

R. Minutolo, L. De Nicola, F. Mallamaci та ін., Італія

Тіазидні діуретики в лікуванні хронічної хвороби нирок: у фокусі – хлорталідон

У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) спричиняє погіршення виведення з організму хлориду натрію, що обумовлює виникнення позитивного натрієвого балансу й артеріальної гіпертензії (АГ). Саме тому підтримання балансу між споживанням і виведенням натрію із сечею є основним викликом під час ведення таких пацієнтів. Низька прихильність до зменшення споживання солі – загальновідома незадоволена клінічна потреба хворих на ХХН [1].

Петльові діуретики здатні коригувати об'єм і натрієве перевантаження в разі ХХН. Однак іноді вони не справляються з корекцією перевантаження натрієм/об'ємом у хворих на ХХН через високе споживання солі, конкуруючу дію урикемічних аніонів на каналцеві транспортери, які переносять ці препарати з перитубулярної циркуляції до просвіту каналців, а також (щонайменше в деяких пацієнтів) через низький рівень альбуміну в сироватці крові, що погіршує доставку петльових діуретиків до нирок [2]. Крім того, більшість нефрологів неохоче призначають необхідні дози петльових діуретиків через ризик надмірного виснаження об'єму та супутній ризик погіршення функції нирок.

Нещодавні дослідження відновили інтерес до тіазидів, зокрема хлорталідону, як засобів для контролю об'ємного перевантаження та АГ на всіх стадіях ХХН, у т. ч. її прогресувального перебігу. В цьому огляді розглянуто механізми, що лежать в основі особливої солечутливості АГ у хворих на ХХН, а також наведено аналіз дослідження Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease (CLICK) із залученням пацієнтів із ХХН і прогресувальною нирковою недостатністю (4 стадія ХХН) [3].

Таблиця. Фармакологічні властивості тіазидних та тіазидоподібних діуретиків								
Діуретик	Біодоступність (%)	Початок (год)	Пік (год)	Зв'язування з білками (%)	Період напіввиведення (год)	Тривалість дії (год)	Виведення (%)	Добова доза (мг)
Тіазидні								
Гідрохлортіазид	70	2	4-6	58	6-14	6-12	Нирки (95)	12,5-25
Тіазидоподібні								
Хлорталідон	65	2,5	2-6	98	47	40-60	Нирки (65)	12,5-50
Індапамід	95	1-4		79	18	24	Нирки (60)	1,25-2,5

Солечутливість АГ при ХХН

Патогенез АГ за ХХН є багатофакторним. Затримка натрію, дисбаланс вазоконстрикторів (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатичної нервової системи, ендотеліну-1), які переважають над вазодилаторами (оксид азоту, вазодилаторні простагландини), та судинна жорсткість – все це сприяє підвищенню артеріального тиску (АТ) за наявності цього захворювання. Серед перелічених факторів, безперечно, домінує затримка солі [4]. Через зниження проксимальної реабсорбції натрію при ХХН посилюється його дистальна доставка, що зумовлює збільшення дистальної реабсорбції натрію в 4-5 разів [5]. У хворих на ХХН збільшення

позаклітинного об'єму (ПО) корелює зі ступенем дисфункції нирок. Так, із ранніх стадій ХХН, коли периферичні набряки ще відсутні, ПО збільшується на $\approx 5-10\%$ від маси тіла [4]. Завдяки феномену виведення натрію збільшення ПО сприяє зберіганню зовнішнього балансу натрію шляхом запуску натрійуретичних механізмів, які усувають більшу частину надлишку об'єму. В цих патофізіологічних умовах гіпертензія є т. зв. компромісом для збереження ПО. Цей реноцентричний погляд зазнав сумніву від Titze [6], який зауважив, що вміст натрію в організмі людини та тварин не є постійним, адже натрій може накопичуватися без відповідної затримки води, а позаниркові механізми відіграють важливу роль у метаболізмі натрію.

мети – САТ < 130 мм рт. ст. [28] – складно досягти в клінічній практиці [29-34]. При недостатньому контролі АТ у пацієнтів із ХХН не слід обмежуватися офісним вимірюванням АТ; варто проводити 24-годинний моніторинг. У міжнародній базі даних Амбулаторного АТ у ниркових хворих (I-DARE), де зберігаються дані 24-годинного вимірювання АТ у хворих на ХХН 3-4 стадій, що мешкають в Європі, США, Японії, підтверджено підвищення АТ протягом 24 год у 55% пацієнтів [35]. Запропонований практичний алгоритм лікування АГ на тлі ХХН представлений на рисунку 1.

Тіазиди: від механізму дії до ефективності та побічних ефектів

Механізм дії

Тіазиди діють шляхом пригнічення натрій-хлоридного котранспортера, розташованого переважно в дистальному звивистому каналці нефрону, який відповідає за $\approx 7\%$ загальної реабсорбції натрію [36]. Основним механізмом гіпотензивної дії цих препаратів є посилення натрійурезу, що, своєю чергою, зменшує ПО, переднавантаження та серцевий викид. Отже, гіпотензивний вплив тривалого прийому тіазидів нівелюється дуже високим споживанням солі (20 г/добу кухонної солі протягом 2 тиж) [37]. Відсутність покращення АТ після 4 тиж застосування гідрохлортіазиду/метолазону в діалізних пацієнтів з анурією підтверджує провідну роль зменшення ПО як ключового механізму гіпотензивної дії тіазидів [38].

Низькосольова дієта та контроль АТ у хворих на ХХН

Лікування АГ у дорослих хворих на ХХН регламентовано багатьма клінічними настановами, більшість з яких була оновлена протягом останніх 5 років [21-27]. Рекомендації «Сучасна хвороба нирок: покращення глобальних результатів», представлені KDIGO [27], свідчать про обмежене вживання солі як основний елемент гіпотензивної терапії, тоді як застосування діуретиків у цих рекомендаціях обговорено нечітко та формально не сформульовано. В цих настановах надано рекомендації знижувати систолічний АТ (САТ) до < 120 мм рт. ст. за умов переносимості. Однак навіть менш амбітної та обґрунтованішої

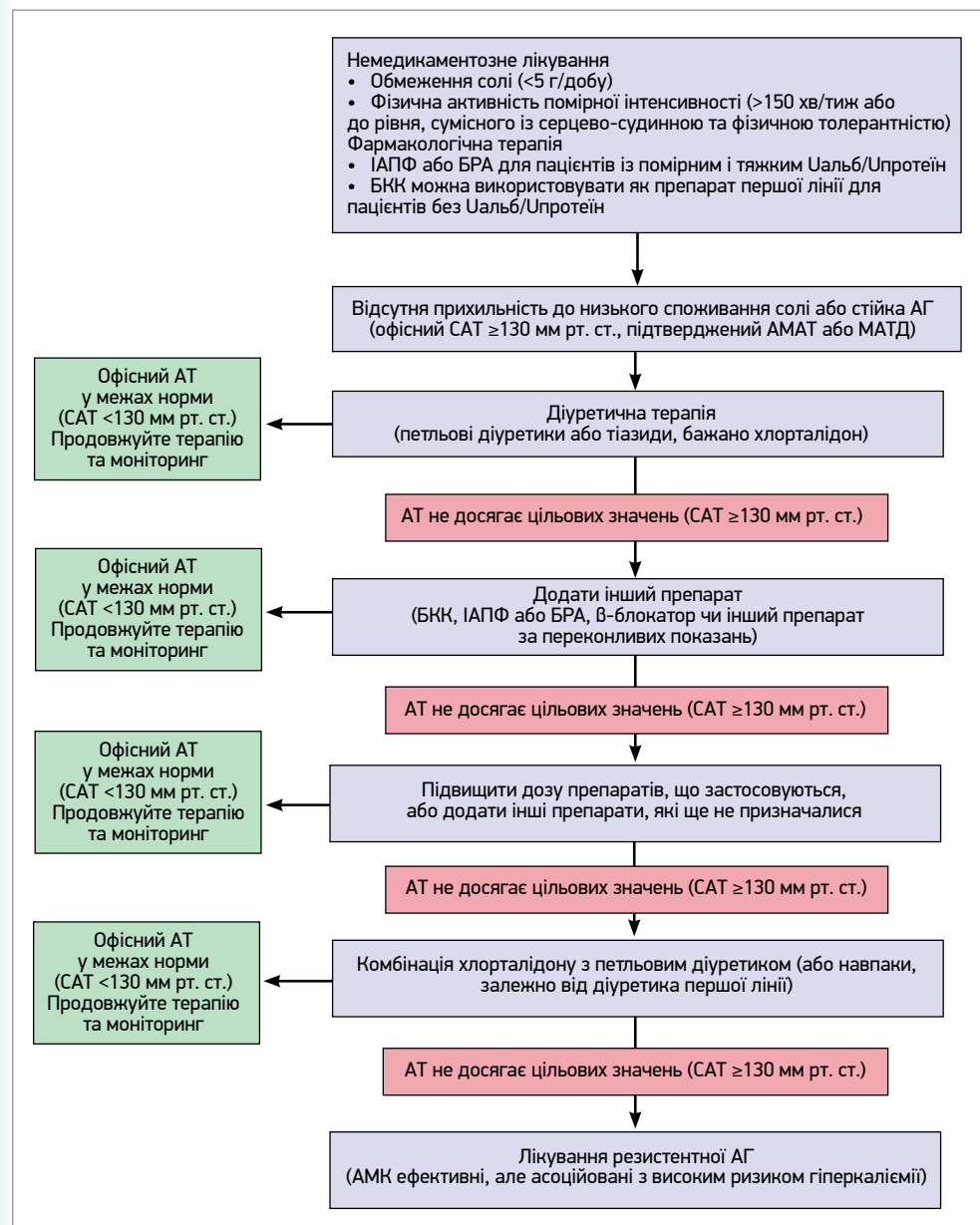


Рис. 1. Алгоритм лікування АГ у хворих на ХХН

Примітки: ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; Уальб/Упротеїн – альбумінурія/протеїнурія; АМАТ – амбулаторний моніторинг АТ; МАТД – моніторинг АТ у домашніх умовах; БКК – блокатори кальцієвих каналів; АМК – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

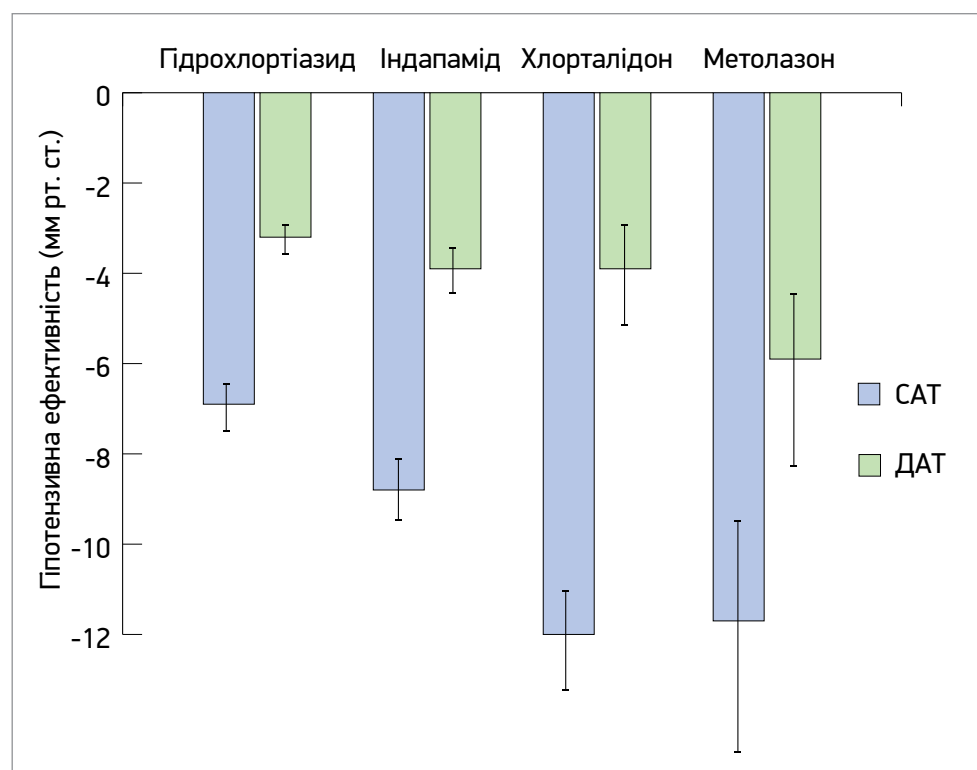


Рис. 2. Динаміка САТ і ДАТ на тлі лікування тіазидними діуретиками в РКД у хворих на есенціальну АГ

Відмінності у фармакологічних властивостях та ефективності

Абсорбція тiazидів у шлунково-кишковому тракті відбувається досить швидко; вона залежить від прийому їжі (остання збільшує усмоктування), захворювання нирок, серцевої недостатності (СН), які мають протилежний ефект. Тiazиди значною мірою зв'язуються з білками плазми крові, що обмежує їхню клубочкову фільтрацію, та виводяться із сечею завдяки проксимальній канальцевій секреції [44]. Діуретична дія розвивається протягом 1-3 год і триває упродовж 6-18 год за умов застосування тiazидних діуретиків; при використанні тiazидоподібних діуретиків вона триває довше (табл.).

Більшість тiazидів мають період напіввиведення \approx 8-12 год, що дозволяє застосовувати їх 1 р/добу. Хлорталідону притаманний найдовший період напіввиведення, оскільки >90% препарату зв'язується з карбоангідроною еритроцитів, завдяки чому концентрація хлорталідону в еритроцитах у 10 разів перевищує таку в плазмі [45]. Отже, еритроцити діють як резервуар, що забезпечує постійний зворотний потік хлорталідону в плазму зі збереженням діуретичної ефективності при нечастому прийомі препарату (<1 р/добу) або навіть у разі пропускання його прийому [44-46]. Схожий феномен описаний для індапаміду та метолазону (хоча і меншою мірою).

Як продемонстровано на рисунку 2, розрахунковий гіпотензивний вплив тiazидних діуретиків, за даними Кокранівського метааналізу (60 досліджень, n=11 282), варіює від -6 до -12 мм рт. ст. для САТ і від -3 до -6 мм рт. ст. для діастолічного АТ (ДАТ) без формального порівняння гіпотензивної дії різних тiazидів [47]. Найвикористовуваним препаратом цього класу діуретиків є гідрохлортiazид, який призначають у 19 разів частіше, ніж хлорталідон [48]. Проте порівняння цих двох препаратів свідчить про більшу гіпотензивну ефективність хлорталідону (ніж гідрохлортiazиду). В рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні зниження офісного САТ у нелікованих хворих на АГ було швидшим і значнішим на тлі 2-тижневої терапії хлорталідоном (12,5 мг/добу), ніж при застосуванні гідрохлортiazиду (25 мг/добу) [49]. Підвищення титрування обох препаратів із 4-го до 8-го тиж не змінювало офісного САТ, але спричинило значніше зниження 24-годинного САТ; це відбувалося здебільшого за рахунок достовірного зменшення нічного САТ (-13,5 \pm 1,9 мм рт. ст. для хлорталідону проти -6,4 \pm 1,7 мм рт. ст. для гідрохлортiazиду; p=0,009) [49]. Схожі результати отримано Paragok і співавт. [50] у 12-тижневому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД), у якому взяли участь пацієнти з есенціальною АГ 1 стадії (n=54): хлорталідон достовірно знижував САТ і ДАТ удень (-12,1/-8,7 мм рт. ст.) та вночі (-10,2/-6,8 мм рт. ст.), тоді як при застосуванні гідрохлортiazиду достовірного зниження АТ не спостерігалось.

Метааналіз 26 РКД (n=4683) порівнював вплив гідрохлортiazиду, хлорталідону та бендрофлуметiazиду на АТ, сироватковий уміст калію та сечовини [51]. Метааналіз впливу тiazидів на зниження САТ установила більшу ефективність бендрофлуметiazиду (наступні щаблі займали хлорталідон і гідрохлортiazид). Розрахункова доза кожного препарату для прогнозованого зниження САТ на 10 мм рт. ст. становила 1,4; 8,6 і 26,4 мг відповідно. Як очікується, стандартні дози хлорталідону (12,5-50 мг/добу) матимуть значнішу гіпотензивну дію, ніж стандартні дози гідрохлортiazиду (12,5-25 мг/добу). Мережевий метааналіз 37 досліджень (n=57 834) підтвердив перевагу хлорталідону над гідрохлортiazидом у контролі АТ і продемонстрував значніше зниження САТ (зважена різниця середніх (ЗРС) 4,74 мм рт. ст.; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -7,20 до -2,28), але не ДАТ (-0,59 мм рт. ст.; 95% ДІ від -2,02 до 0,84) [52]. Оскільки тiazиди часто використовують у фіксованих комбінаціях, зокрема з ІАПФ, важливо встановити, який саме тiazидний діуретик оптимізує контроль АТ при поєднанні з цими препаратами. Метааналіз

довів, що комбінація БРА із хлорталідоном ефективніше знижує САТ (-6,3 мм рт. ст.; 95% ДІ від -7,3 до -5,3) та ДАТ (-3,6 мм рт. ст.; 95% ДІ від -4,2 до -3,0) порівняно з комбінацією цих самих засобів із гідрохлортiazидом [53]. Перевага хлорталідону над гідрохлортiazидом поширюється далеко за межі контролю АТ. Інший мережевий метааналіз 9 досліджень (n=78 350) пацієнтів з АГ підтвердив ефективність цього препарату в профілактиці застійної СН і серцево-судинних подій [54]; відносний ризик (ВР) виникнення СН для хлорталідону порівняно з гідрохлортiazидом становив 0,77 (95% ДІ 0,61-0,98; p=0,032), серцево-судинних подій – 0,79 (95% ДІ 0,72-0,88; p<0,0001). Додатковий метааналіз 19 досліджень (n=112 113) продемонстрував, що тiazидоподібні діуретики (індапамід, хлорталідон, метолазон) знижують серцево-судинний ризик (відношення шансів (ВШ) 0,78; 95% ДІ 0,68-0,90) ефективніше за тiazидні діуретики (хлортiazид, гідрохлортiazид, метилтiazид, трихлорметiazид, політiazид, бендрофлуметiazид) (ВР 0,92; 95% ДІ 0,79-1,07) [55].

Побічні ефекти

Гіповолемія, гіпокаліємія, гіпомангіємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія та гіперхлоремічний алкалоз є загальновідомими побічними ефектами тiazидів. Значне дозозалежне зниження калію в сироватці крові спостерігається при застосуванні всіх тiazидів (-0,25 мекв/л; 95% ДІ від -0,28 до -0,22) [47]. Інші несприятливі метаболічні ефекти тривалого застосування тiazидів – гіперглікемія та гіперурікемія. Гіперглікемія може залежати від гіпокаліємії, оскільки низький рівень калію в плазмі крові погіршує секрецію інсуліну [62]. Зниження поглинання глюкози скелетними м'язами, інгібування Са²⁺-залежного вивільнення інсуліну, індукована гіповолемією активація РААС і симпатичної нервової системи можуть сприяти виникненню цього побічного ефекту [43]. Тривале застосування тiazидів здатне зумовити розвиток 3-4% нових випадків діабету порівняно з іншими гіпотензивними препаратами [62].

РКД із тiazидними діуретиками в хворих на ХХН

До проведення дослідження CLICK найбільшим випробуванням хлорталідону за ХХН було рандомізоване відкрите сліпе дослідження, в якому аналізували вплив цього препарату на масу міокарда лівого шлуночка (МЛШ) (первинна кінцева точка; добова доза – 25 мг) порівняно зі спіронолактоном (добова доза – 25 мг) у хворих на ХХН 2-3 стадії без діабету (n=154), котрі приймали максимальну переносимую дозу інгібіторів РААС [69]. Після 40-тижневого лікування динаміка зниження середньої МЛШ у групі хлорталідону (-4 \pm 12 г) не відрізнялася від такої у групі спіронолактону (-9 \pm 11 г); схожі дані отримано в аналізі чутливості, до якого залучили пацієнтів, що отримували повну дозу препарату (хлорталідон: n=52/77; спіронолактон: n=50/77). Хлорталідон ефективніше знижував офісний та цілодобовий АТ від 128/80 до 121/75 мм рт. ст. До 40-го тиж лікування середні зміни сироваткового вмісту калію в групі хлорталідону становили -0,3 \pm 0,4 мекв/л. У деяких випадках дозу хлорталідону потрібно було зменшити (n=4) або припинити його прийом (n=19) через побічні ефекти (n=11), передбачуване зниження ШКФ >30% (n=10), симптоматичну гіпотензію (n=1) чи гіпонатріємію (n=1). Отже, це дослідження підкреслює доцільність ретельного моніторингу побічних ефектів в осіб із легкою / помірною ХХН.

Хлорталідон у хворих на ХХН 4 стадії

У нещодавньому дослідженні Agarwal і співавт. [3], у якому взяли участь пацієнти із ХХН 4 стадії (ШКФ 15-30 мл/хв/1,73 м²), вивчали гіпотензивний потенціал хлорталідону. В цьому випробуванні хворих на неконтрольовану АГ (n=160) рандомізували для прийому хлорталідону (12,5 мг/день з титруванням

до 50 мг/день – за потреби) або плацебо протягом 12 тиж. Початкові середні значення ШКФ становили 23,2 мл/хв/1,73 м²; середня кількість призначених гіпотензивних препаратів – 3,4, при цьому 60% досліджуваної популяції отримували петльові діуретики. Початкові середні результати 24-годинного моніторингу САТ становили 143 мм рт. ст. у групі хлорталідону та 140 мм рт. ст. у групі плацебо. Скориговані зміни 24-годинного моніторингу САТ через 12-тижневе лікування в групі хлорталідону склали -11 мм рт. ст. (95% ДІ від -14 до -8 мм рт. ст.), у групі плацебо – -0,5 мм рт. ст. Гіпотензивний ефект хлорталідону супроводжувався сприятливим зменшенням альбумінурії. Співвідношення

альбумін/креатинін у сечі в групі хлорталідону збільшилося на 50%, ніж у групі плацебо; схожа динаміка спостерігалась щодо вмісту N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду: хлорталідон знижував цей показник на 21% краще за плацебо. Зміни плазмової концентрації реніну й альдостерону в групі хлорталідону відбувалися відповідно до змін об'єму рідини в організмі, але вони зазнавали зворотного розвитку (разом з АТ, альбумінурією) через 2 тиж після припинення лікування. Зафіксовано синергичний вплив хлорталідону та фуросеміду на натрійурез у пацієнтів із рефрактерною СН [56]; такий синергізм також може спостерігатися в хворих із 4 стадією ХХН.

ВИСНОВКИ

Гіперволемія є основним фактором, що спричиняє АГ у хворих на ХХН, а діуретики відіграють ключову роль у покращенні контролю АТ за ХХН. Пацієнтам із ХХН 4 стадії рекомендовано призначати петльові діуретики замість тiazидів. Тiazидні діуретики протягом тривалого часу вважали неефективними в цій популяції. Наведений огляд літератури свідчить, що тiazиди можуть бути корисними в хворих на прогресувальну ХХН. Ці препарати зумовлюють негативний натрієвий баланс і зменшують уміст рідини в організмі на 1-2 л; зазначені ефекти в комплексі поліпшують контроль гіпертонії. Дослідження CLICK підкреслило значний потенціал хлорталідону в лікуванні хворих на ХХН 4 стадії з поганим контролем АГ; припускають, що цей препарат може бути хорошою альтернативою спіронолактону при резистентній АГ із ХХН або без неї. Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіповолемія, гостре ураження нирок – побічні ефекти, які потребують пильного ставлення лікарів при призначенні тiazидних діуретиків. Необхідне проведення масштабніших досліджень за участю хворих на прогресувальну ХХН, сфокусованих на гіпотензивні та протиальбумінуричні властивості хлорталідону, для впевненішого використання цих препаратів у пацієнтів із високим ризиком розвитку побічних явищ.

Стаття друкується в скороченні.

Minutolo R. et al. Thiazide diuretics are back in CKD: the case of chlorthalidone. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

Переклала з англ. **Тетяна Можина**

UA-TALI-PUB-032024-015

3y

ТАЛІПРЕС®

ТРИВАЛА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ДОВЕДЕНА ЧАСОМ^{1,2}





ТАЛІПРЕС® АЦИНО 25 мг (мг)



ТАЛІПРЕС® АЦИНО 50 мг (мг)

**ТІАЗИДОПОДІБНИЙ ДІУРЕТИК
ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО
ПІДСИЛЕННЯ АГ ТЕРАПІЇ^{3,4,5}**

**ДОВГОТРИВАЛА
ДІЯ ДО 72 ГОДИН^{1,2,4}**

¹ Paragok R. et al. Chlorthalidone vs. furosemide in the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

² Agarwal R. et al. Chlorthalidone vs. furosemide in the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

³ Agarwal R. et al. Chlorthalidone vs. furosemide in the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

⁴ Agarwal R. et al. Chlorthalidone vs. furosemide in the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

⁵ Agarwal R. et al. Chlorthalidone vs. furosemide in the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Sep 7; 16 (1): 41-51. doi: 10.1093/ckj/sfac198.

UA-TALI-IMI-062023-002