

# ZAŠTO SE ZANEMARUJE KLORTALIDON, TIJAZIDSKI

## ANTIHIPERTENZIV IZBORA?

### WHY CHLORTHALIDONE, THE THIAZIDE ANTIHYPERTENSIVE OF CHOICE, IS NEGLECTED?

ZVONKO RUMBOLDT\*

**Sažetak.** Diuretici, u prvom redu tiazidi i njima slični spojevi, ubrajaju se u antihipertenzive prvog izbora. Posebno mjesto u toj skupini pripada klortalidonu zbog više farmakoloških (npr. duži biološki poluvijek) i kliničkih prednosti (npr. bolje suzbijanje srčanožilnih komplikacija). Ipak, prednost se, navlastito u fiksnim tvorničkim kombinacijama, daje hidroklorotijazidu, što po svemu sudeći nije dobro.

**Summary.** Diuretics, particularly thiazides and thiazide-like drugs, are antihipertensives of first choice. A prominent role in this group is reserved to chlorthalidone because of several pharmacological (e.g. longer biological half-life) and clinical advantages (e.g. superior reduction in cardiovascular events). Nevertheless, favored is hydrochlorothiazide, especially in fixed drug combinations, revealing a poor policy.

U antihipertenzivne svrhe propisuju se tri vrste diuretika: oni koji djeluju na razini distalnog tubula (npr. spironolakton; najkorisniji hipertoničarima s primarnim aldosteronizmom, hipokalijemijom ili zatajenjem srca), oni koji djeluju na razini Henleove petlje (npr. furosemid; najkorisniji pacijentima sa zatajenjem bubrega, dok su drugima slabiji izbor), te oni koji djeluju na razini kortikalnog dilucijskog segmenta nefrona (npr. klortalidon i njemu srodni tiazidi, koji su najvažniji i predstavljaju prvi izbor za široki spektar većine hipertoničara).

Prvi tiazidi (benzotiadiazini) sintetizirani su 1957. godine preinakama molekule sulfonamida, kako bi se dobili snažniji inhibitori anhidraze ugljične kiseline<sup>1</sup>. Uskoro su za prvi od njih, klorotijazid, dokazana izrazita natriuretska i hipotenzivna svojstva<sup>1</sup>, pa su nedugo nakon toga široko

---

\* Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu (dr. sc. Zvonko Rumboldt, prof. emeritus). Adresa za dopisivanje: Zvonko Rumboldt, Lovretska 1, 21000 Split. E-mail: zvonko.rumboldt@mefst.hr.

prihvaćeni kao izvrsni antihipertenzivi prvog izbora<sup>2</sup>. Danas, nakon pola stoljeća, njihovo mjesto u suzbijanju arterijske hipertenzije postaje nekako upitno, kao što je nedavno bio slučaj i s  $\beta$ -adrenergičkim blokatorima<sup>3</sup>. Naime, uvjerljivi rezultati niza kliničkih istraživanja, pa i najvećeg do danas provedenog interventnog pokusa<sup>4</sup> se zanemaruju, relativiziraju ili guraju pod tepih, a naglašavaju potencijalne opasnosti, poput hipokalijemije, hipomagnezijemije, malignih aritmija srca, dislipidemije ili rizika šećerne bolesti<sup>5-7</sup>. Čini mi se da razlozi tome leže ponajprije u isteku patentnih zaštita i niskoj cijeni (tbl. 1)<sup>8</sup>, tako da snažna farmaceutska industrija gotovo ne pokazuje interes za njihovo promicanje ili ih koristi kako bi dokazala da su noviji antihipertenzivi bolji.

Dakako, nema lijeka bez nuspojava. Tako su i spomenute opasnosti tijazida realne, ali rijetke i klinički prihvatljive, navlastito pri niskom doziranju<sup>9-13</sup>. Potanja raščlamba tog pitanja prelazi okvire kratkog prikaza, a dijelom je već dotaknuta u raspravi o mjestu  $\beta$ -adrenergičkih blokatora u suvremenom liječenju hipertenzije<sup>3</sup>. Dobro je ipak ponoviti da se niskim doziranjem i restrikcijom unosa kuhinjske soli vjerojatnost hipokalijemije može gotovo otkloniti<sup>5</sup>, što vrijedi i za hipomagnezijemiju te intoleranciju glukoze<sup>13</sup>. Stanovit, u pravilu neznatan porast trigliceridemije i kolesterolemije se tijekom višemjesečne terapije povlači<sup>10-12</sup>. Tijazidi (i diuretici petlje) pogoršavaju hiperuricemiju pa giht predstavlja relativnu kontraindikaciju za njihovo propisivanje<sup>7</sup>. Njihovi se antihipertenzivni i diuretski učinci gube pri zakazivanju bubrega (kreatinin u serumu  $>140 \mu\text{mol/l}$ ), a slabi ih i kopreskripcija nesteroidnih antireumatika<sup>14</sup>. U trudnoći se ne savjetuju jer smanjuju perfuziju posteljice, a interakcijom s litijem mogu izazvati neprihvatljivu toksičnost (ataksija, konvulzije, delirij, koma) pa dozu litij-karbonata u tom slučaju valja prepoloviti<sup>5</sup>. S druge strane, tijazidi podižu kalcijemiju i smanjuju kalciuriju pa su dodatno indicirani u liječenju hipokalcijemije, idiopatske hiperkalciurije pa i osteoporoze (tbl. 2)<sup>4,5</sup>.

Koliko su tijazidi učinkoviti? Smatra se da u monoterapiji snižavaju srednji arterijski tlak za barem 10% (10-15 mm Hg sistolički i 7-10 mm Hg dijastolički), slično drugim antihipertenzivima prvog izbora, a normaliziranje tenzije postižu u više od trećine liječenih (gotovo polovici je potrebna

kombinirana terapija, npr. tijazid+ACE inhibitor, dok blizu desetine zahtijeva složeno liječenje s tri ili više ingredijencija)<sup>5,15</sup>. Njihovu djelotvornost zorno iskazuju rezultati PROGRESS pokusa: u preko 6000 ispitanika nakon moždanog udara perindopril (ACE inhibitor) je snizio arterijski tlak za prosječno 5/3 mm Hg bez značajnog utjecaja na recidive apopleksije, dok je kombinacija peridopрила s indapamidom (tijazidski tip diuretika) snizila tlak za 12/5 mm Hg i smanjila rizik ponovne apopleksije za 43%<sup>16</sup>!

Između niza tijazida i srodnih diuretika dostupnih diljem svijeta (npr. bendroflumetijazid, bentijazid, hidroflumetijazid, hidroklorotijazid, indapamid, klortalidon, klorotijazid, metolazon, metikotijazid, politijazid, kinetazon, triklormetijazid), u nas su u čistom obliku odobreni samo indapamid (5 zaštićenih imena) i klortalidon (1 zaštićeno ime), a u kombinacijama hidroklorotijazid (čak 32 zaštićena imena!) te klopamid (1 ime)<sup>8</sup>. Nije jasno zašto je hidroklorotijazid (HZ) toliko popularan među tijazidima, a postavlja se i pitanje kojem lijeku dati prednost?

Na osnovi farmakokinetičkih podataka (tbl. 3) očitu prednost ima klortalidon (KT). Ipak, u kliničkim pokusima, navlastito ako su bili inspirirani i sponzorirani od farmaceutske industrije, gotovo isključivo se rabio HZ (ACCOMPLISH, ALPINE, ARAMIS, CARLOS, CROSS, FEVER, HAPPHY, INSIGHT, INVEST, LIFE, MAPHY, PHYLLIS, SYST-EUR ili VAST su primjeri akronima nekih od takvih studija), dok se KT davao u istraživanjima koja su planirala i provodila nacionalna udruženja [npr. ALLHAT, HDFP, MRFIT (tu je uz KT davan i HZ – vidi kasnije), SHELL, SHEP, TOMHS, THOP]. Ovi podaci pobuđuju sumnju da je cilj prvih pokusa bio pokazati prednost novih lijekova pa je za usporedbu uziman lošiji tijazid. Raniji klinički pokusi su rabili znatno više doze HZ (50 i više mg), koje se danas nastoje izjednačiti s 12,5-25 mg KT. Valja međutim naglasiti da HZ i KT nisu ni ekvivalentni niti ekvipotentni. Niz kliničkih istraživanja je posljednjih godina pokazao da je KT u dozama od 12,5 do 25 mg gotovo dvostruko djelotvorniji uz manje nuspojave nego HZ<sup>6,17-21</sup>. Tako su Ernst i sur.<sup>20</sup> u križanom 8-tjednom pokusu s 24-satnim monitoriranjem tlaka usporedili KT (12,5 mg, titriranje do 25 mg) s HZ-om (25 mg, titriranje do 50

mg) i pokazali značajno izdašnije sniženje sistoličkog tlaka s prvim (12,4: 7,4 mm Hg), navlastito u noćnim satima (13,5: 6,4 mm Hg;  $p=0,009$ ). Posebno je u tom smislu zanimljiva nedavna metaanaliza Messerlija i suradnika (19 pokusa s 1463 ispitanika, prosječne dobi 58 god., 46% žene), koja je pokazala da je HZ znatno slabiji od drugih antihipertenziva ako se učinak provjerava 24-satnim monitoriranjem (sniženje za nekih 6/3 mm Hg prema 12/7 mm Hg;  $p<0,01$ )<sup>6</sup>. Naprotiv, prigodnim mjerenjem tlaka u ordinaciji dobivali su se vrlo slični rezultati sa svim antihipertenzivima (sniženja za nekih 11,5/6,5 mm Hg)<sup>6</sup>. Drugim riječima, HZ dobro snižava povišen arterijski tlak po danu, kad pacijenti dolaze u liječničku ordinaciju, ali je znatno slabiji u noćnim i ranojutarnjim satima, kad je učinak najpotrebniji! Khosla i sur. su u križanom pokusu pokazali da se zamjenom HZ-a jednakom dozom KT-a arterijski tlak dodatno snižava za gotovo 16 mm Hg, a 32% pacijenata postiže normotenziju bez hipokalijemije ili znakova gihta<sup>18</sup>. Naknadni podaci poznate MRFIT studije (12.866 muškaraca, 62% hipertoničara) pokazali su znatno bolje srčanožilne ishode u ispitanika koji su randomizirani na KT nego na HZ (ovisno o trenutku uvođenja KT sniženje smrtnih ishoda za 14,8-15,7%)<sup>22</sup>. To je dodatno potvrdila upravo objavljena retrospektivna analiza ove kohorte: srčanožilni ishodi bili su značajno niži u ispitanika koji su primali KT nego u onih na HZ-u (omjer rizika 0,78: 1;  $p=0,0016$ )<sup>23</sup>. Nedavno istraživanje ukazalo je i na dodatne prednosti KT: snažniji je inhibitor karboanhidraze, smanjuje agregabilnost trombocita, poboljšava endotelne funkcije, angiogenezu te gensku transkripciju<sup>24</sup>. Navedene osobitosti rezimira **tbl. 4**.

Zašto je onda HZ ipak poznatiji i daleko češće korišten u fiksnim antihipertenzivnim kombinacijama? Oba su lijeka naime sintetizirana gotovo istodobno (HZ 1958., KT 1959.) i ubrzo zaštićena patentima (HZ 1962. Merck & Co., KT 1962. Geigy). Čini se da glavni razlozi leže u efikasnijem promicanju (marketingu) prvoga i pogrešnom dojmu da je podnošljiviji, premda je suprotno pokazao niz istraživanja, počevši od klasičnog MRFIT pokusa<sup>22, 23</sup>. Moguće je, kao što spomenuh, da je HZ postao popularan zbog primjene u brojnim kliničkim pokusima, gdje ga je

farmaceutska industrija, premda lošijeg, možda smišljeno favorizirala, kako bi se istaknule poredbene prednosti novijih antihipertenziva (slično se vjerojatno dogodilo i s atenololom)<sup>3</sup>.

Na kakve zaključke navode ovi podaci?

- 1) Tijazidi i njima srodni diuretici idu u antihipertenzive prvog izbora.
- 2) Najdjelotvorniji, najpodnošljiviji i najjeftiniji u toj skupini je KT, dok je često propisivani HZ i manje učinkovit i slabije podnošljiv. Sličan KT-u je moguće indapamid, ali je skuplji i nije se pokazao učinkovitijim od drugih tijazida<sup>25</sup>.
- 3) Kako za monoterapiju, ovo vrijedi i za kombinirano liječenje te za fiksne tvorničke kombinacije, koje bi s KT-om umjesto HZ-om dobile na učinkovitosti i na prihvatljivosti. O tome bi trebali voditi računa ne samo propisivači farmakoterapije, već i proizvođači lijekova, osobito naši domaći (npr. Belupo, Pliva). Doze HZ-a od 12,5 mg koje se nalaze u većini fiksnih kombinacije vjerojatno su, za razliku od sličnih ili čak nižih doza KT-a, preniske za učinkovitu kontrolu arterijske hipertenzije<sup>26</sup>.

## Literatura

1. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents. *JAMA* 1958;166:137-40.
2. Rumboldt Z, Kuzmanić A. Diuretici u liječenju arterijske hipertenzije. *Saopćenja* 1978;21:3-12.
3. Rumboldt Z. Mjesto betaadrenergičkih blokatora u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije. *Liječ Vjesn* 2007;129:237-40.
4. Rumboldt Z, Rumboldt M. ALLHAT pokus je presudio: tiazidi su zakon! *Liječ Vjesn* 2003;125:41-3.
5. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2010;361:2153-64.
6. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
7. Hebert PR, Coffey CS, Byrne DW i sur. Treatment of elderly hypertensive patients with epithelial sodium channel inhibitors combined with a thiazide diuretic reduces coronary mortality and sudden cardiac death. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:355-65.
8. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 54. izd. Zagreb: UPZ, 2011.
9. Bagatin J, Rumboldt Z, Jurišić M i sur. Značenje hipokalemije pri liječenju hipertoničara diureticima. *Pharmaca* 1987;25:175-81.
10. Rumboldt Z, Bagatin J, Polić S, Rakić D, Naranča M. Biochemical changes in hypertensives treated with chlorthalidone or propranolol. *Iug Physiol Pharmacol Acta* 1989;25:127-8.
11. Bagatin J, Rumboldt Z, Polić S i sur. Biokemijske promjene u hipertoničara tijekom jednogodišnjeg križanog liječenja hidroklorotiazidom i propranololom. *Liječ Vjesn* 1996;118:11-6.
12. Bagatin J, Sardelić S, Pivac N i sur. Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:73-8.
13. Moser M. Diuretics and new onset diabetes: is it a problem? *J Hypertens* 2005;23:666-8.
14. Pavličević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensive and antirheumatic drugs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:e372-82.
15. Mancia G, Laurent S, ur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management. A European Society of Hypertension Task Force document. London: Springer, 2011.

16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
17. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. *Hypertension* 2004;43:4-9.
18. Khosla N, Chua D, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:354-6.
19. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension* 2006;47:321-2.
20. Ernst ME, Carterl BL, Goerd CJ i sur. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
21. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RHJr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010;23:440-6.
22. MRFIT Research Group. Mortality after 10½ years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82:1616-28.
23. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide. A retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-94.
24. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463-70.
25. Chalmers JP, Bune AJ, Graham JR, West MJ, Wing LM. Comparison of indapamide with thiazide diuretics in patients with essential hypertension. *Med J Aust* 1981;2:100-1.
26. Jamerson K, Weber MA. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension. *N Engl J Med* 2009;360:1147-50.

Tablica 1. Usporedne cijene nekih antihipertenziva u Hrvatskoj (prema<sup>8</sup>)

Table 1. Comparative prices of some antihypertensives in Croatia (according to<sup>8</sup>)

Lijek	Dnevna doza (mg)	Godišnja cijena (Kn)*
Drug	Daily dose (mg)	Price per year (in kunas)*
<i>Antagonisti sustava renin-angiotenzin/ Renin-angiotensin antagonists</i>		
Lizinopril/Lisinopril	1x20	1.192
Losartan	1x100	1.929
<i>Antagonisti kalcija/ Calcium antagonists</i>		
Amlodipin	1x10	1.715
Verapamil	3x80	424
<i>Antagonisti aldosterona/ Aldosterone antagonists</i>		
Spironolakton/ Spironolactone	1x50	347**
Eplerenon/ Eplerenone	1x50	8.540**
<i>Diuretici Henleove petlje/ Loop diuretics</i>		
Furosemid/ Furosemide	2x40	328
Torasemid/ Torasemide	1x5	322
<i>Tijazidi i srodni lijekovi/ Thiazides and congeners</i>		
HZ+amilorid/ Hydrochlorothiazide+amiloride	1x(25+2,5)	100
HZ+triamteren/ HCTZ+triamterene	1x(25+50)	100
Indapamid/ Indapamide	1x1,5	308
Klortalidon/ Chlorthalidone	1x12,5	100

\*Veleprodajne cijene, bez PDV-a i ljekarničke marže/ Wholesale prices without IVA or pharmacy margin.

\*\*Velika razlika u cijeni između ova dva, slična lijeka, dobro ilustrira razliku između pripravka pod patentnom



zaštitom (eplerenon, Inspra „Pfizer“) i nakon njenog isteka (spironolakton, Aldactone „Phoenix-Farmacija“)/ Large price difference between these, similar drugs illustrates nicely the contrast between drugs under patent protection (eplerenone, Inspra „Pfizer“) and after its expiration (spironolactone, Aldactone „Phoenix-Farmacija“).

*Tablica 2. Prednosti i nedostaci tiazidskih diuretika*

*Table 2. Merits and demerits of thiazide diuretics*

<b>Prednosti/ Advantages</b>	<b>Nedostaci/Drawbacks</b>
Volumno ekspanzirani oblici hipertenzije/ Volume expanded forms of hypertension	Hipokalijemija/ Hypokalemia
Hiporeninemični oblici hipertenzije/ Hyporeninemic forms of hypertension	Hipomagnezijemija/ Hypomagnesemia
Starije osobe, Crnci/ Elderly, Blacks	Hiponatrijemija/ Hyponatremia
Zatajivanje srca/ Heart failure	Hiperuricemija/ Hyperuricemia
Hipokalcijemija/ Hypocalcemia	Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia
Idiopatska hiperkalciurija/ Idiopathic hypercalciuria	Hiperglikemija/ Hyperglycemia
Osteoporoza/ Osteoporosis	Hipoperfuzija posteljice (trudnoća)/ Placental hypoperfusion (pregnancy)
Meniereova bolest/ Meniere's disease	Kopreskripcija litija/ Lithium coprescription
Jednostavno doziranje/ Simple dosing	
Niska cijena/ Low price	

*Tablica 3. Temeljni farmakokinetički podaci o dostupnim tiazidima (više izvora)*

*Table 3. Basic pharmacokinetic data on the available thiazides (several sources)*

<b>Lijek/ Drug</b>	<b>F(%)*</b>	<b>Vd (l/kg)**</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)***</b>
Hidroklorotijazid/ Hydrochlorothiazide	65%	2,5	8-10
Indapamid/ Indapamide	95%	0,4	12-14
Klortalidon/ Chlorthalidone	65%	10	30-50

\*F= oralna biološka raspoloživost/ oral bioavailability; \*\*Vd= prividni volumen distribucije/ apparent volume of distribution; \*\*\*t<sub>1/2</sub>= poluvijek u plazmi/ plasma half-life

*Tablica 4. Prednosti klortalidona pred hidroklorotijazidom*

*Table 4. Advantages of chlorthalidone over hydrochlorothiazide*

- Bolje suzbijanje srčanožilnih ishoda/ Better reduction in cardiovascular events.
- Veća, gotovo dvostruka antihipertenzivna učinkovitost/ Superior, almost double the antihypertensive efficacy.
- Duži poluvijek: manja šteta od preskočene doze/ Longer half-life: skipped dose less harmful.
- Bolja kontrola noćnih i ranojutarnjih skokova tlaka/ Better control of night and early morning blood pressure springs.
- Manje metaboličkih otklona uz ekvivalentne doze (npr. hipokalijemija)/ Less metabolic derangements with equivalent dosage (e.g. hypokalemia).
- Manja vjerojatnost malignih aritmija srca/ Less probability of malignant arrhythmias.
- Dodatni, pleotropni efekti: smanjenje agregabilnosti trombocita, poboljšanje funkcije žilnog endotela i angiogeneze, izdašnije kočenje anhidraze ugljične kiseline/ Additional, pleiotropic effects: inhibition of platelet aggregability, improvement in endothelial function and angiogenesis, powerful carbonic anhydrase inhibition.
- Bolji izbor za fiksne kombinacije (osobito s agensima dugog poluvijeka, poput lizinopriila)/ Better choice for fixed drug combinations (particularly with those having longer half-lives, such as lisinopril).