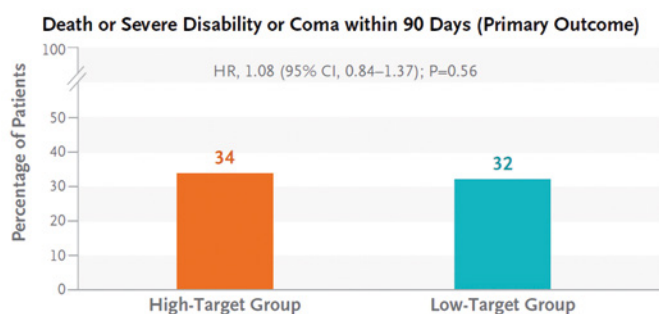
13–14 kPa). Po 90 dnech rovněž nebyl rozdíl mezi oběma skupinami tlaku ve výskytu úmrtí, těžkého postižení nebo komatu, výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách byl také obdobný (Obr. 6) (6).

Výsledky této studie tedy nepodporují agresivní cíle MAP nebo omezování oxygenace v postresuscitační péči o pacienty po mimonemocnické oběhové zástavě.

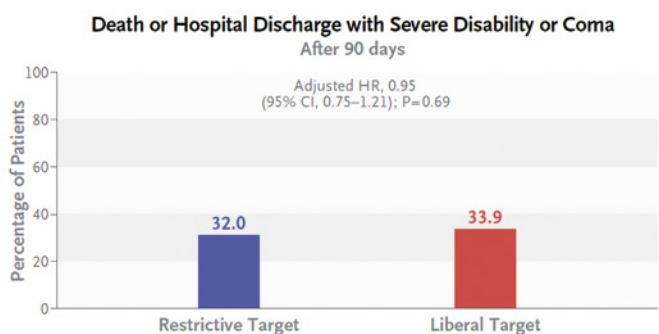
DELIVER: Dapagliflozin u srdečního selhání se zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí

Důkazy pro účinnost léčby u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) byly donedávna velmi omezené.

Obr. 5. Výskyt úmrtí nebo těžkého neurologického deficitu či komatu po 90 dnech u pacientů s vyšším (oranžově) a nižším (zeleně) cílovým středním arteriálním tlakem. Převzato z (5)



Obr. 6. Výskyt úmrtí nebo těžkého neurologického deficitu či komatu po 90 dnech u pacientů s vyšší (červeně) a nižší (modře) cílovou hodnotou oxygenace po KPCR. Převzato z (6)



V roce 2021 u nich jako první lék prokázal účinnost empagliflozin ve studii EMPEROR- PRESERVED.

Benefity gliflozinů u této skupiny pacientů potvrzují výsledky studie DELIVER, ve které bylo 6 263 pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory (EF LK) > 40 %, tedy se zachovalou (HFpEF) a mírně sníženou EF LK (HFmrEF), randomizováno k užívání 10 mg dapagliflozinu nebo placeba.

Po průměrné době sledování 2,3 roku se primární cílová příhoda (zhoršení srdečního selhání nebo KV úmrtí) vyskytla u významně menšího počtu pacientů ve skupině s dapagliflozinem než v placebové skupině (16,4 % vs. 19,5 %, snížení relativního rizika 18 %, P < 0,001). Obdobný přínos byl pozorován u podskupin pacientů s EF LK > 60% a < 60 %. (Obr. 7) (7). Výskyt závažných nežádoucích příhod byl v obou skupinách podobný.

Glifloziny se na základě výsledků uvedených studií stávají základním pilířem léčby pro celé spektrum pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK.

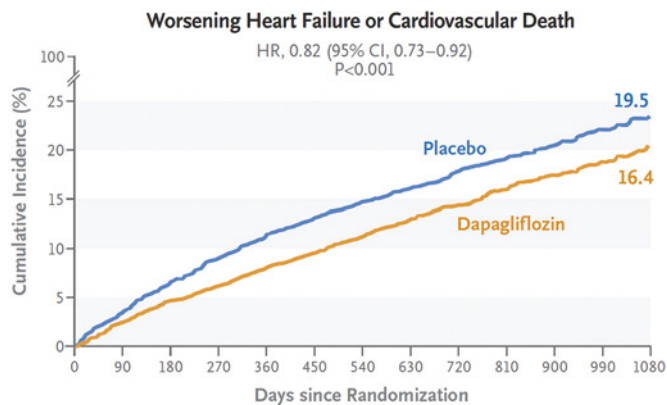
SODIUM-HF: Příjem sodíku u srdečního selhání

Mezinárodní studie SODIUM-HF randomizovala 806 pacientů se srdečním selháním, užívajících optimální tolerovanou farmakoterapii k restrikci příjmu sodíku na méně než 1500 mg/den oproti jeho běžnému dietnímu příjmu. Během 12 měsíců sledování dosáhla skupina s omezením sodíku jeho průměrného denního příjmu 1658 mg, zatímco při standardní dietě byl příjem 2073 mg/den.

Snížení příjmu sodíku v dietě nevedlo během 12 měsíců k poklesu souhrnného cíle úmrtí ze všech příčin, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo návštěvy kardiovaskulárních pohotovostních oddělení ve srovnání s obvyklou péčí (15 % vs. 17 %, P = 0,53), ale naopak při něm byl trend k častějším úmrtím z jakýchkoliv příčin (6 % vs. 4 %, P = 0,32) (8) (Obr. 8). Při restrikci sodíku bylo zaznamenáno zlepšení pacienty uváděné kvality života a klinicky hodnocené funkční třídy NYHA, nicméně mezi skupinami nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve vzdálenosti chůze za 6 minut.

Pacienti se srdečním selháním tedy nemusejí snižovat příjem sodíku, postačí jim standardní dietní doporučení.

Obr. 7. Snížení primárního cíle (zhoršení srdečního selhání nebo KV úmrtí) dapagliflozinem oproti placebu ve studii DELIVER. Převzato z (7)



STRONG-HF: Rychlá uptitrace léků zlepšujících prognózu u srdečního selhání

V posledních letech je v terapii srdečního selhání prosazováno souběžné zahájení a rychlá titrace léků zlepšujících prognózu. V praxi však stále ve většině zdravotnických systémů přetrvává pomalé zavádění plné terapie, které je dle observačních studií spojeno s horšími výsledky.

Do studie STRONG-HF bylo plánováno zařadit ve 14 zemích asi 1600 pacientů s akutním srdečním selháním. Pacienti byli randomizováni do ramene s intenzivní titrací, které zahrnovalo agresivní titraci medikamentů na srdeční selhání do 100 % doporučených dávek do 14 dní od propuštění a čtyři klinické a laboratorní kontroly (u kardiologů) během 2 měsíců po dimisi oproti rameni se standardní péčí (9) (Obr. 9, 10).

Studie byla předčasně ukončena již po zařazení 1 078 pacientů. Pacienti v rameni s intenzivní titrací měli po 180 dnech statisticky

významně 34 % snížení primárního cílového parametru úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční selhání (15,2 % vs. 23,3 %, P = 0,0021). Kardiovaskulární úmrtí po 90 dnech v intenzivní větvi byla významně, o 40 %, nižší než při standardní péči. Úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulární úmrtí ve dni 180 byla redukována o 16 %, respektive o 26 %.

Intenzivní léčebná strategie rychlého titrování doporučené medicíny a pečlivého sledování po propuštění z hospitalizace pro akutní dekompenzaci srdečního selhání zlepšovala kvalitu života a ve srovnání s obvyklou péčí snižovala riziko 180denního úmrtí ze všech příčin nebo rehospitalizace pro srdeční selhání.

DCP: Hydrochlorothiazid a chlortalidon u arteriální hypertenze

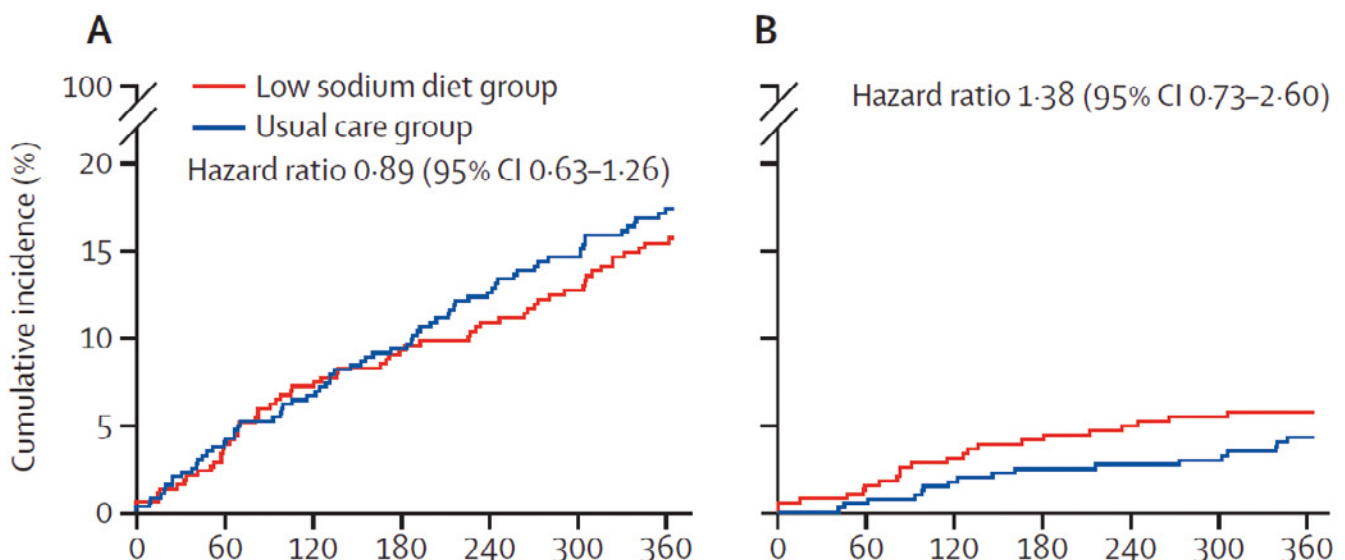
Studie Diuretic Comparison Project (DCP) hodnotila léčbu hypertenze na klinikách primární péče Veteran Affairs ve Spojených státech. Více než 13 000 pacientů užívajících hydrochlorothiazid (a případně i další antihypertenziva) bylo randomizováno k pokračování užívání hydrochlorothiazidu (25 nebo 50 mg denně) nebo změně na chlortalidon (12,5 nebo 25 mg denně).

Průměrný vstupní systolický tlak byl 139 mm Hg, během léčby se v obou skupinách nelišil. Po 2,4 letech nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v souhrnném cíli kardiovaskulárních příhod a úmrtí, které se vyskytly u 4,5 %/rok u pacientů léčených chlortalidonem a 4,3 %/rok u hydrochlorothiazidu (Obr. 11) (10).

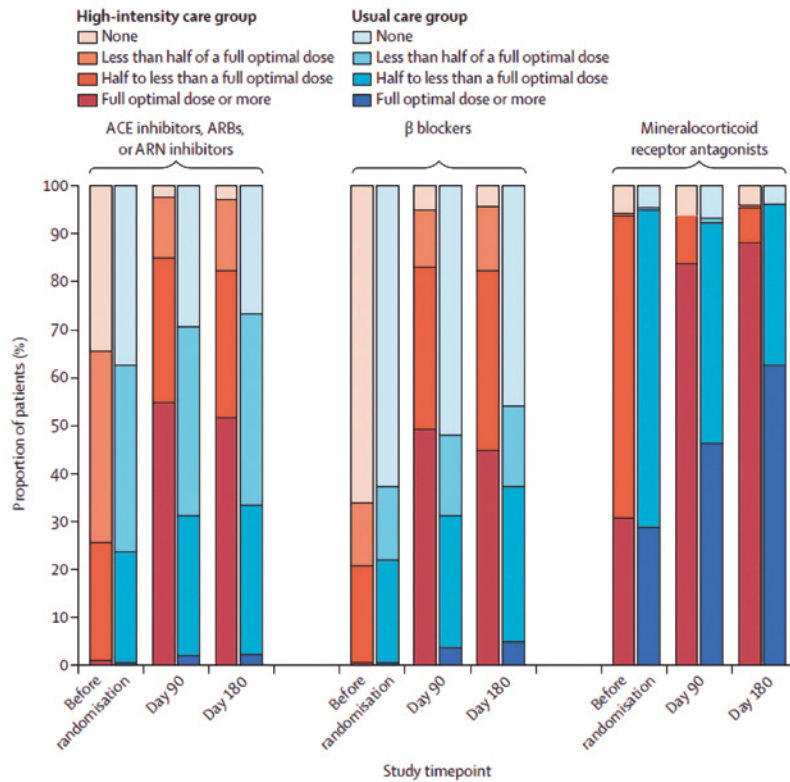
Hypokalemie byla častější ve skupině s chlortalidonem (6,0 % oproti 4,4 %). Během sledování bylo hospitalizováno z jakýchkoliv příčin v obou skupinách 27 % pacientů.

Nepotvrdila se tedy dosud diskutovaná superiorita chlortalidonu v prevenci kardiovaskulárních příhod u hypertoniků.

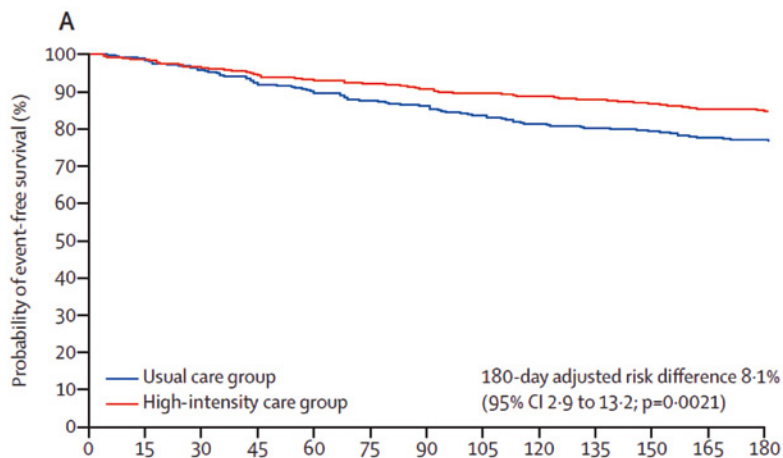
Obr. 8. Výskyt primárního kombinovaného cíle (A) a výskyt úmrtí z jakýchkoliv příčin (B) u pacientů se srdečním selháním a nízkým (červeně) a standardním příjmem soli (modře). Převzato z (8)



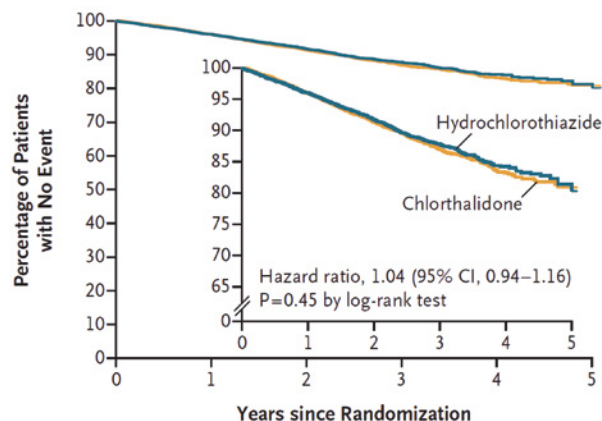
Obr. 9. Podíly pacientů dosahující optimální dávky léků doporučených guidelines ve studii STRONG-HF skupinách s intenzivní péčí (červeně) a obvyklou péčí (modře) podle času návštěvy. Převzato z (9)



Obr. 10. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů studii STRONG-HF skupinách s intenzivní péčí (červeně) a obvyklou péčí (modře). Převzato z (9)



Obr. 11. Výskyt kardiovaskulárních příhod a úmrtí během 2,4 let sledování u pacientů s hypertenzí léčených hydrochlorothiazidem (žlutě) a chlorthalidonem (modře). Převzato z (10)



LITERATURA

1. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):967-977.
2. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. *Lancet.* 2022 Oct 22;400(10361):1417-1425.
3. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792.
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022 Oct 14;43(39):3826-3924.
5. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1456-1466.
6. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1467-1476.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
8. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. SODIUM-HF Investigators. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1391-1400. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 8;400(10359):1194.
9. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952.
10. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022 Dec 29;387(26):2401-2410.