

Postavení hydrochlorothiazidu mezi thiazidovými a thiazidům podobnými diuretiky

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou významnou skupinou látek využívaných v léčbě esenciální arteriální hypertenze. Jakkoliv zřejmý je jejich příznivý terapeutický účinek v monoterapii, stále častěji se uplatňují ve fixních kombinacích, ponejvíce s inhibitory ACE nebo sartany. Cílem tohoto článku bylo shrnout především současné postavení hydrochlorothiazidu v léčbě hypertenze a porovnat jeho účinky s ostatními látkami dané skupiny diuretik.

Klíčová slova: diuretika – HCTZ – hydrochlorothiazid – hypertenze – chlorthalidon – indapamid – thiazid

The current position of hydrochlorothiazide among thiazide and thiazide-like diuretics

Summary

Thiazide and thiazide-like diuretics are an important group of drugs used in the treatment of essential arterial hypertension. While their beneficial therapeutic effect in monotherapy is evident, they are increasingly used in fixed combinations, particularly with ACE inhibitors or sartans. The aim of this article was to summarize the current status of hydrochlorothiazide and compare its effects with other substances in this subgroup of diuretics.

Key words: diuretics – HCTZ – hydrochlorothiazide – hypertension – chlorthalidone – indapamide – thiazide

Úvod

Diuretika jsou základní a nedílnou součástí farmakoterapie esenciální hypertenze. Nejčastěji jsou využívány především látky řazené do podskupiny thiazidů, které v České republice reprezentuje výhradně hydrochlorothiazid (HCTZ). Společně s nimi jsou uváděny i strukturně blízké sulfonamidy chlorthalidon, indapamid a metipamid. Jejich nejvýznamnější indikací v kardiologii je nepochybně léčba hypertenze u starších osob, izolované systolické hypertenze a hypertenze u černošské populace, ovšem své uplatnění nacházejí i u chronického srdečního selhání.

Již po mnoho let se přitom užívají nejenom jako monoterapie, ale především v kombinaci s ostatními látkami, ponejvíce s látkami ovlivňujícími systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, tj. inhibitory ACE a sartany). V České republice jsou v současnosti registrovány fixní lékové dvojkombinace chlorthalidonu s amiloridem nebo atenolem, indapamidu s perindoprilem, indapamidu s amlodipinem a nejčastěji hydrochlorothiazidu s většinou látek ze skupiny sartanů nebo inhibitorů ACE. Kombinace thiazidu/thiazidům podobného diuretika společně s látkou inhibující systém RAAS je racionální nejenom z hlediska dosažení vyššího antihypertenzního účinku, ale současně i z důvodu snížení pravděpodobnosti fluktuace kalemie (blokátory RAAS přinášejí riziko hyperkalemie, thiazidy

naopak). U fixních kombinací přitom nedochází ke klinicky významnému ovlivnění bezpečnosti takového přípravku.

Hydrochlorothiazid a ovlivnění metabolismu

Jakkoliv je u HCTZ nezřídka akcentován metabolicky negativní účinek, výsledky realizovaných studií nepotvrzují zásadnější rozdíl ve srovnání s indapamidem.

Elliot et al uskutečnil 28denní dvojité zaslepenou randomizovanou kontrolovanou klinickou studii (Randomized Controlled Trial – RCT) s překřížením užívajícím placebo, indapamid (2,5 mg/den) či HCTZ (25 mg/den) u hypertoniků s urikemií > 8 mg/dl (n = 11). Pokles krevního tlaku u diuretik byl srovnatelný a signifikantní. Urikemie byla nejnižší při užívání placebo ($7,1 \pm 0,3$ mg/dl), u obou diuretik rostla, a sice na $8,3 \pm 0,2$ mg/dl u HCTZ ($p < 0,001$ vs placebo) a na $8,1 \pm 0,2$ mg/dl u indapamidu ($p < 0,005$ vs placebo) [1].

Elisaf et al porovnával metabolické účinky fixní kombinace perindopril + HCTZ (P/H) vs perindopril + indapamid (P/I) u 14 osob ve věku 37–62 let s esenciální hypertenzí – 4týdenní wash-out perioda, následně 4 týdny monoterapie: P (4 mg/den), I (2,5 mg/den) či H (25 mg/den), následně 4týdenní podávání P společně s diuretikem. Přidání diuretika bylo významně účinnější zejména u hypertoniků s nízkou hodnotou plazmatické aktivity

reninu. Kombinace P/H byla účinnější než P/I. Přidání každého z diuretik bylo prováděno malým, ale statisticky významným nárůstem glykémie nalačno i při oGTT se 75 g glukózy; inzulinémie zůstala nezměněna, při kombinaci P/H byl zaznamenán nárůst urikémie. Nebyly však zaznamenány rozdíly v sérové hladině elektrolytů ani v lipidogramu [2].

O rok později se Spence et al snažil ověřit tvrzení, že indapamid má příznivější bezpečnostní poměr než HCTZ. Obě látky byly porovnávány v 6měsíční dvojité zaslepené randomizované kontrolované klinické studii (HCTZ: 25 mg/den a indapamid: 2,5 mg/den) u osob s lehkou až středně těžkou hypertenzí (n = 44). Při srovnatelné antihypertenzní odezvě nebyl v žádném ze sledovaných parametrů zjištěn jakkoliv významný rozdíl s výjimkou vyšší hladiny triacylglycerolů u osob léčených indapamidem (p = 0,02). Studie dospěla k závěru, který cituji: „Claims that indapamide is superior to HCTZ appear unwarranted“ [3].

Podobně vyznívá i 16týdenní randomizovaná RCT s překřížením u diabetiků s hypertenzí léčených fosinopilem 20 mg/den v kombinaci s HCTZ 12,5 mg či indapamidem 2,5 mg. Hodnoty krevního tlaku se mezi oběma diuretiky v kombinaci s fosinopilem významně nelišily, stejně tak srovnatelný byl i lipidový profil či poměr albuminu a kreatininu v ranním vzorku moči (UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio). Kalemie byla nižší při léčbě indapamidem (I: $4,3 \pm 0,1$ mmol/l vs HCTZ $4,5 \pm 0,1$ mmol/l; p < 0,01) a signifikantně vyšší byla hladina glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v neprospěch indapamidu (I: $7,8 \pm 0,4$ %; H: $7,2 \pm 0,3$ %, p < 0,01) [4].

Nejnoveji se k problematice srovnání HCTZ s indapamidem a chlorthalidonem vyjadřuje metaanalýza 14 randomizovaných RCT čítající 883 nemocné, jež byla publikována v časopise Hypertension. Její autoři uvádějí nulový rozdíl mezi HCTZ a indapamidem ve vztahu k jejich potenciálu negativně ovlivnit metabolismus či sérovou hladinu kalia [5].

Hydrochlorothiazid vs chlorthalidon a indapamid ve vztahu k ovlivnění TK

Hydrochlorothiazid vs chlorthalidon

Chlorthalidon (CTD) i HCTZ byly do klinické praxe uvedeny již na přelomu 50. a 60. let 20. století a od té doby jsou obě látky celosvětově bohatě využívány, i když výrazně častěji užívaným je HCTZ. Dlouhodobě se táhnoucí polemika týkající se porovnání účinnostně-bezpečnostního profilu obou látek zatím nemá jasného vítěze, především pro nedostatek kvalitně provedených head-to-head srovnání. Byť ze studií dřívějších je patrný výraznější účinek chlorthalidonu, mimo jiné ve vztahu k výskytu infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) nebo levostranné komorové hypertrofie [6,7], v Dhallem publikované 5leté observační studii [8] na souboru téměř 30 000 hypertoniků tento účinek pozorován nebyl. Primárně sledovaný kompozitní ukazatel (úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, CMP nebo IM) se vyskytl s četností 3,2/100 osoboroků

(CTD) a 3,4/100 osoboroků (HCTZ) – adjustované HR: 0,93 (95% CI: 0,81–1,06). Navíc v případě chlorthalidonu je udáván vyšší výskyt hypokalemie (HR: 3,06; 95% CI: 2,04–4,58) a hyponatremie (HR: 1,68; 95% CI: 1,24–2,28), pro které museli být nemocní hospitalizováni [8].

Hydrochlorothiazid vs indapamid

Velmi obdobně vyznívá rovněž srovnání s indapamidem (americkým Úřadem pro potraviny a léčiva – US FDA je schválen roku 1983), u kterého je v literatuře navíc akcentován vazodilatační účinek daný stimulací tvorby vazodilatačně působícího prostaglandinu PGE_2 . Doprovodná vazodilatace je vysvětlována i vzestupem intracelulárního pH s následnou aktivací draslíkových kanálů aktivovaných kalcium, což vyvolá hyperpolarizaci hladkých svalových buněk stěny cévní a omezí influx kalcia. Napřič dosud publikovanými studiemi je však jeho účinek prakticky spíše srovnatelný s HCTZ, a to jak při jejich užívání v monoterapii, tak i v kombinaci s ostatními antihypertenzivy.

Monoterapie hypertenze

Kreeft et al ve dvojité zaslepené randomizované kontrolované klinické studii (RCT) s překřížením (n = 17) při pletyzmografickém měření krevního tlaku (TK) na předloktí pozoroval srovnatelný antihypertenzní účinek indapamidu (2,5 mg/den) i HCTZ (50 mg/den) [9].

O 4 roky později Plante et al v zaslepené RCT u seniorů (n = 47) při volbě stejných dávek pozoroval celkově lepší účinky indapamidu ve vztahu ke kontrole tlaku, kalemii i urikémii [10].

Z dalších prací však vyplývá spíše obdobná účinnost. Madkour et al při 2letém užívání konstatuje srovnatelný antihypertenzní účinek, přičemž indapamid je provázen zvýšením clearance kreatininu, HCTZ naopak jejím snížením [11].

Jiná 12týdenní dvojité zaslepená RCT porovnávající indapamid SR 1,5 mg oproti amlodipinu 5 mg a HCTZ 25 mg u seniorů s hypertenzí (n = 524) prokazuje srovnatelnou účinnost všech látek s průměrnými poklesy systolického TK/diastolického TK -22,7/-11,8 mm Hg, -22,2/-10,7 mm Hg a -19,4/-10,8 mm Hg. Indapamid byl poněkud účinnější než HCTZ u osob s izolovanou systolickou hypertenzí [12].

Konečně další 12týdenní studie porovnávající indapamid v retardované podobě (1,5 mg/den; n = 25) a HCTZ (25 mg/den; n = 25) uvádí opět srovnatelný antihypertenzní účinek [13].

Spíše pro zajímavost budiž zmíněno i porovnání obou látek podávaných spontánně hypertonickým potkanům po dobu 44 dnů. U obou diuretik byl znatelný pokles krevního tlaku, indapamid výrazněji zabraňoval proliferaci myocytů a HCTZ naopak oproti indapamidu zabraňoval hypertrofizaci medie malých koronárních tepen [14]. Obě látky v jiné studii in vitro dokonce omezovaly agregabilitu trombocytů [15] a působily antioxidačně [16].

Kombinovaná léčba hypertenze

Poulsen et al ve dvojité zaslepené RCT porovnával indapamid (2,5 mg/den) a HCTZ (25 mg/den) v kombinaci

s amiloridem (2,5 mg/den) u 13 hypertoniků. V případě indapamidu byl zaznamenán výraznější pokles kalemie; hyperurikemie byla v obou ramenech studie srovnatelně častá [17].

Luccioni et al provedl 3měsíční multicentrickou randomizovanou a dvojité zaslepenou klinickou studii porovnávající perindopril + indapamid (4 + 1,25 mg), kaptopril + HCTZ (50 + 25 mg) a enalapril + HCTZ (20 + 12,5 mg) u osob s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Hodnoty diastolického TK napříč jednotlivými skupinami poklesly v rozmezí 13,1–14,2 mm Hg, přičemž rozdíl mezi jednotlivými přístupy nebyl statisticky signifikantní. Srovnatelný byl dle autorů studie též bezpečnostní profil, především v kontextu ovlivnění kalemie [18].

Cremonesi et al v rámci 12týdenní multicentrické RCT porovnával fixní kombinaci delaprilu 30 mg + indapamid 2,5 mg (D/I) oproti fosinoprilu 20 mg + HCTZ 12,5 mg (F/H) u osob s lehkou až středně těžkou hypertenzí (n = 171). Počet osob příznivě reagujících na léčbu ve smyslu normalizace tlaku se mezi oběma skupinami významně nelišil a srovnatelný byl obecně i počet respondentů: D/I (87,4 % a 92 %) vs F/H (81 % a 86,9 %). Pokles krevního tlaku (systolického i diastolického) byl v obou ramenech studie srovnatelný a signifikantní oproti výchozí hodnotě (p < 0,01). Bezpečnostní profil byl rovněž srovnatelný s nulovým výskytem reflexní tachykardie [19]. Za velmi zásadní v daném ohledu lze označit metaanalýzu čtyř RCT srovnávajících D/I (n = 643) a inhibitory ACE + HCTZ (n = 629). U osob ve skupině D/I bylo častěji dosaženo normalizace krevního tlaku (p = 0,024) a byl i vyšší počet respondentů (p = 0,002). Nulový rozdíl byl však pozorován při srovnání absolutních hodnot systolického TK a diastolického TK v jednotlivých sledovaných intervalech. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný (10,4 % vs 9,9 %) [20].

Závěr

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou významnou skupinou látek využívaných v léčbě esenciální hypertenze. Ještě více než v monoterapii se s nimi setkáváme ve fixních kombinacích. Důvodem je jednak potenciace antihypertenzního účinku jiných látek (nejčastěji sartanů či inhibitorů ACE), jednak zlepšení bezpečnostního profilu (zejména ovlivnění kalemie). Jakkoliv je tato skupina diuretik nezářídka diskutována v kontextu vzájemně velmi odlišného bezpečnostního profilu (zejména ovlivnění metabolismu), nemají taková tvrzení v publikované odborné literatuře dostatečně relevantní oporu.

Literatura

1. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of the metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and indapamide. *J Clin Pharmacol* 1991; 31(8): 751–757.
2. Elisaf MS, Theodorou J, Pappas H et al. Effectiveness and metabolic effects of perindopril and diuretics combination in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13(11): 787–791.
3. Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7(1): 32–37.

4. Krum H, Skiba M, Gilbert RE. Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy. *Diabet Med* 2003; 20(9): 708–712.
5. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65(5): 1041–1046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>>.
6. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59(6): 1110–1117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106>>.
7. Kaplan NM. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: a tale of tortoises and a hare. *Hypertension* 2011; 58(6): 994–995. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183525>>.
8. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158(6): 447–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004>>.
9. Kreft JH, Langlois S, Ogilvie RI. Comparative trial of indapamide and hydrochlorothiazide in essential hypertension, with forearm plethysmography. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(4): 622–626.
10. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988; 84(1B): 98–103.
11. Madkour H, Gadallah M, Riveline B et al. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am J Nephrol* 1995; 15(3): 251–255.
12. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19(2): 343–350.
13. Semenkin AA, Zhivilova LA, Golevtsova ZS et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologija* 2006; 46(5): 35–39.
14. Contard F, Glukhova M, Sabri A et al. Comparative effects of indapamide and hydrochlorothiazide on cardiac hypertrophy and vascular smooth-muscle phenotype in the stroke-prone, spontaneously hypertensive rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl 6): S29–S34.
15. Rendu F, Bachelot C, Molle D et al. Indapamide inhibits human platelet aggregation in vitro: comparison with hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl 6): S57–S63.
16. Vergely C, Walker MK, Zeller M et al. Antioxidant properties of indapamide, 5-OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance. *Mol Cell Biochem* 1998; 178(1–2): 151–155.
17. Poulsen L, Friberg M, Noer I et al. Comparison of indapamide and hydrochlorothiazide plus amiloride as a third drug in the treatment of arterial hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989; 3(2): 141–144.
18. Luccioni R, Sever PS, Di PT et al. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(12 Pt 2): 1847–1851.
19. Cremonesi G, Cavalieri L, Cikes I et al. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. *Adv Ther* 2002; 19(3): 129–137.
20. Circelli M, Nicolini G, Egan CG et al. Efficacy and safety of delapril/indapamide compared to different ACE-inhibitor/hydrochlorothiazide combinations: a meta-analysis. *Int J Gen Med* 2012; 5: 725–734. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S35220>>.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze
www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 30. 12. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018