

Klasszikus vérnyomáscsökkentők: diuretikumok

Nagy Viktor László dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A diuretikumok a vérnyomáscsökkentő kezelés alapvető gyógyszerei. Kedvezően csökkentik a vérnyomást és a cardiovascularis eseményeket. A tiazidok és tiazidanalógok dózisának növelése nem eredményez további erőteljes vérnyomáscsökkentést és cardiovascularis morbiditás- és mortalitáscsökkentést. A dózisznövelés azonban a mellékhatásokat egyértelműen megemeli. Emiatt a legkisebb hatékony dózis adását kell előtérbe helyezni, valamint a fix kombinációs kezelést. Hypertóniában alkalmazásuk különösen kedvező eredményhez vezet időskorban, izolált szisztolés hipertóniában, szívelégtelenségben, korábban elszenvedett szélütésben és fekete bőrű populációban. Kacsdiuretikumok adása vérnyomáscsökkentőként csak beszűkült vesefunkció esetén jöhet szóba. Az aldoszteronantagonisták adása pedig szívelégtelenségben és pitvarfibrilláció prevenciójára különösen előnyös lehet, valamint kombinációs kezelés során csökkentik a hypokalaemia veszélyét. A hipertóniában alkalmazott diuretikus, valamint thiaziddal való kombinációs kezelés ezért manapság a reneszánszát éli. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(11), 403–408.

Kulcsszavak: hypertonia, gyógyszeres kezelés, tiazid, tiazidanalóg, kacsdiuretikum, mineralokortikoidreceptor-antagonista

Classical antihypertensive drugs: diuretics

The diuretics are essential medicaments of antihypertensive therapy. They reduce blood pressure and cardiovascular events optimally. With increasing doses of thiazides and thiazide analogs do not come further powerful effect of reducing blood pressure or cardiovascular mortality and morbidity, but clearly elevate the side effects. Because of it, the minimum effective dose level and the fixed-dose combination therapy should be preferred. The use these drugs leads to especially positive outcome in elder patients, isolated systolic hypertension, heart failure, after stroke and in black population. Loop diuretics as antihypertensive therapy can be used only by renal impairment. The use of aldosterone antagonists can have a good effect not only on heart failure but also on prevention of atrial fibrillation. Furthermore, using it in a combination therapy with thiazides, it reduces the risk of hypokalemia. Therefore, the diuretic treatment in hypertension is flourishing again.

Keywords: hypertension, drug treatment, thiazid, thiazid analog, loop diuretic, mineralocorticoid receptor antagonist

Nagy, V. L. [Classical antihypertensive drugs: diuretics]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(11), 403–408.

(Beérkezett: 2017. január 11.; elfogadva: 2017. január 26.)

Rövidítések

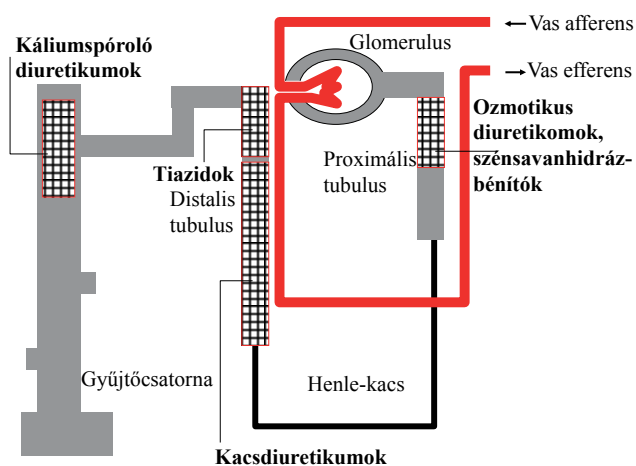
ABPM = (ambulatory blood pressure monitoring) ambuláns vérnyomás-monitorozás; ACE-i = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; BBL = béta-receptor-blokkoló; CaA = kalciumantagonista; DBP = diasztolés vérnyomás; HCTZ = hydrochlorotiazid; Hgmm = higanymilliméter; HYVET = Hypertension in the Very Elderly Trial; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PATHWAY = Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy; SBP = szisztolés vérnyomás

Hajdan volt híres ókori s középkori személyiségek porhüvelyében sokszor azonosítanak különféle mérgeket (arzént, higanyt, ólmot), s máris ott a detektívtörténet alapja, ezt az uralkodót, azt a művészt bizony meggyilkolta környezete. Pedig ha a középkor – s olykor napjaink – orvostudományára gondolunk, talán csupán gyógyszer szert kapott a szerencsétlen, mennél híresebb volt, esetleg annál többet. Higanyvegyületeket húgyhajtásra természetesen már Paracelsus is használt, de modern

gyógyszerként a higanyos vízajtókat az 1920–30-as évektől, a tiazidokat pedig az 1950-es évek végétől alkalmazzák az orvosok. Bár a diuretikumok számos kórkép kezelésére alkalmasak, jelen rövid összefoglalóban elsősorban a tiazidok és tiazidanalógok vérnyomáscsökkenésben betöltött szerepéről lesz szó.

Felosztás

Higanyos diuretikumokat már nem használunk, az ozmotikus diuretikumok és a szénsavanhidráz-bénítók igen szűk indikációs területébe pedig nem tartozik bele a hypertonia. Az enyhe diuretikumok közül sajnos már csak hármat forgalmaznak Magyarországon, a hydrochlorotiazidot (HCTZ) és két tiazidanalógot: a clopamidot és az indapamidot. A chlorthalidont pár éve teljesen érthetetlen okból kivonták a forgalomból. Két nagy hatású diuretikum áll rendelkezésre: furosemid, etachrinsav. A káliumpórolók között találunk két mineralokortikoidreceptor-antagonistát (spironolacton, eplerenon) és az amiloridot (kombinációs készítmény formájában, amely ismét csak érthetetlenül, nagy dózisu HCTZ-t és kis dózisu amiloridot tartalmaz). A szintén káliumpóroló triamterent nem forgalmazzák hazánkban. Az egyes csoportok hatásának helyét a nephronban az 1. ábra tartalmazza [1].



1. ábra

A diuretikumok hatásának helye a nephronban. A Henle-kacs felszálló vastag szegmensében, a $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ kotranszporter segítségével reabszorbeálódik a Na^+ , ez a kacsdiuretikumok hatásterülete. A distalis kanyarulat csatornában a tiazidokkal gátolható Na^+/Cl^- kotranszporterrel történik a Na^+ -reabszorpció. Végül a gyűjtőcsatornában a Na^+ -csatornákon folyik a Na^+ -visszaszívás, amely pedig a káliumpóroló diuretikumokkal gátolódik [1]

Hatásmechanizmus

Az eltérő csoportok eltérő hatásmechanizmussal bírnak, de a húgyhajtás elvileg nagyon egyszerűen magyarázható: a nephron különböző szakaszainak funkcióját gátolják úgy, hogy ennek eredményeként erőteljesen megnő a vizelet mennyisége.

- A tiazidok és tiazidanalógok a distalis tubulus Henle-kacsához közeli kezdeti szakaszán (ahol a filtrált nátrium csupán 3–5%-a ürül), gátolják a Na^+/Cl^- kotranszportert, ezért a nátrium, klór, víz kiválasztása fokozódik. A diuretikus hatás csökkenti a plazmavolument, ezért növeli a plazmarenin-aktivitást és növeli az aldoszteron elválasztását, ami következőképpen emeli a vizelettel történő kálium- és bikarbonát-kiválasztást és csökkenti a szérumkáliumszintet. Mindhárom forgalmazott diuretikum tartalmaz szulfonamidcsoporthoz, emiatt igen gyenge karboanhidráz-bénító hatás is felismerhető, jelentős mértékű vizelet-pH-változás nélkül. Kismértékben megnő a magnéziumkiválasztás, viszont fokozódik a kalciumreabszorpció. A vérnyomás- és elektrolitváltozások nagysága dózistól és hatóanyagától függ [1].
- A kacsdiuretikumok a Henle-kacs felszálló vastag szegmentumában gátolják a $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ kotranszportert. Emiatt a nátrium- és kloridionok reabszorpciójának gátlásával alacsony glomerulusfiltráció esetén (például krónikus veseelégtelenségben) is rendkívül hatékonyan növeli meg a vizelet mennyiségét. Erőteljesen gátolja a kálium reabszorpcióját, és fokozza a kalcium és a magnézium kiválasztását is [1].
- A spironolacton és a nagyobb szelektivitással rendelkező eplerenon a vese distalis tubulusaiban a mineralokortikoidreceptorokon gátolja az aldoszteron hatását, emiatt megnő a vizelet nátrium- és kloridkoncentrációja, a káliumkiválasztás és a vizeletbe történő H^+ -kiválasztás pedig gátolódik [1].
- Az amilorid a distalis tubulusok és gyűjtőcsatornák epithelialis nátriumcsatornáinak direkt bénításával meggátolja a kálium és a hidrogén szekrécióját, és növeli a vizelet nátrium-, klorid-, bikarbonátkoncentrációját és a vízkiválasztást [1].

A vízajtók vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusa részben a húgyhajtó hatással megmagyarázható, hiszen a natriuresis és a diuresis fokozásával csökken az intravasalis és extracelluláris folyadéktérfogat. Feltételezhető, hogy eközben mérséklődik az arteriolák falának oedémája és nátriumtartalma. Végül négy-nyolc hét elteltével csökken a teljes vasculáris rezisztencia, és eközben normalizálódik a verővolumen. A vízajtók vérnyomáscsökkentő mechanizmusában tehát két komponens észlelhető, kezdetben a nátrium- és vízűrités dominál, majd később változatlanul alacsonyabb extracelluláris folyadéktérfogat és normalizálódó tendenciájú plazmavolumen mellett csökken a teljes vasculáris rezisztencia. A gyógyszercsoport emellett változó mértékben cardiovascularis remodellinggátló, endothelfunkciót javító, oxidatív stresszt csökkentő hatást is kifejt [2–6].

A húgyhajtás okozta hypovolaemia ellenregulációs mechanizmusokat provokál [1, 3, 7]:

- a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódását (vasoconstrictio, nátriumretenció) és
- a sympathoadrenerg rendszer aktiválódását (tachycardia).

1. táblázat | Egyes vízajtók farmakokinetikai adatai. A nagy tanulmányok alapján a viszonylag rövidebb hatástartamú HCTZ lassú kioldódású formáit elegendő naponta egyszer adni [8]

	HCTZ	Indapamid (elnyújtott kioldódás)	Furosemid	Spironolacton (canrenon)
Felszívódás	Teljes	Teljes	60–70%	73%
Csúcskoncentráció	4–6 h	12 h	Kb. 1 h	1–2 h (3 h)
Plazmafélvezési idő	10–12 h	14–24 h	2 h	1–2 h (18–23 h)
Metabolizmus	Nincs	Máj, kb. 5% nem	Máj 10%	Máj/vese
Ürülés	Vizelet	Széklet kb. 22%, vizelet kb. 70%	Elsősorban vizelet, kevésbé széklet	Széklet 35–41%, vizelet 47–57%

2. táblázat | Különböző dózisu tiazidok és tiazidanalógok szisztolés vérnyomást csökkentő hatása a placebohoz képest [9, 10]

Diuretikum	Dózis	Szisztolés vérnyomáscsökkenés a placebohoz képest
Hydrochlorotiazid	6,25 mg	3,08 Hgmm
	12,5 mg	6,42 Hgmm
	25 mg	11,13 Hgmm
	50 mg	10,6 Hgmm
	100 mg	10,3 Hgmm
Chlorthalidon	12,5 mg	10,61 Hgmm
	25 mg	13,85 Hgmm
	50 mg	16,01 Hgmm
	75 mg	14,1 Hgmm
Indapamid	1,25 mg SR	6,5 Hgmm
	1,5 mg SR	6,91 Hgmm
	2,5 mg	6,87 Hgmm

Az ellenreguláció kissé mérsékli a vérnyomás csökkenését, ugyanakkor felismerésével könnyedén értelmezhetővé válik egy renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló szerrel vagy béta-receptor-blokkolóval történő kombinációs kezelés a mindennapi gyakorlatban észlelt nagyon kedvező hatása.

A főbb diuretikumok farmakokinetikai tulajdonságait tartalmazza az *1. táblázat* [8].

Vérnyomáscsökkentés nagysága a tanulmányok alapján

Számos tanulmányban vizsgálták a tiazidok és tiazidanalógok vérnyomáscsökkentő hatását. A végeredmény szempontjából a cardiovascularis eseményeket feldolgozó tanulmányok érdekes módon alig vehetők figyelembe, mert dóziszváltoztatásra nyílt bennük lehetőség. A randomizált tanulmányokban a placebokezeléshez képest a fix tiazid- és tiazidanalóg-dózisok mellett elért szisztolésvérnyomás-csökkenéseket (aktív mínusz placebokezelés) tartalmazza a *2. táblázat* [9, 10]. Az eredmények azt sugallják, hogy a nagyobb dózistartományok-

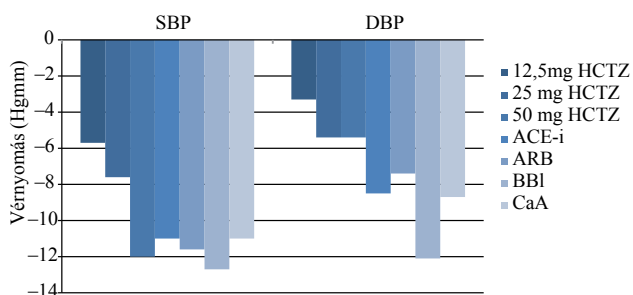
ban nem nő tovább egyik diuretikum vérnyomáscsökkentő ereje sem, tehát a dózis-hatás görbe ellapul, viszont a dózis-mellékhatás görbe erőteljesen megemelkedik. Ezért a kezelés során sosem a tolerált maximális, hanem a már elegendően hatékony minimális dózis elérése a cél.

Mindenképpen ki kell térni a HYVET tanulmány eredményeire, hiszen a placebohoz képest az indapamid átlagosan 15/6 Hgmm-rel alacsonyabb vérnyomást eredményezett. A tanulmány során azonban, a vizsgálatot végzők döntése alapján, további vérnyomáscsökkentés érdekében perindoprillal lehetett bővíteni a kezelést, ezért a jelentős mértékű vérnyomáskülönbséget a *2. táblázat* összeállításakor nem lehetett figyelembe venni [11].

Egy kutatásban összehasonlították kétféle diuretikum vérnyomáscsökkentő hatékonyságát, és az indapamid a HCTZ-nél 5,1 Hgmm-rel nagyobb szisztolésvérnyomás-csökkentést eredményezett (813 beteg, 11 tanulmány, időtartam 2–26 hét, átlagosan 10,5 hét, dózis-egyezés: 4, relatív nagyobb HCTZ-dózis: 5, relatív nagyobb indapamiddózis: 2 tanulmány, $p = 0,004$). A vizsgált vérparaméterek változásában (kálium, nátrium, kreatinin, cukor, koleszterin, húgysav) a két kezelési csoport között nem találtak szignifikáns különbséget. A chlorthalidon 3,6 Hgmm-rel erősebben csökkentette a szisztolés vérnyomást, mint a HCTZ (3 tanulmány, 70 beteg, minden esetben dózisegyezés, $p = 0,052$) [12].

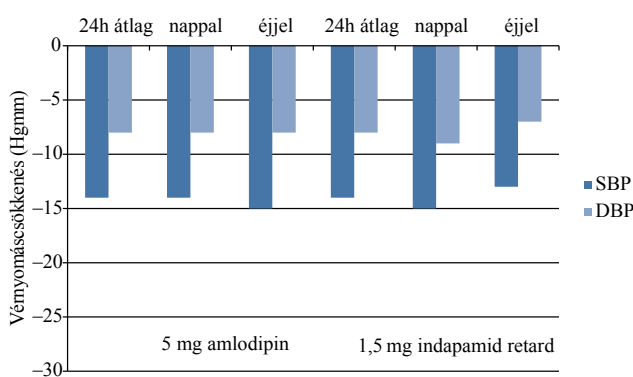
A korai vizsgálatok a clopamid oedema- és vérnyomáscsökkentő hatását tárták fel. Egy kis tanulmányban 19 beteg vérnyomását 169/91 Hgmm-ről 157/88 Hgmm-re csökkentette a clopamid (5 napig 20, majd 25 napig 10 mg szedése mellett) [13].

A gyógyszerválasztásban fontos szempont az egyenletes, 24 órára kiterjedő vérnyomáscsökkentés biztosítása. Egy kutatásba olyan tanulmányokat választottak be, amelyek ABPM során hasonlították össze a különböző dózisu HCTZ hatását más vérnyomáscsökkentőkkel (19 tanulmány 12,5–25 mg HCTZ, 5 tanulmány 50 mg HCTZ, kontroll: konvencionális dózisu ACE-gátlók, ARB-k, BBL-k, CaA-k). A *2. ábra* tartalmazza azt, hogy a nagy dózisu HCTZ és a többi szer vérnyomáscsökkentő hatása egymástól nem tért el, de szignifikáns mértékben kisebb volt a 12,5 mg és a 25 mg HCTZ hatása [14].



2. ábra Különböző dózisu HCTZ- és ACE-gátló, ARB-, BBL-, CaA-kezelés eredményezte – ABPM-mel regisztrált – vérnyomáscsökkenés [14]

ACE-i = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; BBL = béta-receptor-blokkoló; CaA = kalciumantagonista; DBP = diasztolés vérnyomás; SBP = szisztolés vérnyomás



3. ábra Egy hónapig tartó amlodipin- és indapamid retard monoterápia mellett elért átlagos vérnyomáscsökkenés ABPM-vizsgálat szerint [15]

DBP = diasztolés vérnyomás; SBP = szisztolés vérnyomás

Egy tanulmányban a tiazidanalóg 1 × 1,5 mg indapamid retard és a CaA 1 × 5 mg amlodipin vérnyomáscsökkentő hatását vizsgálták meg és elvégezték az ABPM-et is. A két hatóanyag 24 órás, nappali és éjszakai vérnyomáscsökkentő hatása nem tért el egymástól szignifikáns mértékben, és mindkét kezelés során megmaradt a vérnyomás dipper diurnális ritmusa is, ahogyan azt a 3. ábra bemutatja [15].

Tiazidok és tiazidanalógok hatása a cardiovascularis eseményekre

A brit NICE-ajánlásban szigorú beválasztási kritériumok szerint 12 valóban minőségi vizsgálatot elemeztek. A korai (1960-as évek elején elkezdett) tanulmányokban nagy dózisu tiazidok és tiazidanalógok szerepeltek (7 tanulmány, 19 933 beteg, átlagéletkor 51 év, 53% férfi, követési idő átlagosan négy év). A nagy dózis fogalmát nehéz meghatározni, de annak tartható, ha a vizsgálat kezdetekor a chlorthalidon és a HCTZ dózisa is ≥50 mg. Ilyen nagy dózisokat az előtérbe kerülő mellékhatások miatt manapság már nem alkalmazunk. 1975–1989 között el-

sősorban kis dózisu (csak a tanulmány végére lehetett elérni a maximális 50 mg-ot) vízajtókat teszteltek (öt tanulmány, 15 086 beteg, átlagéletkor 67 év, 53% férfi, átlagos követési idő négy év). A nagy dózisu tanulmányokban nem csökkent szignifikáns mértékben az ösztörtalitás és a halálos/nem halálos szívinfarktus kockázata. A kis dózisu tanulmányokban szignifikáns mértékben, 9%-kal csökkent az ösztörtalitás, 22%-kal a szívinfarktus és 31%-kal a szélütés kockázata [16]. Más metaanalízisek is hasonló eredményre jutottak [17, 18].

Ezek után, ha összevetjük a kis dózisok vérnyomáscsökkentő, cardiovascularis eseményt csökkentő, valamint mellékhatásokat provokáló hatását, akkor kiderül, hogy a HCTZ kisebb dózisa kedvezően csökkenti a cardiovascularis eseményeket, beleértve a mortalitást is, kevés mellékhatást okoz, de a vérnyomást csökkentő hatása kisebb, mint az indapamid vagy a chlorthalidoné. Utóbbinak viszont kis dózisa is relatíve sok mellékhatást okoz, és éppen nincs is forgalomban Magyarországon. A clopamiddal kapcsolatban a vérnyomáscsökkentésen kívüli evidencia nincs. A legkedvezőbb hatásprofilal és legkevesebb mellékhatással a lassú kioldódású, 1,5 mg-os indapamid rendelkezik [16].

Egyéb diuretikumok hatása a vérnyomásra és a cardiovascularis eseményekre

A kacsdiuretikumok inkább húgyajtók, mint vérnyomáscsökkentők. Vérnyomáscsökkentőként a furosemid naponta kétszer adható 250 µmol/l szérumkreatininszint felett, mivel a tiazidok ekkor már hatástalanok, az aldosteronantagonisták pedig kontraindikáltak [1].

Az aldosteronreceptor-antagonisták diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatása önmagukban gyenge, de hyperaldosteronismus esetén áttörhetik a terápia rezisztenciát. Szívelégtelenségben, szívinfarktus után számos kedvező hatásuk igazolódott, javítják az életminőséget, csökkentik a mortalitást. Gátolják a fibrosist, csökkentik a balkamra-hypertrophiát, szív-ér rendszeri remodellációt [19].

Egy vizsgálat sorozatban (PATHWAY2–3)

- a spironolactont hatékonyabbnak találták a terápia rezisztens hypertonia kezelésére, mint a BBL bisoprolol és alfa-receptor-blokkoló doxazosin kezelést [20];
- amiloridból (káliumpóroló diuretikum) + HCTZ-ből álló kombinációval a célvérnyomás könnyebben volt elérhető és kevesebb volt a mellékhatás (plazmaglükóz-emelkedés étkezés után két órával, káliumszintcsökkenés), mint a két összetevővel végzett monoterápia során külön-külön [21].

Mellékhatások

A mellékhatások többsége hosszabb idő alatt és nagyobb dózisok mellett válik gyakoribbá és súlyosabbá. A tiazidi-

dok egyéni érzékenységtől függően, eltérő mértékben, leggyakrabban különféle elektrolitzavart okoznak: hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloroemia, hypomagnesaemia, hypercalcaemia, továbbá hyperurikaemia, toxikus bőrküütések, fényérzékenység, impotencia, ritkán pancreatitis léphet fel, romlik a szénhidrát- és lipidanyagcsere.

A kacsdiuretikumok mellékhatásprofilja hasonló, de hypercalcaemia helyett éppen csökkentik a kalciumszintet és dehidrációt, hypovolaemiát, csontvelő-károsítást, hallásromlást is okozhatnak.

A hypokalaemia egyértelműen nagyobb dózisok mellett válik súlyosabbá. Következményei: szívritmuszavar, hirtelen halál, inzulinérzékenység romlása (diabetogén hatás), izomgyengeség. A hypokalaemia veszélye az étrend átalakításával csökkenthető: konyhasófogasztás csökkentése, káliumtartalmú ételek-italok (gyümölcsök, természetes gyümölcslevek) fogyasztása. A kombinációs kezelések gyakorisága manapság erőteljesen növekszik, és a káliumspóroló diuretikumok, renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószerei, BBL-k csökkentik a hypokalaemia fellépésének kockázatát, illetve súlyosságát. Mindenesetre a rutinszerű káliumpótlás kerülendő, káliumadásra csak hypokalaemia igazolása esetén kerüljön sor.

Hyponatraemia általában a fölöslegesen nagy dózisok mellett lép fel, ugyanakkor aldoszteronreceptor-blokkolókkal együtt adva, nyáron nagy melegben, gastroenteritisek során, inkább idősekben és nőkben gyakoribb. Alvászavarral gyakran jár együtt.

Tiazidok és tiazidanalógok adása során fokozódik a renalis kalcium-visszaszívás, amelynek végül hypercalcaemia lesz az eredménye. Erre mindig gondolni kell osteoporosis, D-vitamin-kezelés vagy éppen hyperparathyreoïdismus észlelésekor. A csontokban kalciumretenció jön létre, ez pedig védhet az osteoporosistól és törésektől [22].

A kis dózisú tiazidkezelés időszakában a számottevő dyslipidaemia és vércukor-emelkedés fellépésének valószínűsége kicsi, a kezelés elhagyása után pedig normalizálódnak a provokált anyagcsere-rendellenességek. Különböző kutatások igazolták azt, hogy a kis dózisú tiazidok és tiazidanalógok kisebb anyagcserehatást provokálnak, mint a nagy dózisok, az éhomi vércukorszintet pedig legkevésbé az indapamid emeli [10, 23].

Erectilis diszfunkció gyakrabban fordul elő diuretikumok, mint más vérnyomáscsökkentők használata mellett, és az esetlegesen meglévő panaszokat egyértelműen súlyosbítja.

A káliumspóroló diuretikumok már enyhe vesekárosításban is csak óvatosan, kisebb dózisok mellett adhatók. A szérumkáliumszintet 4,5 mmol/l felett gyakrabban kell ellenőrizni. Káliumkiegészítők általánosságban nem használhatók. Az aldoszteronreceptor-blokkolók gyakran csökkentik a libidót, okoznak erectilis diszfunkciót, mellfeszülést (férjakban gynecomastiát), menstruációs zavarokat [24].

Ajánlások

Nagy várakozás előzte meg az európai hypertoniaajánlás frissítését, amely 2013-ban történt meg [25]. A dokumentum szerint a vízhajtók a vérnyomáscsökkentő kezelés alapszerei közé tartoznak. A várttal ellentétben a szakértők nem helyezték előtérbe egyik szert sem (pedig a chlorthalidon és indapamid a metaanalízisek szerint erőteljesebb vérnyomáscsökkenést eredményez, mint a HCTZ). Nem mondták ki a kevesebb mellékhatással járó kis dózisú HCTZ-kezelés egyértelmű hasznosságát sem. Amennyiben viszont nem érhető el monoterápiával a célvérnyomás, nem a mellékhatásokkal járó dózisemelés, hanem a gyógyszer-kombinációk alkalmazását javasolták. Azonnali gyógyszer-kombináció pedig magasabb kiindulási vérnyomás, nagyobb cardiovascularis kockázat és várhatóan rosszabb együttműködési hajlam esetén ajánlott. Az anyagcsere-mellékhatások csökkentése szempontjából különösen fontos a tiazidok és tiazidanalógok ACE-gátlókkal, illetve ARB-vel való kombinálása. Kiemeltek a hypertoniához társuló speciális indikációs területeket, amelyekben a tiazidok és tiazidanalógok a többinél kedvezőbb kimenetelt eredményezhetnek: szívelégtelenség, korábban elszenvedett szélütés, izolált szisztolés hypertonia, idősor, fekete bőrszínű populáció. Az aldoszteronantagonisták adása pedig szívelégtelenségben és pitvarfibrilláció prevenciójára különösen előnyös lehet [25].

Következtetés

A diuretikumok a vérnyomáscsökkentő terápia első vonalbeli szereit amióta hypertoniaajánlást készítenek a szakértők. Természetesen nem nélkülözhetők más kardiológiai kórképek, elsősorban a szívelégtelenség kezelésére sem. Különösen fontos adásuk terápiarezisztens hypertoniában és idősor esetén. A tiazid-tiazidanalóg monoterápia cardiovascularis eseményeket csökkentő hatását még egyetlen tanulmányban sem múlta felül a kontrollvegyület, de fix kombinációs kezelések összehasonlítása során már volt erre példa [25]. Dózisemelés a mellékhatások számának növekedésével jár együtt, és eközben nem javul megfelelően a vérnyomáscsökkentés ereje. Emiatt a minimálisan hatékony dózis és a kombinációs kezelés fontosságát kell hangsúlyozni.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: Nagy Viktor László dr. korábban (>10 év) részt vett indapamidgyógyszer-tanulmányban és előadói, publikációs, valamint utazási támogatást kapott a Servier gyógyszercégtől. A közzétett dolgozat megállapításai ismert tényeken alapulnak, széles körben csak részben terjedtek el.

Irodalom

- [1] *Kecskeméti, V.*: Diuretics. In: Fürst, Zs. (ed.): Pharmacology. [Diuretikumok (húgyhajtók). In: Fürst, Zs. (szerk.): Farmakológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001, 571–587. [Hungarian]
- [2] *Van Brummelen, P., Man in 't Veld, A. J., Schalekamp, M. A.*: Hemodynamic changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension in responders and nonresponders. Clin. Pharmacol. Ther., 1980, 27(3), 328–336.
- [3] *Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D.*: Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. Circulation, 1970, 41(4), 709–717.
- [4] *Shahin, M. H., Johnson, J. A.*: Mechanisms and pharmacogenetic signals underlying thiazide diuretics blood pressure response. Curr. Opin. Pharmacol., 2016, 27, 31–37.
- [5] *Woodman, R., Brown, C., Lockette, W.*: Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. Hypertension, 2010, 56(3), 463–470.
- [6] *Sato, K., Dobi, Y., Kajima, M., et al.*: Antioxidative effects of thiazide diuretics in refractory hypertensive patients. A randomized crossover trial of chlorthalidone and trichlormethiazide. Arzneimittelforschung, 2010, 60(10), 612–616.
- [7] *Lohmöller, G., Lohmöller, R., Pfeffer, M. A., et al.*: Mechanism of immediate hemodynamic effects of chlorothiazide. Am. Heart J., 1975, 89(4), 487–492.
- [8] <https://www.pharmindeks-online.hu/termekek> [accessed: January 6, 2017]. [Hungarian]
- [9] *Peterzan, M. A., Hardy, R., Chaturvedi, N., et al.*: Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension, 2012, 59(6), 1104–1109.
- [10] *Brodzsky, V., Nagy, V., Farsang, C., et al.*: The efficacy of indapamide in different cardiovascular outcome – meta-analysis. [Az indapamid hatásosságának elemzése különböző cardiovascularis végpontok szerint – metaanalízis.] Orv Hetil., 2007, 148(26), 1203–1211. [Hungarian]
- [11] *Beckett, N. S., Peters, R., Fletcher, A. E., et al., for the HYVET Study Group*: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med., 2008, 358(18), 1887–1898.
- [12] *Roush, G. C., Ernst, M. E., Kostis, J. B., et al.*: Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension, 2015, 65(5), 1041–1046.
- [13] *Johansson, B. W.*: Clopamide: a clinical study of a new oral diuretic. Angiology, 1968, 19(3), 161–168.
- [14] *Messerli, F. H., Makani, H., Benjo, A., et al.*: Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. J. Am. Coll. Cardiol., 2011, 57(5), 590–600.
- [15] *Libhaber, E. N., Libhaber, C. D., Candy, G. P., et al.*: Effect of slow-release indapamide and perindopril compared with amlodipine on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertensive patients of African ancestry. Am. J. Hypertens., 2004, 17(5 Pt 1), 428–432.
- [16] Hypertension in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG127> [accessed: January, 6, 2017].
- [17] *Psaty, B. M., Lumley, T., Furberg, C. D., et al.*: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA, 2003, 289(19), 2534–2544.
- [18] *Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A.*: Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. J. Hypertens., 2015, 33(2), 195–211.
- [19] *Seferovic, P. M., Pelliccia, F., Zivkovic, I., et al.*: Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone – Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. Int. J. Cardiol., 2015, 200, 3–7.
- [20] *Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., et al., for the British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group*: 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(10008), 2059–2068.
- [21] *Brown, M. J., Williams, B., Morant, S. V., et al., for the British Hypertension Society's Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group*: Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. Lancet Diabetes Endocrinol., 2016, 4(2), 136–147.
- [22] *Solomon, D. H., Ruppert, K., Zhao, Z., et al.*: Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study. Osteoporos. Int., 2016, 27(3), 1181–1189.
- [23] *Zhang, X., Zhao, Q.*: Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2016, 18(4), 342–351.
- [24] *Roush, G. C., Ernst, M. E., Kostis, J. B., et al.*: Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J. Hypertens., 2016, 34(1), 11–19.
- [25] *Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al.*: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2013, 34(28), 2159–2219.

(Nagy Viktor László dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu)

Az Orvosi Hetilap egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948