

Renässans för klortalidon

Sverige bör följa det amerikanska exemplet att utnämna klortalidon till förstahandspreparat vid nyupptäckt hypertoni och att vid pågående tiazidterapi överväga ett byte till klortalidon.

Klortalidon introducerades 1957 i Sverige under handelsnamnet Hygroton, och kom att användas som ett effektivt vätskedrivande och blodtryckssänkande läkemedel i flera decennier. Klortalidon är inte en tiazid men steriskt snarlikt och binder sig sannolikt till samma receptor i distala njurtubuli. Följden blir en ökad exkretion av natriumjoner och vatten, och en mjukt insättande och långvarig blodtryckssänkning.

De främsta biverkningarna är kaliumjonförluster och gikt, vilket bidrog till att läkemedlet successivt drogs in i Sverige (100 mg 1986, 50 mg 1995 och 25 mg 1997). Medlet drogs också in i många andra europeiska länder, men USA gick mot strömmen. Det visade sig vara klokt, eftersom klortalidon ger en effektivare blodtryckssänkning samt effektivare skydd mot hjärt-kärlsjukdom än tiazider och flera andra hypertenimedel.

En orsak till att klortalidon kom i vanrykte var att alltför höga doser användes (50–100 mg/dag). Dos-effektkurvan för såväl klortalidon som tiazider är flackare än dos-biverkningskurvan, vilket ledde till insikten att använda lägre doser. 12,5–25 mg klortalidon räcker vanligen för fullgod ef-

fekt. Klortalidon har mer varaktig effekt än tiaziderna, tack vare sin längre halveringstid i plasma. Halveringstiden för klortalidon är cirka 50 tim, för hydroklortiazid (Esidrex) cirka 10 tim och för bendroflumetiazid (Centyl, Salures) cirka 3 tim [1].

En jämförelse (8 veckor) mellan klortalidon (12,5–25 mg) och hydroklortiazid (25–50 mg) visade att de farmakinetiska skillnaderna kan ha stor betydelse för blodtryckssänkningen under dygnet. Medan blodtryckssänkningen inte skiljde sig signifikant under dagtid var den nattliga systoliska blodtryckssänkningen 7 mm Hg större med klortalidon. Någon liknande jämförelse mellan klortalidon och bendroflumetiazid finns inte, men då bendroflumetiazids halveringstid är ännu kortare än hydroklortiazids är det sannolikt att dess blodtryckssänkande effekt är svagare och kortvarigare än klortalidons.

Klortalidon har visat stor patientnytta. SHEP-studien (Systolic hypertension in elderly program), som följer mer än 4 000 äldre patienter med systolisk hypertoni, visade att klortalidonbehandling gav minskad risk för såväl stroke som för hjärtinfarkt och hjärtsvikt jämfört med placebo, och vid långtidsuppföljning även lägre risk för kardiovaskulär död [2, 3]. I MRFIT (Multiple risk factor intervention trial) följdes över 6 000 hypertenipatienter. Den visade att behandling med klortalidon var förenad med lägre risk för hjärt-kärlhändelser och mindre vänsterkammarrörstoring än behandling med hydroklortiazid [4, 5], medan TOMHS (Treatment of mild hypertension study), som följt 800 patienter med mild hypertoni, visade att klortalidon reducerade risken för vänsterkammarrhypertrofi mer än ACE-hämmare (enalapril) [6]. ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial),

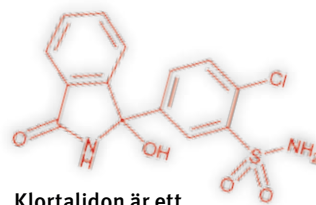
med över 33 000 högriskpatienter med hypertoni, visade att klortalidon minskade risken för både stroke och hjärtsvikt mer än ACE-hämmare (lisinopril), och risken för hjärtsvikt mer än kalciumblockerare (amlodipin). Sannolikt kan dessa fynd i viss mån förklaras av en mer effektiv blodtryckskontroll hos patienter som behandlades med klortalidon [7].

Det har ofta anförts att klortalidon och tiazider, som kan höja nivån av fasteglukos, skulle öka risken för diabetes och dess komplikationer, och att de därför är mindre lämpade som hypertenibehandling hos patienter med diabetes eller hög risk därför. Sett ur patientens perspektiv torde dock klortalidons välbevisade skyddseffekt mot hjärtskärlsjukdom och förtida död väga avsevärt tyngre än en marginell, asymtomatisk och kliniskt irrelevant ökning av fasteglukosnivån (~0,1–0,2 mmol/l), oavsett om den ligger inom normalområdet eller om den leder till att fasteplasmaglukosvärdet 7,0 mmol/l överskrider. Faktum är att klortalidons fördelar ter sig särskilt uttalade just hos patienter med hög kardiometabol risk.

En långtidsuppföljning av SHEP-studien visar att klortalidonbehandling av hypertenipatienter med diabetes reducerade såväl kardiovaskulär som total mortalitet. De placebobehandlade patienter som utvecklade diabetes under uppföljningen hade en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död men någon sådan ökning förekom inte hos de som utvecklade diabetes i klortalidongruppen [3].

Det förefaller sålunda som om klortalidonbehandling är särskilt effektiv för att förebygga både kardiovaskulär sjukdom och död hos hypertenipatienter med diabetes eller hög risk för diabetes.

Vi tog för några år sedan initiativ till att återfå klortali-



Klortalidon är ett högeffektivt, långverkande antihypertensivum som nu åter är tillgängligt i Sverige.

don som ett godkänt läkemedel i Sverige och kontaktade representanter för Orifice Medical AB, som nyligen fått acceptans hos Läkemedelsverket för svensk marknadsföring av klortalidon under handelsnamnet Hygropax.

På grundval av det som angetts ovan förefaller det väl motiverat att följa det amerikanska exemplet att utnämna klortalidon till förstahandspreparat vid nyupptäckt hypertoni och att vid pågående tiazidterapi överväga ett byte till klortalidon, vilket kan ge stora möjligheter att effektivisera hypertenibehandlingen och minska risken för hjärt-kärlsjukdom och död.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Beermann B. Aspects on pharmacokinetics of some diuretics. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;54 Suppl 1:17-29.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
3. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):29-35.
4. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57(4):689-94.
5. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Jr, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension*. 2011;58(6):1001-7.

LÄS MER Fullständig referenslista finns på Läkartidningen.se



ARNE MELANDER
professor emeritus, f d överläkare i klinisk farmakologi, f d chef för Stiftelsen Nepi (Nätverk för läkemedelsepidemiologi)



OLLE MELANDER
professor, överläkare i internmedicin; båda Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Malmö
olle.melander@med.lu.se