

Chlortalidon vs. hydrochlorothiazid a renální výsledky u pacientů s hypertenzí: sekundární analýza randomizované klinické studie

Ishani A, Hau C, Raju S, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide and Kidney Outcomes in Patients With Hypertension: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open 2024;7(12):e2449576.

KLÍČOVÁ SLOVA: Diuretic Comparison Project - hydrochlorothiazid - hypertenze - chlortalidon - chronické onemocnění ledvin

Článek uvádí data z prespecifikované sekundární analýzy randomizované studie Projekt porovnání diuretik (Diuretic Comparison Project – DCP). Hlavní studie probíhala v období mezi červnem 2016 a červnem 2022 a výsledky byly již dříve publikovány.¹ Šlo o multicentrickou studii v populaci systému Veteran Affairs. Zařazovacími kritérii byly věk 65 let a více, diagnóza hypertenze, poslední systolický tlak 120 mm Hg a více a aktivní užívání hydrochlorothiazidu 25 mg nebo 50 mg. Jakákoliv hodnota glomerulární filtrace nebyla vylučovacím kritériem. Spolupracující lékaři měli screenovací systém přímo ve své databázi. Pacienti tak byli vyhledáni elektronicky a poté jim bylo rozesláno pozvání do studie. Informovaný souhlas byl sdělen telefonicky. Studijní sestry následně zkontrolovaly, zda pacient odpovídá zařazovacím a vylučovacím kritériím.

Pacienti byli poté randomizováni k pokračování medikace hydrochlorothiazidem nebo ke změně na chlortalidon ve farmakologicky podobné dávce (poloviční oproti původní dávce hydrochlorothiazidu). Studie byla nezaslepená a léky byly standardně vydávány lékárnou a nebyly označeny jako studijní medikace. Užívání léků bylo hodnoceno podle záznamů lékárny, za ukončení bylo považováno déle než 90 dnů bez léku. Jinak veškerá další medikace a péče probíhaly jako obvykle a nebyly organizovány speciální studijní návštěvy.

Pro komentovanou prespecifikovanou analýzu byla původní studie prodloužena o 1,5 roku do prosince 2023. Zařazení byli původně randomizovaní pacienti, kteří měli k dispozici úvodní hodnotu kreatininu a alespoň jednu další hodnotu.

Složený primární výsledný ukazatel zahrnoval zdvojnásobení koncentrace kreatininu, terminální odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m² nebo zahájení dialýzy. Exploratorními výslednými parametry byly 1) alternativní výsledný parametr složený ze 40% poklesu eGFR, terminální eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo zahájení dialýzy, 2) incidence nového chronického onemocnění ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) u těch, kteří předtím neměli chronické onemocnění ledvin (CKD), a 3) roční změna eGFR. Dále se hodnotila incidence hypokalemie a hospitalizace pro akutní renální selhání.

Data z lékáren byla také použita ke sledování preskripce inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátorů angiotenzinových receptorů, spironolaktanu, eplerenonu, kličkových diuretik, gliflozinů a suplementů draslíku.

Statistické analýzy byly provedeny na podkladě metody „intention-to-treat“ za pomoci standardních statistických testů. Výsledky jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), medián (interkvartilové rozmezí), případně jako absolutní číslo (procenta).

Výsledek: 12 265 pacientů bylo randomizováno, 6 118 k chlortalidonu a 6 147 k hydrochlorothiazidu. Počáteční medián věku činil 71 (69–75) let, 96,8 % byli muži a 3,2 % ženy, 77,6 % běloši; eGFR dosahovala 71,2 (59,0–85,0) ml/min/1,73 m², medián systolického tlaku (STK) byl 139 (131–152) mm Hg, CKD mělo 3 227 (26,3 %) pacientů. Základní demografické a zdravotní charakteristiky se mezi skupinami nelišily, téměř 50 % randomizovaných mělo diabetes, 8 % anamnézu kardiálního selhání.

Primární výsledný parametr se nelišil mezi skupinami: 369 ze 6 118 (6,0 %) pacientů vs. 396 ze 6 147 (6,4 %) pacientů (poměr rizik [HR] 0,94; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,81–1,08; $p = 0,37$). Byl však významně nižší ve skupině s chlortalidonem u pacientů mladších než 72 let (HR 0,84, CI 0,70–0,99, $p = 0,03$). Složený exploratorní výsledný parametr se nelišil ani mezi skupinami: 778 (12,7 %) pacientů ve skupině s chlortalidonem vs. 818 (13,3 %) pacientů ve skupině s hydrochlorothiazidem (HR 0,96; 95% CI 0,87–1,06; $p = 0,39$). U pacientů bez CKD na začátku se CKD nově rozvinula v 1 900 z 9 038 (21,0 %) případů a nelišila se mezi skupinami (961 z 4 520 [21,3 %] pacientů ve skupině s chlortalidonem vs. 939 z 4 518 [20,8 %] pacientů ve skupině s hydrochlorothiazidem; $p = 0,59$). Celková průměrná změna eGFR činila $-1,0$ ml/min/1,73 m²/rok bez rozdílu mezi skupinami ($-1,0 \pm 79$ v ml/min/1,73 m²/rok ve skupině s chlortalidonem vs. $-1,1 \pm 8,9$ ml/min/1,73 m²/rok ve skupině s hydrochlorothiazidem; $p = 0,18$).

Hospitalizace pro akutní poškození ledvin (AKI) se nelišily mezi skupinami. Incidence hypokalemie ($< 3,1$ mmol/l) byla častější u pacientů s chlortalidonem – 400 (6,5 %) výskytů – oproti 293 (4,8 %) výskytům u pacientů s hydrochlorothiazidem; $p < 0,001$. Častější byly u pacientů s chlortalidonem hospitalizace pro hypokalemii, ale rozdíl

nebyl statisticky významný. Významný rozdíl byl nalezen pouze u pacientů bez CKD (161 [3,6 %] pacientů u chlortalidonu, 123 [2,7 %] pacientů u hydrochlorothiazidu, $p = 0,03$).

Silnou stránkou studie byla podle autorů její randomizace. Síla studie nebyla dopředu počítána, ale autoři soudí, že šířka intervalu spolehlivosti podporuje názor, že studie byla dostatečně silná. Neexistovala žádná vylučovací kritéria ohledně renální funkce, ale většina pacientů neměla CKD. Pragmatické uspořádání studie dovolilo zahrnout i pacienty v zemědělských oblastech. Data pocházela z relativně dlouhé doby sledování. Vzhledem k uspořádání studie data pravděpodobně dobře odrážejí výsledky v reálném užívání.

Nedostatky studie spočívají podle autorů v tom, že zařadila jen pacienty již delší dobu užívající hydrochlorothiazid. Randomizace k chlortalidonu vedla ke změně dosud užívaného léku a následně více k návratům zpátky k hydrochlorothiazidu než k opačné výměně léků. Neuskutečnily se žádné odběry podle protokolu. Zahájení dialýzy bylo hodnoceno na základě požadavků na financování, což má vysokou specificitu, ale nízkou senzitivitu. Další limitací je to, že 95 % pacientů užívalo nižší dávku hydrochlorothiazidu nebo chlortalidonu, takže účinky vyšší dávky by mohly být jiné z hlediska účinku i z hlediska počtu nežádoucích příhod.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Indapamid a hydrochlorothiazid jsou obě thiazidová diuretika, ale v některých parametrech se zásadně liší. Podle souhrnu údajů o přípravku (SPC) se hydrochlorothiazid v organismu nemetabolizuje a v nezměněné formě se vylučuje močí. Jeho poločas je 6–15 hodin. Podle SPC je kontraindikováno podávání u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73 m². Chlortalidon se v plazmě váže na bílkoviny a proniká do erytrocytů, kde je koncentrace 50–80krát vyšší než v plazmě. Jeho poločas je velmi dlouhý – 40–50 hodin, může dosahovat až 98 hodin. Přestože působí na stejném místě nefronu jako ostatní thiazidová diuretika, je doporučeno nepodávat ho až při glomerulární filtraci < 10 ml/min/1,73 m². U nás je chlortalidon dostupný pouze jako Amicloton v kombinaci s amiloridem nebo Tenoretic v kombinaci s betablokátozem, což omezuje jeho využití, a to zejména u pacientů s tendencí k hyperkalemii.

Komentovaný článek se nezmiňuje o tom, že by se léky vysazovaly při poklesu glomerulární filtrace, přestože někteří pacienti se dopracovali až k náhradě funkce ledvin. Už v době randomizace ale mělo celkem 283 pacientů CKD 4, proto by hydrochlorothiazid už neměli užívat, natož pokračovat v jeho užívání.

Studie se také zaměřila jen na úmrtí z příčin jiných, než je malignita. Vzhledem k tomu, že užívání hydrochlorothiazidu je asociováno s vyšším rizikem nemelanomových kožních nádorů,

bylo by asi vhodné se na tuto informaci zaměřit a komentovat ji, i když nelze předpokládat, že by počet případů měl statistickou sílu. Medián užívání hydrochlorothiazidu byl devět let před zahájením studie, takže po dobu sledování po randomizaci, která byla podstatně kratší, by se dal těžko prokázat signifikantní rozdíl.

Za další slabou stránku považují fakt, že jako hypokalemie byla určena až hodnota nižší než 3,1 mmol/l kalia. Alespoň podle našich laboratorních metod je to jistě hodně pod dolní hranici normy. Poměr rizik by tak mohl být jiný, pokud by se hodnotily i mírnější stupně hypokalemie.

Studie zahrnula pouze 3,2 % (celkem 389) žen, pro jakékoli analýzy v této skupině tedy nemá statistickou sílu. Studie s opačným poměrem pohlaví by nepochybně neprošla, pokud by se nejednalo o gynekologické nebo hormonální problémy. Samozřejmě je to dáno dostupnou populací, systém Veteran affairs se zaměřuje na vojenské veterány, kde více žen zastoupeno nebude, alespoň dokud nebude „veterány“ současná generace – v dnešní americké armádě je více než 17 % žen.² Za naprostý lapsus autorů ovšem považují to, že tento fakt vůbec nezmiňují ve slabých stránkách své práce.

Původní studie DCP neprokázala signifikantní rozdíl mezi hydrochlorothiazidem a chlortalidonem. Kromě původní publikace byly zveřejněny také výsledky prespecifikované analýzy u pacientů s anamnézou předchozího infarktu nebo cévní

mozkové příhody, kde chlortalidon zlepšil primární výsledný parametr složený z cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, urgentní koronární revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris, hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z nemaligní příčiny.³ Výsledky tedy nejsou jednoznačně pro chlortalidon nebo hydrochlorothiazid nebo proti chlortalidonu nebo hydrochlorothiazidu, ale u některých skupin pacientů může být chlortalidon možná poněkud vhodnější, zejména pokud se bude pečlivě kontrolovat koncentrace draslíku.

Další podobné studie nejspíše nebudou uspořádány, protože se nepodařilo prokázat, že by jedna ze zkoumaných substancí byla lepší než druhá. Zajímavé je, že se podobně velké studie s přímým porovnáním nedají dohledat pro indapamid, přestože je hojně využíván. Volba diuretika u pacientů až do stadia CKD 3b je tedy na zvažení ošetřujícího lékaře a dle prezentované práce jsou z renálního hlediska oba léky rovnocenné. Je ovšem třeba dávat pozor na riziko hypokalemie, zejména u chlortalidonu.

LITERATURA

1. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022;387:2401–2410.
2. Department of Defense Releases Annual Demographics Report – Upward Trend in Number of Women Serving Continues. Online. Dostupné z: [https://www.defense.gov/News/Releases/Release/artic-](https://www.defense.gov/News/Releases/Release/article/3246268/department-of-defense-releases-annual-demographics-report-upward-trend-in-number/)
3. Ishani A, Hau C, Cushman WC, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension Treatment After Myocardial Infarction or Stroke: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2411081.