



Η χλωροθαλιδόνη ως μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με προ- χωρημένη χρόνια νεφρική νόσο

**Π.Ι. Γεωργιανός¹
Ι. Κοντογιώργος¹
Α. Καρδηγιώτης¹
Ε.Ι. Γεωργιανού¹**

**Μ. Ποικιλίδου¹
Μ. Διβάνη²
Β. Λιακόπουλος¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθεκτική υπέρταση έχει έναν επιπολασμό 2 με 3 φορές υψηλότερο στην προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη βελτίωση του ελέγχου της υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ είναι λίγες. Μια σημαντική προσθήκη στη θεραπευτική μας φαρμάκωτα είναι η χρήση του thiazide-like διουρητικού χλωροθαλιδόνη, η οποία προτείνεται πλέον από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023 ως η προτιμυτέα επιλογή για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με επίπεδα eGFR <30 ml/min/1,73m². Η αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα υποστηρίζεται από τη μελέτη CLICK, στην οποία 160 ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με χλωροθαλιδόνη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση της 24ωρης περιπατητικής συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10,5 mmHg. Αυτό το αντιυπερτασικό όφελος συνοδεύθηκε και από σημαντική βελτίωση της αλβουμινουρίας. Ωστόσο, η χρήση της χλωροθαλιδόνης απαιτεί στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας, διότι μια σειρά από ανεπιθύμητες παρενέργειες παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Σε αυτό το άρθρο, αξιολογούμε τη θέση της χλωροθαλιδόνης ως μιας εναλλακτικής επιλογής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ.



Λέξεις-κλειδιά: ανθεκτική υπέρταση, αρτηριακή πίεση, χλωροθαλιδόνη, χρόνια νεφρική νόσος

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Η ανθεκτική υπέρταση ορίζεται ως η αποτυχία ικανοποιητικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), παρά τη βέλτιστη θεραπεία με μέγιστες ή μέγιστες ανεκτές δόσεις 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένου

ενός διουρητικού¹. Οι ασθενείς με ελεγχόμενη ΑΠ υπό θεραπεία με ≥4 αντιυπερτασικά φάρμακα επίσης πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης¹.

Αυτή η κλινική κατάσταση δεν είναι σπάνια στον γενικό πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία². Σε μία μεταανάλυση 91

¹ Β' Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γ.Ν. Λάρισας, Λάρισα

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD • Β' Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ • Στ. Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54636 • Τηλ.: 2310994695 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

μελετών με δεδομένα από ένα σύνολο 3,2 εκατομμυρίων ασθενών, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης εκτιμήθηκε ότι φθάνει στον γενικό πληθυσμό το 14,7% [95% confidence interval (CI): 13,1%-16,3%]³. Σε αντίθεση, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), η συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερη. Για παράδειγμα, δεδομένα από τη μελέτη CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) για 3.367 ασθενείς με XNN σταδίου 2-4 υπό αντιυπερτασική θεραπεία έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 40,4%⁴. Προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν ανθεκτική υπέρταση, οι ασθενείς με XNN και ανθεκτική υπέρταση έχουν 38% υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, 28% υψηλότερο κίνδυνο για πιο γρήγορη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και 24% αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από κάθε αιτία⁴. Παρότι η ανθεκτική υπέρταση είναι πολύ συχνή και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενείς κλινικές εκβάσεις, λίγες θεραπευτικές επιλογές είναι σήμερα διαθέσιμες στη φαρέτρα μας για να επιτύχουμε πιο ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ, ιδίως στους ασθενείς με πιο προχωρημένη XNN^{1,2}.

Σε αυτό το άρθρο, αξιολογούμε τον ρόλο της χλωροθαλιδόνης, ενός thiazide-like διουρητικού, ως μιας εναλλακτικής θεραπευτικής επιλογής για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με προχωρημένη (σταδίου 4) XNN.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΠΟΔΙΟ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΧΝΝ

Ο στεροειδικός αποκλειστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRA) σπειρονολακτόνη συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως η προτιμητέα θεραπεία τέταρτης γραμμής στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁵. Παλαιότερες παρεμβατικές μελέτες πρότειναν ότι η προσθήκη σπειρονολακτόνης στην υποκείμενη αντιυπερτασική θεραπεία συνοδεύεται από μια κλινικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ στο ιατρείο σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁶. Αυτή η ισχυρή αντιυπερτασική επίδραση της σπειρονολακτόνης τεκμηριώθηκε στη μελέτη PATHWAY-2 (Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension)⁷. Σε αυτήν τη μελέτη, η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι που προκλήθηκε από

τη σπειρονολακτόνη σε 12 εβδομάδες θεραπείας υπερέιχε έναντι του εικονικού φαρμάκου και υπερέιχε επίσης έναντι της ενεργού θεραπείας είτε με βισοπρολόλη είτε με δοξαζοσίνη⁷. Καθώς η μελέτη PATHWAY-2 περιέλαβε κατά βάση υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική ή καλά διατηρημένη νεφρική λειτουργία, οι αυξήσεις στα επίπεδα του καλίου στον ορό με τη χορήγηση σπειρονολακτόνης δεν ήταν μια συχνή ανεπιθύμητη παρενέργεια κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης⁷. Ωστόσο, ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας προοδευτικά αυξάνεται, όσο τα επίπεδα του eGFR (estimated glomerular filtration rate) μειώνονται^{8,9}. Λαμβάνοντας υπόψη τον σχετιζόμενο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας^{8,9}, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH (European Society of Hypertension) του 2018⁵, αλλά και οι αναθεωρημένες οδηγίες του 2023¹⁰, απαγορεύουν τη χρήση σπειρονολακτόνης για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73m² και εάν τα επίπεδα καλίου στον ορό είναι >4,5 mEq/L.

Στη μελέτη AMBER (Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease)¹¹, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η πατιρομέρη, ένα πολυμερές που δεσμεύει το κάλιο στο έντερο, μείωσε τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας και επέτρεψε σε ένα 20% επιπλέον ασθενών με προχωρημένη XNN (eGFR 25-45 ml/min/1,73m²) και μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση να παραμείνει σε θεραπεία με σπειρονολακτόνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την ταυτόχρονη χορήγηση πατιρομέρης, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έλαβε θεραπεία με σπειρονολακτόνη ανέπτυξαν υπερκαλιαιμία (επίπεδα καλίου στον ορό $\geq 5,5$ mEq/L) μέσα σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης¹¹. Στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, υπερκαλιαιμία ανέπτυξαν τρεις στους πέντε ασθενείς μετά την προσθήκη της σπειρονολακτόνης¹¹. Νεότερα φάρμακα, όπως ο μη-στεροειδικός MRA ocedurenone, βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε φάση ανάπτυξης για την πιο αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με προχωρημένη XNN, προσφέροντας πιθανώς και ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών για ασφαλή θεραπεία¹². Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του μη στεροειδικού MRA ocedurenone πρέπει να τεκμηριωθεί σε μεγαλύτερες τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες αναμένεται να ολοκληρωθούν στο προσεχές χρονικό διάστημα.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΛΩΡΟΘΑΛΙΔΟΝΗΣ – Η ΜΕΛΕΤΗ CLICK

Η πλειονότητα των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν δημοσιευθεί τις τελευταίες 2 δεκαετίες παρέχει τη σύσταση ότι, όταν τα επίπεδα του eGFR πέφτουν κάτω από το όριο των 30 ml/min/1,73m², η διουρητική θεραπεία θα πρέπει κατάλληλα να προσαρμόζεται^{5,13,14}. Υπήρχε για πολλά χρόνια μια εγκατεστημένη πεποίθηση ότι η υδροχλωροθειαζιδή παύει να είναι ισχυρή εάν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73m², ενώ η χλωροθαλιδόνη διατηρεί τη δράση της έως το όριο των 30 ml/min/1,73m². Σε αυτή τη βάση, υπήρχε η σύσταση ότι τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να αντικαθίστανται από ένα πιο ισχυρό διουρητικό της αγκύλης στους ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ^{5,13,14}. Αυτό το “status quo” αναθεωρήθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023¹⁰, στις οποίες η χλωροθαλιδόνη πλέον συστήνεται ως η προτιμητέα θεραπεία τέταρτης γραμμής για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και επίπεδα eGFR που κυμαίνονται από 30 έως 15 ml/min/1,73m². Αυτή η σύσταση έχει βασιστεί σε ισχυρά δεδομένα που προέρχονται από μια πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική δοκιμή, τη μελέτη CLICK (Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease)^{15,16}.

Η μελέτη CLICK τυχαιοποίησε 160 ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ (eGFR <30 αλλά και >15 ml/min/1,73m²) και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε με τη reference-standard μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ώστε να λάβουν διπλή-τυφλή θεραπεία με χλωροθαλιδόνη ή εικονικό φάρμακο (Πίνακας 1)¹⁶. Η χλωροθαλιδόνη χορηγήθηκε σε

αρχική δόση 12,5 mg μία φορά ημερησίως, με μια προοδευτική εντατικοποίηση της θεραπείας σε διάστημα 4 εβδομάδων έως τη μέγιστη δόση των 50 mg μία φορά ημερησίως. Σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση κατά -10,5 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ (95% CI: -14,6 έως -6,4 mmHg)¹⁶. Η αντίστοιχη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων της χλωροθαλιδόνης και του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή από το baseline της 24ωρης περιπατητικής διαστολικής ΑΠ ήταν -3,9 mmHg (95% CI: -6,3 έως -1,5 mmHg). Στους ασθενείς που έλαβαν χλωροθαλιδόνη, μέσα στις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας, σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στο σωματικό βάρος, στη σύσταση του σώματος σε ύδωρ και στα επίπεδα του NT-pro-BNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης και της αλδοστερόνης πλάσματος, ευρήματα που συνολικά υποστηρίζουν την άποψη ότι η μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου ήταν πιθανώς ο κύριος μηχανισμός που μεσολάβησε την ισχυρή αντιυπερτασική δράση της χλωροθαλιδόνης¹⁶. Επιπλέον, η μείωση της περιπατητικής ΑΠ συνοδεύτηκε από μια παράλληλη βελτίωση της αλβουμινουρίας, προκαταρκτικά στοιχεία που υποστηρίζουν πιθανή καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική επίδραση της χλωροθαλιδόνης σε ασθενείς με υπέρταση και προχωρημένη ΧΝΝ. Μεταξύ του baseline και των 12 εβδομάδων παρακολούθησης, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων μειώθηκε κατά 50% στους ασθενείς που έλαβαν χλωροθαλιδόνη έναντι των ασθενών

Πίνακας 1. Ο σχεδιασμός και τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης CLICK^{15,16}.

Σχεδιασμός	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
Χαρακτηριστικά των ασθενών	Στάδιο 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση
N	160
Μέσα επίπεδα eGFR στην έναρξη	23,2 ± 4,2 ml/min/1,73m ²
Αριθμός χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων	3,4 ± 1,4
Ποσοστό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση	96/160, 60%
Περίοδος παρακολούθησης	12 εβδομάδες
Μεταβολή στην 24ωρη συστολική ΑΠ έναντι του placebo	-10,5 mmHg (95% CI: -14,6 έως -6,4)
Μεταβολή στην 24ωρη διαστολική ΑΠ έναντι του placebo	-3,9 mmHg (95% CI: -6,3 έως -1,5)
Μεταβολή στην αλβουμινουρία έναντι του placebo	-50% (95% CI: -60% έως -37%)
Ανεπιθύμητες παρενέργειες	Υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπερουριχαιμία, υπεργλυκαιμία, ζάλη, ορθοστατική υπόταση, αναστρέψιμη άνοδος των επιπέδων κρεατινίνης ορού

ΑΠ: αρτηριακή πίεση· CI: διάστημα εμπιστοσύνης· CLICK: Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease· eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

που έλαβαν εικονικό φάρμακο (95% CI: 37% έως 60%)¹⁶. Αναφορικά με το προφίλ ασφάλειας της χλωροθαλιδόνης, μια σειρά από ανεπιθύμητα συμβάματα, όπως η υποκαλιαιμία, η υπεργλυκαιμία, η υπερουριχαιμία, η ζάλη, η ορθοστατική υπόταση και τα επεισόδια παροδικής και αναστρέψιμης αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης ορού, καταγράφηκαν πιο συχνά στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου¹⁶.

Από τους 160 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 113 ασθενείς (70,6%) είχαν 24ωρη περιπατητική ΑΠ στην έναρξη της μελέτης CLICK $\geq 130/80$ mmHg, παρά τη λήψη 3 τουλάχιστον αντιυπερτασικών φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες¹⁷. Σε αυτήν την προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε στις 12 εβδομάδες την 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ κατά $-13,9$ mmHg (95% CI: $-19,4$ έως $-8,8$ mmHg) και την 24ωρη περιπατητική διαστολική πίεση κατά $-5,8$ mmHg (95% CI: $-9,0$ έως $-2,6$ mmHg)¹⁷. Η αντι-πρωτεϊνουρική επίδραση της χλωροθαλιδόνης ήταν ισότιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε στο σύνολο της μελέτης. Ειδικότερα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε τον λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων κατά -54% (95% CI: -65% έως -40%)¹⁷. Αυτά τα post-hoc δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της χλωροθαλιδόνης για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ.

Τέλος, από τους 160 συμμετέχοντες στη μελέτη CLICK, μια υποομάδα 96 ασθενών (60%) λάμβανε υποκείμενη θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης¹⁶. Η μείωση στην περιπατητική ΑΠ που προκλήθηκε από τη χλωροθαλιδόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν όμοια στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν και σε αυτούς που δεν χρησιμοποιούσαν ταυτόχρονα διουρητικά της αγκύλης. Παρότι η αντιυπερτασική επίδραση ήταν ισότιμη, το προφίλ ασφάλειας της χλωροθαλιδόνης τροποποιήθηκε σημαντικά από την ταυτόχρονη θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης. Μεταξύ των ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης κατά την τυχαιοποίηση, ο λόγος κινδύνου για μια αναστρέψιμη αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού $>25\%$ ήταν 1,9 (95% CI: 0,4 έως 10,3)¹⁶. Σε αντίθεση, μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα υποκείμενη θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης, ο λόγος κινδύνου για ένα επεισόδιο οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ήταν 9,2 (95%

CI: 3,0 έως 31,3)¹⁶. Αυτές οι αναλύσεις υποομάδων καταδεικνύουν ότι η χορήγηση της χλωροθαλιδόνης σε μια αρχική δόση ακόμη χαμηλότερη από αυτήν που επιλέχθηκε στη μελέτη CLICK μπορεί να είναι μια λογική προσέγγιση για την πρόληψη της εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών που συνοδεύουν τη χρήση της χλωροθαλιδόνης, ιδίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία και με ένα ισχυρό διουρητικό της αγκύλης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό²⁴, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Η σπειρονολακτόνη προτείνεται από τις κατευθυντήριες ως η standard-of-care θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης⁵, αλλά η χρήση αυτού του στεροειδικού MRA συχνά περιορίζεται στους ασθενείς με eGFR <45 ml/min/1,73m² εξαιτίας του σχετιζόμενου κινδύνου υπερκαλιαιμίας^{8,9}. Δεδομένα από την πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη CLICK υποστηρίζουν ότι η χλωροθαλιδόνη, ένα thiazide-like διουρητικό, είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της περιπατητικής ΑΠ σε ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση¹⁶. Αυτή η επίδραση στην ΑΠ συνοδεύεται και από μια παράλληλη βελτίωση της αλβουμινουρίας¹⁶, δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χλωροθαλιδόνη μπορεί να ασκεί προστατευτικές επιδράσεις στην καρδιά και στους νεφρούς. Στη βάση αυτών των ισχυρών δεδομένων από τη μελέτη CLICK¹⁶, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023 περιλαμβάνουν τη χλωροθαλιδόνη στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ανθεκτικής υπέρτασης για τους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ¹⁰. Ωστόσο, η χρήση αυτού του παράγοντα στην καθημερινή κλινική πράξη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με στενή παρακολούθηση της ΑΠ, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας για την πρόληψη των ανεπιθύμητων παρενεργειών που συχνά εμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χλωροθαλιδόνη. Ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι ακόμη υψηλότερος για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης. Σε αυτούς τους ασθενείς, προτείνεται η έναρξη της χλωροθαλιδόνης σε ακόμη χαμηλότερη δόση από την αρχική δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη CLICK (για παράδειγμα 6,25 mg μια φορά ημερησίως ή 12,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα)¹⁸.

SUMMARY

P. Georgianos, I. Kontogiorgos, A. Karligkiotis, E. Georgiou, M. Pikilidou, M. Divani, V. Liakopoulos
Chlorthalidone as an alternative option for the treatment of resistant hypertension in patients with advanced chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2025; 34: 17-21.

The prevalence of resistant hypertension is 2-fold to 3-fold higher in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) than in the general hypertensive population. However, the currently available therapeutic options are few. An important advancement is the addition of chlorthalidone to our therapeutic armamentarium. In the 2023 guidelines of the European Society of Hypertension, chlorthalidone is recommended as the preferred agent for the management of resistant hypertension in patients with an eGFR <30ml/min/1.73m². Evidence to support the safety and efficacy of chlorthalidone has been provided by the CLICK (Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease) trial. In this trial, 160 patients with stage 4 CKD and poorly controlled hypertension were randomized to receive therapy with chlorthalidone or with placebo for 12 weeks. As compared with placebo, chlorthalidone provoked a significant drop of 10.5 mmHg in 24-hour ambulatory systolic blood pressure. This potent blood pressure lowering effect was accompanied by a significant treatment-induced improvement in albuminuria. However, the use of chlorthalidone requires the close monitoring of blood pressure, serum electrolytes and kidney function, because a series of adverse events occurred more commonly in chlorthalidone-treated than in placebo-treated patients. In this article, we discuss the role of the thiazide-like diuretic chlorthalidone in the treatment of resistant hypertension in patients with advanced CKD.

Key-words: blood pressure, chlorthalidone, resistant hypertension, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: e53-e90.
- Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 84.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019; 105: 98-105.
- Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016; 67: 387-396.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-930.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-2068.
- Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2022; 80(2): 164-173.
- Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1217-1226.
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
- Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208):1540-1550.
- Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on Blood Pressure in Advanced Chronic Kidney Disease: Results of the BLOCK-CKD Study. *Hypertension* 2021; 78: 74-81.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
- Agarwal R, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, et al. Design and Baseline Characteristics of the Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease (CLICK) Trial. *Am J Nephrol* 2020; 51: 542-552.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507-2519.
- Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022; 146: 718-720.
- Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone –old drugs, new uses– but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(3): 407-408.