Нечесова Т.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Netchessova T.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Хлорталидон в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии*

Chlortalidone in Modern Recommendations for Treatment of Arterial Hypertension

Резюме

В статье приведен обзор эффективности и безопасности применения хлорталидона для лечения пациентов с артериальной гипертензией. Анализируются данные современных метаанализов метаболических эффектов диуретиков. Показано, что помимо гипотензивного действия у хлорталидона есть плеiotропные эффекты, которые отличают его от других представителей класса диуретиков.

Помимо реабсорбции натрия хлорталидон обладает способностью снижать сосудистое сопротивление, влияя на эндотелий и гладкие мышцы сосудов. Этот механизм действия препарата связан с его способностью ингибировать изоформы карбоангидразы за пределами почек.

Препарат обладает вазодилатирующим эффектом, усиливает образование оксида азота, а также снижает агрегацию тромбоцитов и проницаемость сосудистой стенки. В клинических исследованиях доказано, что хлорталидон хорошо контролирует артериальное давление в ночные часы, снижает скорость распространения пульсовой волны и гипертрофию левого желудочка.

В исследованиях SHEP, ALLHAT, MRFIT было доказано, что хлорталидон оказывает положительное влияние на жесткие конечные точки. В исследовании SHEP общая смертность в группе лечения хлорталидоном снизилась на 13%, количество инсультов на 36%. В рандомизированном исследовании MRFIT было показано, что хлорталидон в сравнении с гидрохлортиазидом обеспечивает снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 21%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, гидрохлортиазид, хлорталидон.

Abstract

The article provides the overview of the efficacy and safety of using chlorthalidone for treatment of patients with arterial hypertension. The data of modern meta-analyses of metabolic effects of diuretics are analyzed. It was showed that, in addition to the hypotensive effect, chlorthalidone has the pleiotropic effects that distinguish it from other representatives of the class of diuretics.

*На правах рекламы.

In addition to sodium reabsorption, chlorthalidone has the ability to reduce vascular resistance, affecting the endothelium and smooth muscles of the vessels. This mechanism of action of the drug is associated with its ability to inhibit carbonic anhydrase isoforms outside kidneys.

The drug has a vasodilating effect, enhances the formation of nitric oxide, and also reduces platelet aggregation and vascular wall permeability. In clinical studies, it was proved that chlorthalidone controls blood pressure at night, reduces the speed of the spread of the pulse wave and left ventricular hypertrophy.

In SHEP, ALLHAT, MRFIT studies, chlorthalidone showed a positive effect on hard endpoints. In the SHEP study, overall mortality in the chlorthalidone treatment group decreased by 13%, and the number of strokes – by 36%. A randomized MRFIT trial showed that chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide reduced the relative risk of cardiovascular complications by 21%.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, hydrochlorothiazide, chlorthalidone.

В настоящее время получены убедительные доказательства необходимости пожизненной медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ). Парадокс лечения данной патологии заключается в том, что, с одной стороны, врач располагает большим арсеналом тщательно изученных антигипертензивных препаратов, а с другой – стоит перед сложным выбором конкретного лекарственного средства для конкретного пациента.

Каким бы мощным ни был препарат, эффективное снижение артериального давления (АД) возможно лишь в том случае, когда пациент будет его регулярно принимать.

В 2020 г. вышли рекомендации International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guideline, в которых изложена концепция «идеальной лекарственной терапии» [1]. Согласно этой концепции, при лечении пациентов с АГ должны быть выполнены следующие требования:

- лечение конкретными препаратами должно иметь доказательную базу по профилактике заболеваемости и смертности;
- лечение должно быть доступным и экономически приемлемым по сравнению с другими схемами терапии;
- лечение должно хорошо переноситься пациентами;
- лечение должно иметь доказательные преимущества в популяции, в которой оно применяется [1].

Современная стратегия лечения АГ базируется на стартовой комбинированной терапии желательна в виде фиксированных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов с диуретиками или блокаторами медленных кальциевых каналов [2].

Диуретики используются для лечения АГ значительно дольше, чем другие группы антигипертензивных препаратов. В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик хлортиазид, в 1958 г. – гидрохлортиазид, в 1959 г. – хлорталидон, в 1974 г. – индапамид [3].

Следует отметить, что диуретики, которые давно применяются для лечения АГ, не представляют собой однородную группу препаратов и сегодня они являются одним из наиболее дискуссионных классов антигипертензивных средств [4].

Начало этой дискуссии положил доклад американского профессора F. Messerli, который он сделал на Европейском конгрессе по артериальной гипертензии в 2009 г. Основные положения его доклада были следующие:

- Для гидрохлортиазида (ГХТЗ) нет данных по влиянию на прогноз, а также нет данных, что он влияет на частоту сердечных событий и инсультов.
- Исследования, в которых доказано влияние диуретиков на прогноз, проведены с хлорталидоном или индапамидом.
- Гидрохлортиазид не контролирует АД в самые опасные ночные предутренние часы в отличие от хлорталидона, следовательно, он не может профилактировать инсульты [5].

Следует подчеркнуть, что сравнения между ГХТЗ и хлорталидоном начали предприниматься сразу же, как препараты стали использоваться в клинической практике.

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) сравнили 12 866 пациентов, которые принимали обычную антигипертензивную терапию, или ГХТЗ, или хлорталидон. В этом исследовании было впервые показано, что в группе пациентов, получавших ГХТЗ, смертность была на 16%, частота ИБС на 44% выше по сравнению с обычной терапией. А в группе хлорталидона смертность была на 41% и частота ИБС на 58% ниже, чем в группе обычной терапии.

Кроме того, в группе получавших хлорталидон нефатальные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда встречались достоверно реже, чем в группе ГХТЗ ($p=0,0017$ и $p=0,0001$ соответственно). Более того, когда пациентов перевели с ГХТЗ на хлорталидон, было зарегистрировано достоверное снижение риска ИБС на 28% ($p<0,04$) [6].

В литературе реже цитируют исследование Oslo Hypertension Study (785 пациентов), в котором было показано, что за 10 лет наблюдения смертность от ИБС в группе лиц, принимавших ГХТЗ, составила 14% против 3% в группе плацебо ($p<0,01$), несмотря на то, что АД в группе ГХТЗ снизилось в большей степени, чем на плацебо [7].

Анализ литературных данных подтверждает утверждения профессора F. Messerli о том, что для монотерапии ГХТЗ нет доказательной базы, что он влияет на жесткие конечные точки [8–10].

В то же время исследования SHEP, ALLHAT, MRFIT продемонстрировали, что хлорталидон оказывает положительное влияние на жесткие конечные точки [11–13]. Полученные данные послужили основанием для исключения ГХТЗ из Британских, Канадских рекомендаций по лечению АГ [14, 15]. В уже упомянутых рекомендациях по АГ Международной лиги 2020 г. написано, что «использование тиазидных диуретиков возможно только тогда, когда невозможно назначение тиазидоподобных диуретиков [1]. В то же время в Европейских рекомендациях по лечению АГ рекомендовано равноценное использование хлорталидона, ГХТЗ и индапамида [2].

Индапамид давно используется в нашей стране, и его хорошо знают врачи и пациенты.

Хлорталидон недавно появился на белорусском рынке под торговым названием Дихлор таблетки 12,5 и 25 мг, и в данной статье изложены основные клинические эффекты препарата. Хлорталидон подавляет активную реабсорбцию Na^+ главным образом в дистальных канальцах

(кортикальный сегмент и петли Генле), увеличивая выведение Na^+ , Cl^- и воды. Выведение K^+ и Mg^{2+} через почки также увеличивается, а выведение Ca^{2+} снижается. Это действие препарата является типичным для всех тиазидных диуретиков [16]. Однако более подробное изучение препарата показало структурные и фармакологические различия между ним и истинными тиазидами, поэтому для хлорталидона используют термин «тиазидоподобный диуретик» [17]. В начале терапии хлорталидон вызывает значительное снижение объема внеклеточной жидкости, минутного объема крови и объема циркулирующей крови. После нескольких недель приема препарата эти показатели возвращаются к уровню исходных значений. Начало действия хлорталидона – через 2–4 часа после приема внутрь, максимальный эффект через 12 часов, и сохранение эффекта продолжается до 72 часов. Гипотензивный эффект препарата нарастает постепенно и в полной мере проявляется через 2–4 недели терапии. При длительном лечении период полувыведения препарата составляет 50–60 часов, что связано с большим объемом распределения хлорталидона по сравнению с другими тиазидами, так как он имеет высокий уровень связывания с карбоангидразой эритроцитов.

Помимо реабсорбции натрия хлорталидон обладает способностью снижать сосудистое сопротивление, влияя на эндотелий и гладкие мышцы сосудов. Есть несколько объяснений этому механизму действия:

- во-первых, препарат способен ингибировать изоформы карбоангидразы за пределами почек, в том числе изофибрин, участвующие в развитии вазоспазма;
- во-вторых, препарат открывает кальцийзависимые калиевые каналы, действие которых изменяется при изменении активности карбоангидразы;
- в-третьих, показано, что при приеме препарата усиливается образование оксида азота, что тоже связано с активностью карбоангидразы [18, 19].

Эти гемодинамические эффекты хлорталидона обеспечивают длительное действие препарата. Особенно следует отметить положительное влияние препарата на ночное АД [20].

Отличительной особенностью хлорталидона являются его плеiotропные эффекты. Препарат снижает уровень трансформирующего фактора роста β_1 и β_2 , который связан с внутритканевым балансом жидкости, сердечным фиброзом и ремоделированием сердца. Также препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов и проницаемость сосудистой стенки. Эти действия объясняют также влиянием на пути карбоангидразы и экспрессию гена VEGF-C. В клинике показано, что прием хлорталидона снижает скорость пульсовой волны, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка [21, 22].

За десятилетия использования хлорталидон был изучен во многих рандомизированных исследованиях и доказал свою способность снижать жесткие конечные точки (см. рисунок) [23–25].

Несколько исследований показали, что по своей антигипертензивной активности хлорталидон превосходит гидрохлортиазид по результатам суточного мониторинга АД, снижая суточное АД на 12 мм рт. ст. против 7 мм рт. ст. и ночное – на 12 мм рт. ст. и 6 мм рт. ст. соответственно [20].

Сравнение эффектов хлорталидона и гидрохлортиазида на ССС в различных исследованиях

Comparison of the effects of chlorthalidone and hydrochlorothiazide on cardiovascular events in different studies

2020 г. заставил нас вновь обратиться к обсуждению применения диуретиков при лечении АГ. Внимание врачей обращено на метаболическую безопасность диуретиков [4]. Помимо углеводного и липидного статуса, следует контролировать у пациентов уровень мочевой кислоты, так как в последних рекомендациях по лечению АГ определение уровня мочевой кислоты стало обязательным у всех пациентов с АГ [2]. Бессимптомная гиперурикемия оценивается как дополнительный фактор риска при АГ. Следовательно, тщательный контроль метаболических показателей должен быть постоянным при назначении диуретиков.

Этот вопрос стал вновь активно обсуждаться после публикации результатов когортного наблюдательного исследования Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) [26]. Авторы данного исследования отмечают, что полученные ими результаты отличаются от всех ранее опубликованных.

У 730 225 пациентов трех разных баз были проанализированы первичные назначения ГХТЗ или хлорталидона в амбулаторных или стационарных условиях. Средний возраст пациентов составил $51,5 \pm 13,3$ года, женщин из них было 61,6%. 36 918 пациентам был назначен хлорталидон, 693 337 – гидрохлортиазид [24].

В группе хлорталидона отмечено повышение риска развития гипокалиемии (RR 2,72; 95%, ДИ 2,38–3,12), гипонатриемии (RR 1,31; 95%, ДИ 1,16–1,47); острой почечной недостаточности (RR 1,37; 95%, ДИ 1,15–1,63), сахарного диабета 2-го типа (RR 1,21; 95%, ДИ 1,12–1,30), но при этом снижался риск ожирения (RR 0,73; 95%, ДИ 0,61–0,86).

Различий между группами по конечным точкам (инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность) выявлено не было [26].

Обсуждая результаты этого исследования, большинство авторов подчеркивает необходимость учитывать дозозависимый эффект всех диуретиков, что регулярно подчеркивается в научных публикациях [27].

Кроме того, при интерпретации результатов данного исследования следует обратить внимание на то, что оно было сфокусировано на первом использовании гипотензивного препарата и, возможно, в группы были включены пациенты с более легким течением заболевания и меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, анализ, проведенный в исследовании LEGEND, был основан на бланках рецептов, а не на количестве и вариантах других назначенных антигипертензивных препаратов, а также не указаны дозы диуретиков, степень тяжести достигнутых лабораторных показателей и цифры достигнутого уровня АД.

В письме редактору журнала JAMA профессора Франции Мессерли, Джорд Круж и С. Опарил пишут, «что сокращенный период наблюдения в исследовании LEGEND ставит под сомнение данные ретроспективного наблюдательного исследования для клинического наблюдения».

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование оценки эффектов хлорталидона и гипотиозида в системе Министерства по делам ветеранов США (VA), которое закончится в 2023 г. [28, 29]. По мнению большинства экспертов, оно должно устранить путаницу, возникшую вокруг использования диуретиков.

История диуретиков сегодня самая продолжительная из всех классов антигипертензивных препаратов, но дискуссия вокруг этих лекарственных средств продолжается. Пока она продолжается, какой тактики должны придерживаться практические врачи в отношении хлорталидона при лечении АГ?

- Помнить, что хлорталидон имеет мощную доказательную базу по снижению жестких конечных точек, и у врачей не должно быть колебаний в назначении этого препарата.
- Назначать хлорталидон в качестве гипотензивного препарата в дозе 12,5 мг, но не более 25 мг/сутки.
- Учитывать, что хлорталидон является липофильным препаратом и способен влиять на адипоциты, которые играют важную роль в метаболическом синдроме.
- Помнить о плейотропных эффектах хлорталидона, его вазодилатирующем эффекте, способности снижать скорость распространения пульсовой волны, гипертрофию левого желудочка, агрегацию тромбоцитов и проницаемость стенки сосудов.
- Учитывать способность препарата снижать показатели ночного АД, что особенно важно у пациентов с ХБП, СД 2-го типа, апноэ и резистентной гипертензией.
- Контролировать метаболические эффекты хлорталидона (особенно при исходных значениях калия ниже 4,4 ммоль/л и уровне мочевины выше 300 мкмоль/л).
- Отдавать предпочтение комбинации хлорталидона с ингибиторами ренин-ангиотензинпревращающего фермента или сартанам, что повышает метаболическую безопасность препарата.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borghi C., Charchar F. (2020) International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J. Hypertension*, vol. 38 (6), pp. 982-1004.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, vol. 39 (33), pp. 3021-104.
- Preobrazhenskij D., Sidorenko B., Shatunova I. (2004) Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии [Thiazide and thiazide-like diuretics as a cornerstone of modern antihypertensive therapy]. *Ros. Kardiolog. zhurn.*, no 4, pp. 5-13.
- Nedogoda S. (2021) Diuretics for hypertension from the perspective of novel clinical guidelines and meta-analyses. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 26 (3), 4327 p.
- Messerli F.H., Bangalore S. (2011) Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J. Med.*, vol. 124 (10), pp. 896-899.
- Neaton J.D., Grimm Jr R.H., Collins G., Thomas W., Soliman E.Z. (2011) Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension*, vol. 11 (58), pp. 1001-1007.
- Leren P., Helgeland A. (1986) Oslo Hypertension Study. *Drugs*, vol. 31, pp. 41-45.
- Ernst M.E., Carter B.L., Zheng S., Grimm R.H. Jr. (2010) Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J. Hypertension*, vol. 23 (4), pp. 440-446.
- Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R., Bleske B.E., Weder A.B. (2011) Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*, vol. 57 (4), pp. 689-694.
- Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. (2014) Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 5:CD003824. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, vol. 288 (23), pp. 2981-299.
- Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., Schron E.B., Applegate W.B., Black H.R. (1998) 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.*, vol. 158, pp. 741-751.
- PATS Collaborating Group (1995) Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 108 (9), pp. 710-717.
- Jones N.R., McCormack T., Constanti M., McManus R.J. (2020) Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J. Gen Pract.*, pp. 90-91.
- Rabi D.M., McBrien K.A., Sapir-Pichhadze R. (2020) Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.*, vol. 36 (5), pp. 596-624.
- Hughes A.D. (2004) How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, vol. 5, pp. 155-60.
- Kurtz T.W. (2010) Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *J. Hypertension*, vol. 56, pp. 335-337.
- Bagatin J., Pavlicevic I., Sardelic S., Pivac N., Rumboldt Z. (1995) Vascular effects of chlorthalidone in mild hypertensives. *Int J. Clin Pharmacol Res.*, vol. 15, pp. 201-8.
- Puscas I., Coltau M., Baican M., Domuta G., Hecht A. (1999) Vasodilatory effect of diuretics is dependent on inhibition of vascular smooth muscle carbonic anhydrase by a direct mechanism of action. *Drugs Exp Clin Res.*, vol. 25, 271 p.
- Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. (2006) Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *J. Hypertension*, vol. 47 (3), pp. 352-358.
- Kwon B.J., Jang S.W., Choi K.Y., Kim D.B., Cho E.J., Ihm S.H. (2013) Comparison of the efficacy between hydrochlorothiazide and chlorthalidone on central aortic pressure when added on to candesartan in treatment-naïve patients of hypertension. *Hypertens Res.*, vol. 36 (1), pp. 79-84.
- George C. Roush, Venkata Buddharaju., Michael E. Ernst., Theodore R. Holford (2013) Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr. Hypertension Rep.*, vol. 15 (5), pp. 514-521.
- Engberink R.H., Frenkel W.J., Van Den Bogaard B. (2015) Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, vol. 65 (5), pp. 1033-1040.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. (2015) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs overview and meta-analyses. *J. Hypertension*, vol. 33 (2), pp. 195-211.
- Chen P., Chaugai S., Zhao F., Wang D.W. (2015) Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J. Hypertension*, vol. 28 (12), pp. 1453-1463.
- Hripcsak G., Suchard M.A., Shea S. (2020) Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med.*, vol. 80 (4), pp. 542-551.
- Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N. (2012) Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*, vol. 59 (6), pp. 1104-1109.
- (1978) Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 304, pp. 267-292.
- (2020) Diuretic comparison project (DCP). *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02185417*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02185417> (accessed May 18, 2020).

Подана/Submitted: 07.05.2021

Принята/Accepted: 31.05.2021

Контакты/Contacts: cardio@recipe.by