

# Stosowanie leków moczopędnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Michael E. Ernst, Pharm D, Marvin Moser, MD

Department of Pharmacy Practice and Science,  
College of Pharmacy oraz Department of Family Medicine,  
Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City,  
Iowa, Stany Zjednoczone (M.E.E.) oraz Section  
of Cardiovascular Medicine, New Haven,  
Connecticut, Stany Zjednoczone (M.M.)

## Adres do korespondencji

Michael E. Ernst  
Department of Family Medicine,  
University of Iowa Hospitals and Clinics,  
200 Hawkins Dr., 01291-A PFP, Iowa City, IA 52242, USA  
e-mail: michael-ernst@uiowa.edu

N Engl J Med 2009, 361: 2153-2164

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (6): 12-28

**D**iuuretyki tiazydowe, wprowadzone do praktyki klinicznej pod koniec lat pięćdziesiątych XX wieku, były pierwszymi skutecznymi doustnymi lekami hipotensyjnymi o możliwym do zaakceptowania profilu działań niepożądanych [1,2]. Pół wieku później tiazydy pozostają ważnymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego. Leki te skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, kiedy stosuje się je w monoterapii, zwiększają skuteczność innych leków hipotensyjnych oraz zmniejszają chorobowość i śmiertelność związaną z nadciśnieniem tętniczym. W przeglądzie skoncentrowano się na diuretykach tiazydowych, które są najczęściej stosowane w długoterminowym leczeniu nadciśnienia tętniczego, natomiast diuretyki pętlowe i diuretyki oszczędzające potas omówiono jedynie w skrócie.

## Farmakologia kliniczna tiazydów

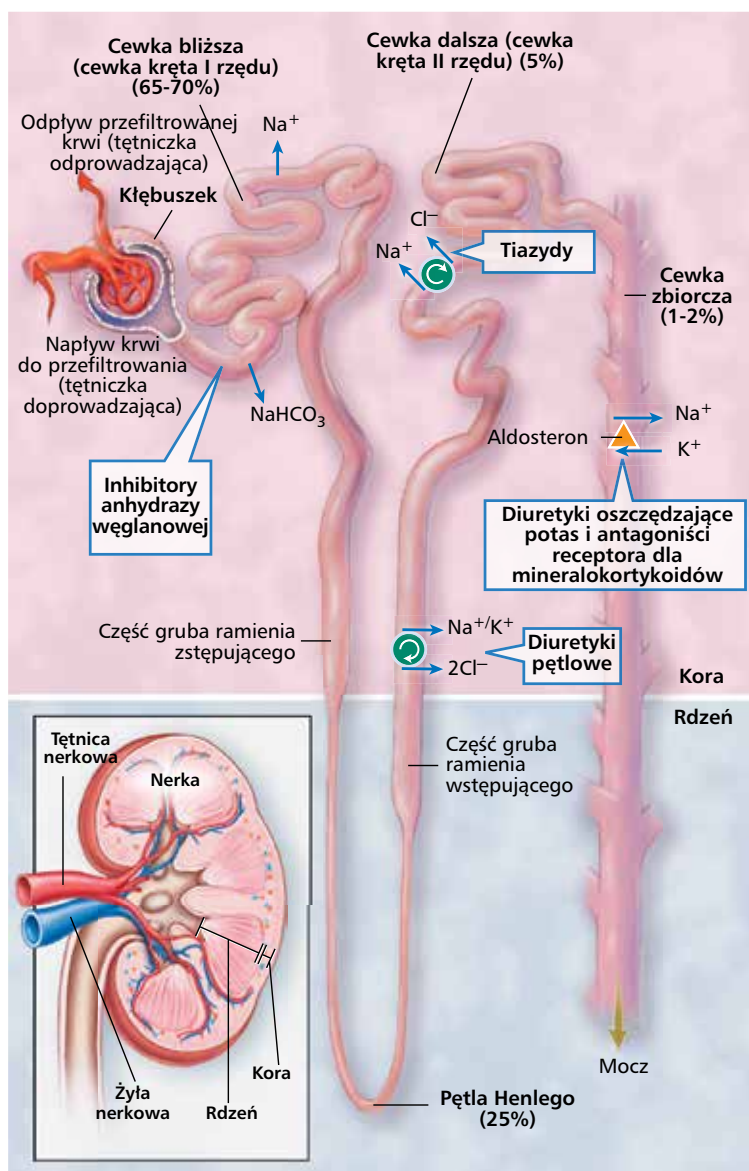
### BUDOWA CHEMICZNA I MECHANIZM DZIAŁANIA

Historia leczenia diuretycznego w nadciśnieniu tętniczym rozpoczęła się w 1937 roku, w którym odkryto, że sulfonamidy wywołują kwasicę i niewielką diurezę, hamując anhidrazę węglanową w cewkach bliższych [3,4]. Podczas poszukiwań silniejszych inhibitorów anhidrazy węglanowej wyizolowano chlorotiazyd, będący pochodną

benzotiadiazyny [5]. Okazał się on bardziej skutecznym diuretykiem, ale nieoczekiwanie stwierdzono również, że lek ten zwiększa wydalanie chlorków, a nie dwuwęglanów [6]. To działanie doprowadziło ostatecznie do identyfikacji początkowego odcinka cewki dalszej (cewki krętej II rzędu) jako głównego miejsca działania tiazydów, które interferują tam ze zwrotnym wchłanianiem sodu przez hamowanie aktywności obojętnej elektrycznie symportera sodowo-chlorkowego (ryc. 1) [7]. Aktywność w stosunku do anhidrazy węglanowej, mimo iż jest ona zachowywana przez niektóre tiazydy, uważa się za nieistotną dla mechanizmu działania tych leków, ponieważ sól, który nie zostanie wchłonięty w odcinku proksymalnym, podlega zwrotnemu wchłanianiu w dalszym odcinku cewki nerkowej – w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego. Mimo różnic strukturalnych pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami tej grupy tiazydy obejmują wszystkie diuretyki, których głównym miejscem działania jest cewka dalsza.

### FARMAKOKINETYKA

Profil farmakokinetyczny tiazydów nie jest jednorodny. Wszystkie wchłaniają się po podaniu doustnym i mają objętość dystrybucji równą masie ciała lub większą (tab. 1) [8-10]. Tiazydy wiążą się w znacznym stopniu z białkami osocza, co przyczynia się do ograniczenia ich filtracji



**RYCINA 1** Miejsca działania diuretyków w obrębie nefronu.

W nawiasach podano, jaka część sodu jest wchłaniana zwrótnie w danej części nefronu. Termin „leki oszczędzające potas” odnosi się zbiorczo do inhibitorów nabłonkowego kanału sodowego (np. amilorid i triamteren) oraz antagonistów receptora dla mineralokortykoidów (np. spironolakton i eplerenon). Sód jest wchłaniany zwrótnie w cewce dalszej i cewce zbiorczej przez kanał sodowy wrażliwy na aldosteron oraz w wyniku aktywacji pompy sodowo-potasowej zależnej od ATP. Oba te mechanizmy powodują wydalanie potasu do światła cewki w celu zachowania obojętności elektrycznej. Inhibitory kanału sodowego oszczędzają potas przez interferencję z pompą sodowo-potasową, natomiast antagoniści receptora dla mineralokortykoidów oszczędzają potas przez hamowanie działania aldosteronu.  $\text{NaHCO}_3$  – wodorowęglan sodu.

przez kłębuszki, powodując w rezultacie uwięzienie leku w przestrzeni naczyniowej i umożliwia jego transport do miejsc wydzielania w cewkach bliższych w nerkach. W zwiększaniu stężenia tiazydów w świetle cewki mogą również uczestniczyć przENOŚNIKI ANIONÓW ORGANICZNYCH [11].

Działanie większości tiazydów rozpoczyna się po około 2-3 godzinach, natomiast po upływie 6 godzin wpływ natriuretyczny jest już niewielki [12]. Metabolizm, dostępność biologiczna i czas półtrwania w osoczu poszczególnych leków są różne. Te dwie ostatnie cechy farmakokinetyczne są najistotniejsze klinicznie, ponieważ wpływają na dawkę i częstość podawania leku. Chlortalid jest stosunkowo słabo rozpuszczalny w tłuszczach i konieczne jest stosowanie dużych dawek, aby można było osiągnąć stężenia wystarczające do dotarcia leku do miejsca jego działania. Hydrochlortalidyzd charakteryzuje się względnie większą dostępnością biologiczną: wchłonięciu ulega ok. 60-70% leku, a przyjmowane po-

karmy zwiększają jego wchłanianie [8,9]. Niektóre tiazydy są w znacznym stopniu metabolizowane, natomiast inne wydalają się w prawie niezmięnionej postaci z moczem. U pacjentów z niewydolnością serca wchłanianie hydrochlortalidyzdu zmniejsza się o 50%, ale nie ma zbyt wielu innych danych na temat wpływu stanów chorobowych na farmakokinetykę tiazydów [8].

Czas półtrwania większości tiazydów wynosi 8-12 godzin, a więc jest niemal graniczny dla skutecznego dawkowania raz na dobę [9]. Unikalnie długim czasem działania wśród tiazydów charakteryzuje się chlortalidon, którego czas połowicznej eliminacji wynosi aż 50-60 godzin ze względu na dużą objętość dystrybucji [13]. Prawie 99% chlortalidonu wiąże się z anhidrazą węglanową w erytrocytach, a w porównaniu z innymi tiazydami lek ten wywiera silniejsze działanie hamujące w stosunku do kilku katalitycznie aktywnych izoform u ssaków [14,15]. To znaczne gromadzenie się chlortalidonu w erytrocytach tworzy rezerwar tkankowy, z którego lek ten

**TABELA 1** Farmakokinetyka diuretyków tiazydowych zarejestrowanych do stosowania w Stanach Zjednoczonych\*

Diuretyk <sup>†</sup>	Względna siła hamowania anhidrazy węglanowej‡	Dostępność biologiczna po podaniu doustnym (%)	Objętość dystrybucji (l/kg)	Wiązanie z białkami (%)	Droga eliminacji	Czas połowicznej eliminacji (h)
<b>Diuretyki tiazydowe</b>						
Chlorotiazyd	++	15-30	1	70	W 100% przez nerki	1,5-2,5
Hydrochlorotiazyd	+	60-70	2,5	40	W 95% przez nerki	9-10
Metyklotiazyd	-	-	-	-	Metabolizm wątrobowy	-
Politiazyd	+	-	-	-	W 25% przez nerki	26
Bendroflumetiazyd	0	90	1,0-1,5	94	W 30% przez nerki	9
<b>Diuretyki tiazydopodobne</b>						
Chlortalidon	+++	65	3-13	99	W 65% przez nerki	50-60
Metolazon	+	65	113 (całkowita)§	95	W 80% przez nerki	8-14
Indapamid	++	93	25 (całkowita)§	75	Metabolizm wątrobowy	14

\* Wszystkie wymienione diuretyki są dostępne w Stanach Zjednoczonych w postaci generycznej do stosowania w monoterapii, z wyjątkiem politiazydu (obecnie niedostępny) i bendroflumetiazydu (dostępny tylko w połączeniu z nadololem). „-” oznacza brak danych.

† Pojęcia diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych są wykorzystywane do podziału leków z tej grupy w zależności od obecności struktury molekularnej benzotiadiazyny. Diuretyki tiazydopodobne nie mają w cząsteczce struktury benzotiadiazyny, ale ich mechanizm działania jest podobny do mechanizmu działania diuretyków tiazydowych, których cząsteczka zawiera strukturę benzotiadiazyny.

‡ Znaki „+” oznaczają hamowanie, a większa ich liczba odzwierciedla silniejsze hamowanie (mniejszą stałą hamowania). Zero oznacza stałą hamowania równą 0.

§ Objętość dystrybucji metolazonu i indapamidu podano jako objętość całkowitą (w litrach), dane na temat objętości dystrybucji w l/kg nie były dostępne.

jest z powrotem powoli uwalniany do osocza, po czym wywołuje działanie terapeutyczne [14]. Gromadzenie się chlortalidonu może być korzystne u pacjentów, którym zdarzy się pominąć dawkę, i wydaje się, że lek ten zachowuje wymierną skuteczność nawet w przypadku podawania rzadziej niż raz na dobę [16,17].

## FARMAKODYNAMIKA

### Działania hemodynamiczne

Hemodynamiczne działania tiazydów można podzielić na dwie fazy, krótko- i długoterminową (tab. 2) [18]. Początkowy spadek ciśnienia tętniczego przypisuje się zmniejszeniu objętości płynu pozakomórkowego i osocza, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego serca i pojemności minutowej [39]. Podawanie dekstranu w tej fazie działania leku powoduje powrót objętości osocza i ciśnienia tętniczego do wartości sprzed leczenia. Przeciwna do działania leku aktywacja układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron wywołuje przemijający wzrost obwodowego oporu naczyniowego, chociaż efekt ten zwykle nie jest wystarczający, aby zrównoważyć obniżenie ciśnienia tętniczego [20]. Połączenie tiazynu z inhibitorem kowertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego może przeciwdziałać temu przemijającemu wzrostowi oporu naczyniowego i zwiększać odpowiedź hipotensyjną.

Długoterminowej odpowiedzi hipotensyjnej na tiazyny nie można wiarygodnie przewidywać na podstawie stopnia początkowego zmniejszenia objętości osocza, która w końcu powraca do prawie prawidłowych wartości.

W tej fazie działania leku zwiększenie objętości osocza za pomocą dekstranu nie powoduje już wzrostu ciśnienia tętniczego do wartości sprzed leczenia [21-23]. Bardziej prawdopodobnym mechanizmem utrzymującego się działania hipotensyjnego większości tiazydów jest zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego, chociaż dokładne mechanizmy tego wpływu są niejasne [24]. Dostępne dane wskazują na to, że chlortalidon może nie zmniejszać systemowego oporu naczyniowego nawet po 8-12 miesiącach leczenia, a więc można sądzić, że za jego działanie odpowiedzialne mogą być inne mechanizmy [17]. Wciąż nie jest jasne, czy tiazyny wywierają bezpośrednio działanie naczyniorozszerzające lub indukują zjawisko odwrotnej autoregulacji. Postulowano również, że leki te powodują zmiany strukturalne w błonach komórkowych lub zmieniają gradienty jonowe [24]. Prostsza możliwość jest taka, że przewlekła niewielka diureza wywołwana przez długotrwałe podawanie tiazydów może utrzymywać stan nominalnie zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, sprzyjając w ten sposób zmniejszeniu oporu naczyniowego [12].

Tiazyny wywierają znaczne resztkowe działania po przerwaniu leczenia. Po zaprzestaniu podawania tiazynu dochodzi do szybkiego zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej, przyrostu masy ciała i zmniejszenia stężenia reniny, ale ciśnienie tętnicze zwiększa się powoli i nie od razu osiąga wartości sprzed leczenia [18,25]. Jeżeli przestrzega się zmian stylu życia (np. redukcja masy ciała, zmniejszenie spożycia sodu i alkoholu), to prawie 70% pacjentów może nie wymagać leków hipotensyjnych do

**TABELA 2** Właściwości hemodynamiczne i fizjologiczne występujące po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia diuretycznego

Parametr	Faza krótkoterminowa (pierwsze 2-4 tygodnie)	Faza długoterminowa (miesiące)	Okres po przerwaniu leczenia
Pojemność minutowa serca	Spadek	Wzrost (powrót do wartości sprzed leczenia)	Bez zmian
Objętość osocza	Spadek	Wzrost (prawie powrót do wartości sprzed leczenia)	Wzrost (być może do wartości większych niż przed leczeniem)
Aktywność reninowa osocza	Wzrost	Wzrost	Spadek (powrót do wartości sprzed leczenia)
Opór obwodowy	Przemijający wzrost	Stopniowy spadek	Wzrost (stopniowy powrót do wartości sprzed leczenia)
Cięnienie tętnicze	Spadek	Spadek	Stopniowy wzrost

roku po przerwaniu długotrwałego leczenia opartego na podawaniu tiazydu [26].

#### Tolerancja na działanie diuretyków

Stosowanie diuretyków wywołuje zarówno krótko-, jak i długoterminowe zmiany adaptacyjne, które służą utrzymaniu odpowiedniej objętości wewnątrznaczyniowej. Krótkoterminowa tolerancja może wynikać z działania antynatriuretycznego po przyjęciu dawki leku, wywołanego przez początkowe zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego, który odpowiada zmniejszeniu stężenia leku w osoczu i płynie cewkowym do wartości poniżej progu działania diuretycznego [27]. Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteronu i współczulnego układu nerwowego, a także hamowanie wydzielania przedsiolkowego peptydu natriuretycznego i prostaglandyn nerkowych również przyczyniają się do tej krótkoterminowej tolerancji [27]. Na retencję sodu po przyjęciu dawki leku istotnie wpływa spożycie sodu. Ograniczenie spożycia sodu sprzyja utrzymaniu łącznego ujemnego bilansu sodu i zwiększa odpowiedź terapeutyczną na tiazydy, natomiast utrzymywanie się dużego spożycia sodu znosi ten wpływ [28].

Pojęcie długoterminowej adaptacji do działania diuretyku, czyli efektu hamowania (braking effect), odnosi się do stopniowego powrotu równowagi sodowo-chlorkowej do poziomu obojętnego elektrycznie. Wydaje się, że długotrwałe zmniejszanie objętości wewnątrznaczyniowej inicjuje długoterminową aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, która prowadzi do wzrostu stężenia krążącej angiotensyny II, a to z kolei sprzyja zwrotnemu wchłanianiu sodu w cewce bliższej i ogranicza łączną ilość sodu docierającego do miejsca działania leku w cewce dalszej. Możliwe są również inne mechanizmy niezależne od objętości wewnątrznaczyniowej, w tym zwiększenie aktywności przekaźników sodu dystalnie od głównego miejsca działania diuretyku oraz strukturalny przerost dystalnych segmentów nefronu [29-31].

Tolerancję na działanie diuretyku można przezwyciężyć, podając większe dawki leku lub stosując połączenia diuretyków. Na przykład w przypadku dołączenia tiazydu do diuretyku pętlowego stosowanego w monoterapii

u pacjentów z obrzękami uzyskuje się synergistyczny wpływ diuretyczny [32]. U pacjentów z nadciśnieniem opornym mimo leczenia diuretykiem może występować utajona nadmierna objętość wewnątrznaczyniowa i zwiększenie dawki diuretyku może obniżyć ciśnienie tętnicze [33]. Większe dawki i połączenie diuretyków muszą być stosowane ostrożnie w celu uniknięcia uszkodzenia nerek i znacznych zaburzeń elektrolitowych.

#### Leczenie moczopędne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Wielu lekarzy uważa tiazydy za diuretyki z wyboru w długoterminowym leczeniu nadciśnienia. Przeciętnie, po skorygowaniu względem efektu obserwowanego w grupie placebo, diuretyki zmniejszają ciśnienie skurczowe o 10-15 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe o 5-10 mm Hg. Nadciśnienie odpowiadające preferencyjnie na tiazydy uważa się za nadciśnienie niskoreninowe lub sodowrażliwe. Ten typ nadciśnienia występuje częściej u osób w podeszłym wieku, osób rasy czarnej, a także u pacjentów o charakterystyce związanej z dużą pojemnością minutową (np. osób otyłych). Tiazydy korygują również nadciśnienie i zaburzenia elektrolitowe związane z pseudohipoaldosteronizmem typu 2 (zespół Gordona), rzadką jednogenną postacią nadciśnienia, która charakteryzuje się nadmierną aktywnością symportera sodowo-chlorkowego. Tiazydy stosowane w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi nasilają ich działanie, często powodując addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego. Dołączenie tiazydu minimalizuje różnice rasowe obserwowane zwykle w odpowiedzi na monoterapię inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteronu, a z kolei zastosowanie takiego inhibitora może zmniejszać hipokaliemię i zaburzenia metaboliczne, które mogą zostać wywołane przez tiazydy.

Dawkowanie tiazydów zmieniało się wraz z postępem w rozumieniu mechanizmów ich działania oraz zależności dawka-odpowiedź. Wcześniejsze stosowanie dużych dawek opierało się na przekonaniu, że skuteczność jest bezpośrednio związana z wielkością wydalania sodu przez

nerki i zmniejszeniem objętości osocza: zakładano, że im większa dawka, tym większe obniżenie ciśnienia tętniczego. Obecnie jednak tiazdy są stosowane w znacznie mniejszych dawkach, a pojęcie małej dawki tiazdu jest równoznaczne ze stosowaniem hydrochlorotiazdu w dawce 12,5-25 mg na dobę (lub równoważnej dawki innego tiazdu). W przybliżeniu 50% pacjentów początkowo odpowie na te małe dawki. W badaniu Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) [34] chlortalidon podawany w dawce 12,5 mg na dobę kontrolował ciśnienie tętnicze przez kilka lat u ponad 50% pacjentów. Zwiększenie dawki hydrochlorotiazdu z 12,5 do 25 mg na dobę może wywołać odpowiedź hipotensyjną dodatkowo u około 20% pacjentów, natomiast w przypadku stosowania dawki 50 mg wymierny spadek ciśnienia tętniczego powinien nastąpić u 80-90% pacjentów [35]. Zwiększona utrata elektrolitów podczas podawania większych dawek diuretyków może jednak ograniczać ich rutynowe stosowanie.

U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uzyskanie pożądaných docelowych wartości ciśnienia będzie wymagało stosowania kilku leków. Schematy leczenia skojarzonego obejmujące tiazdy mogą pozwolić na osiągnięcie synergii terapeutycznej przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych [36]. Niezastosowanie odpowiedniego leczenia diuretycznego jest często uznawane za główną przyczynę oporności na leczenie związaną ze stosowanymi lekami [37].

#### **DIURETYKI W UPOŚLEDZENIU CZYNNOŚCI NEREK**

Tiazdy uważa się zwykle za nieskuteczne, jeśli filtracja kłębuszkowa zmniejsza się poniżej 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ale brakuje bezpośrednich danych potwierdzających tę hipotezę. W małych badaniach wykazano, że tiazdy mogą wywierać działanie hipotensyjne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [38,39], ale ich stosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek pozostaje niepraktyczne z dwóch przyczyn: po pierwsze, zmniejszona filtracja kłębuszkowa ogranicza łączny ładunek przefiltrowanego sodu docierający do cewki dalszej, a po drugie, reabsorpcja w cewce dalszej jest tylko umiarkowanie skuteczna w porównaniu z reabsorpcją w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego [12]. Uzasadnia to stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i upośledzeniem czynności nerek tak zwanych diuretyków o wysokim pułapie (high-ceiling), które działają bardziej proksymalnie, tj. w obrębie pętli Henlego.

Metolazon, pochodna chinazoliny, jest wyjątkiem wśród tiazdów, ponieważ lek jest skuteczny u pacjentów z niewydolnością nerek oraz w innych stanach oporności na leczenie diuretyczne [40]. Jego działanie jest jednak ograniczane przez powolne i zmienne wchłanianie, natomiast dostępność biologiczna innych tiazdów jest bardziej przewidywalna, co powoduje, że nadają się one lepiej do długoterminowego leczenia nadciśnienia. Metolazon należy rezerwować do leczenia skojarzonego z diuretykami pętlowymi u pacjentów z przeciążeniem objętościowym, u których ściśle monitoruje się bilans płynów

i elektrolitów. Lek ten podaje się codziennie przez krótki czas (3-5 dni), a po tym okresie lub po uzyskaniu prawidłowej objętości wewnątrznaczyniowej częstość podawania zmniejsza się do trzech razy w tygodniu [27].

#### **DIURETYKI PĘTLOWE**

Diuretyki działające w obrębie pętli Henlego mogą obniżyć ciśnienie tętnicze, ale podczas długotrwałego stosowania są mniej skuteczne niż tiazdy [41]. Większość diuretyków pętlowych charakteryzuje się krótkim czasem działania (ok. 6 godzin) i początkowo wywołuje diurezę, po której występuje jednak okres działania antynatriuretycznego, trwającego nawet do 18 godzin, jeżeli lek podaje się raz na dobę. Stosowanie diuretyków pętlowych może więc prowadzić do zerowego lub nawet dodatniego bilansu sodowego. Stosowanie tych leków jest najbardziej właściwe w leczeniu nadciśnienia tętniczego powikłanego zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej (poniżej 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała) lub przeciążeniem objętościowym (np. w przebiegu zastoinowej niewydolności serca lub zespołu nerczycowego). U pacjentów z takimi powikłaniami diuretyki pętlowe wywierają odpowiednie działanie natriuretyczne i diuretyczne. Furosemid należy podawać dwa razy na dobę, natomiast alternatywnym, dłużej działającym lekiem, który można podawać raz na dobę, jest torasemid.

#### **DIURETYKI OSZCZĘDZAJĄCE POTAS I ANTAGONIŚCI RECEPTORA DLA MINERALOKORTYKOIDÓW**

Diuretyki oszczędzające potas wywołują niewielką natriurezę i są stosunkowo mało skuteczne jako leki hipotensyjne (ryc. 1). Ich wartość polega głównie na zdolności zmniejszania utraty potasu, kiedy te leki stosuje się w połączeniu z tiazdami. Zapobiegają one również utracie magnezu z moczem, co ma istotne znaczenie, ponieważ przywrócenie odpowiedniego bilansu magnezu jest konieczne w celu optymalnego skorygowania hipokaliemii wywoływanej przez diuretyk. Razem z hydrochlorotiazdem często stosuje się triamteren, chociaż dostępne są również inne preparaty złożone będące połączeniami tiazdów i diuretyków oszczędzających potas. Donoszono, że amilorid, lek blokujący nabłonkowy kanał sodowy, jest bardziej skuteczny niż spironolakton u pacjentów rasy czarnej z opornością na leczenie [42].

Zjawisko ucieczki aldosteronu (aldosterone escape), polegające na niecałkowitym hamowaniu aktywności aldosteronu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, może prowadzić do zwiększenia retencji soli i wody. W leczeniu tego stanu przydatne są leki blokujące działanie aldosteronu. Spironolakton, nieselektywny antagonist receptoru dla mineralokortykoidów, dobrze się wchłania i ma długi czas półtrwania (ok. 20 godzin), który przypisuje się działaniu jego aktywnych metabolitów [43]. Spironolakton nie tylko koryguje utratę potasu i magnezu wywoływaną przez tiazdy, ale w małych dawkach (12,5-50 mg na dobę) wywiera również addytywne działanie hipotensyjne u pacjentów z opornością na leczenie [44]. Spironolakton zachowuje skuteczność w przypadku upo-

śledzenia czynności nerek, ale pacjenci wymagają uważnego monitorowania pod kątem występowania hiperkalemii. Eplerenon jest nowszym lekiem, który działa bardziej wybiórczo na receptory dla aldosteronu niż receptory dla androgenów i progesteronu i dlatego w mniejszym stopniu wywołuje ginekomastię i bolesność sutków niż spironolakton. Nie przeprowadzono jednak bezpośrednich porównań skuteczności eplerenonu i spironolaktonu u pacjentów z nadciśnieniem opornym.

## Stosowanie diuretyków w próbach klinicznych z sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi

Skuteczność tiazydów jako leków zmniejszających ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych wykazano po raz pierwszy w 1967 roku w przełomowym badaniu Veterans Affairs Cooperative Study [45]. W późniejszych latach wykazano, że schematy leczenia obejmujące podawanie tiazydów skutecznie zapobiegają udarom mózgu, chorobie wieńcowej i niewydolności serca (dodatek uzupełniający dostępny razem z pełnym tekstem artykułu na stronie [www.nejm.org](http://www.nejm.org)).

W metaanalizach i przeglądach systematycznych stwierdzono, że w porównaniu z placebo leczenie oparte na podawaniu tiazydów powodowało względne zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca (o 41-49%), udarów mózgu (o 29-38%), choroby wieńcowej (o 14-21%) oraz zgonów z dowolnej przyczyny (o 10-11%) [46-48]. Te i inne analizy wskazują również, że korzyści z leczenia tiazydami są podobne do korzyści ze stosowania innych leków hipotensyjnych, a także zgodne w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku i płci [46-51]. W największym z dotychczas przeprowadzonych randomizowanych, zaślepionych badań, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [52], porównano początkowe leczenie chlortalidonem w dawce 12,5 mg na dobę z leczeniem amlodypiną, lisinoprilem lub doksazosyną. W tym badaniu uczestniczyło 42 418 pacjentów z grupy dużego ryzyka w wieku co najmniej 55 lat, w tym 35% osób rasy czarnej. Badanie w grupie leczonej doksazosyną przerwano przedwcześnie ze względu na istotnie większą częstość występowania incydentów niewydolności serca w porównaniu z chlortalidonem. Na koniec badania nie stwierdzono istotnych różnic między grupą chlortalidonu a pozostałymi grupami leczenia pod względem częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony z powodu choroby wieńcowej oraz zawały mięśnia sercowego nieprowadzące do zgonu. Chlortalidon miał jednak przewagę pod względem występowania kilku zdefiniowanych *a priori* drugorzędowych punktów końcowych, w tym niewydolności serca (w porównaniu z amlodypiną i lisinoprilem) oraz udaru mózgu (w porównaniu z lisinoprilem). Wyjaśnienie tych wyników może wiązać się z lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymywaną w ciągu całego badania wśród pacjentów otrzymujących chlortalidon w porównaniu z pacjentami otrzymującymi inne leki.

Analizy danych stratyfikowanych w zależności od rasy i statusu metabolicznego zgodnie wskazują, że żaden z trzech leków porównywanych z chlortalidonem stosowanym jako początkowe leczenie nie był od niego lepszy pod względem skuteczności hipotensyjnej ani zmniejszenia częstości występowania incydentów [53-57].

W Stanach Zjednoczonych powszechnie stosuje się chlortalidon i hydrochlorotiazyd, natomiast w przeprowadzonych badaniach oceniano również inne tiazidy, takie jak bendroflumetiazyd i indapamid. W ostatnio przeprowadzonym badaniu leczenie oparte na podawaniu indapamidu o przedłużonym uwalnianiu, stosowane u pacjentów w wieku powyżej 80 lat, spowodowało względne zmniejszenie częstości występowania zakończonych zgonem udarów mózgu, niewydolności serca oraz zgonów o odpowiednio 39, 64 i 21% [58].

## Kontrowersje terapeutyczne

Koncepcja efektu klasy w odniesieniu do tiazydów jest propagowana mimo braku odpowiednich badań porównawczych. W Stanach Zjednoczonych ta dyskusja dotyczy głównie tego, czy stosować hydrochlorotiazyd, czy chlortalidon [59]. Często proponuje się, aby wybierać chlortalidon, ponieważ w każdym badaniu, w którym stosowano ten lek, również w małych dawkach w badaniach SHEP i ALLHAT, uzyskano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, natomiast wyniki stosowania innych tiazydów nie są tak zgodne [60]. W próbach klinicznych, w których leczenie hydrochlorotiazylem wiązało się z korzystnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, zwykle stosowano większe dawki (od 25 do 50 mg na dobę), niż zaleca się obecnie. Te różnice wyników leczenia w zależności od dawki są niedoceniane, a poglądowi, iż tiazidy można stosować zamiennie, sprzyja dostępność wielu preparatów złożonych zawierających małą dawkę hydrochlorotiazylu. W dwóch próbach klinicznych, w których stosowano hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi lekami, wykazano mniejszą skuteczność takiego leczenia w porównaniu z leczeniem skojarzonym nieobejmującym tiazylu [61,62].

Hydrochlorotiazyd i chlortalidon często opisuje się niewłaściwie jako leki o równoważnej sile działania [10]. We wczesnych próbach klinicznych, w których porównywano te leki, często podawano jednak hydrochlorotiazyd dwa razy na dobę, uzyskując podobne obniżenie ciśnienia tętniczego jak w przypadku podawania chlortalidonu [63,64]. Biorąc pod uwagę dawki potrzebne do uzyskania równoważnego obniżenia ciśnienia skurczowego, za pomocą 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego potwierdzono, że chlortalidon działa w przybliżeniu 2-krotnie silniej niż hydrochlorotiazyd [65]. Te wyniki można przypisywać zdolności chlortalidonu do zachowywania skuteczności hipotensyjnej przez całą noc i ograniczania stopniowego wzrostu ciśnienia tętniczego, do którego może dochodzić w okresie między kolejnymi dawkami przyjmowanymi w ciągu doby.

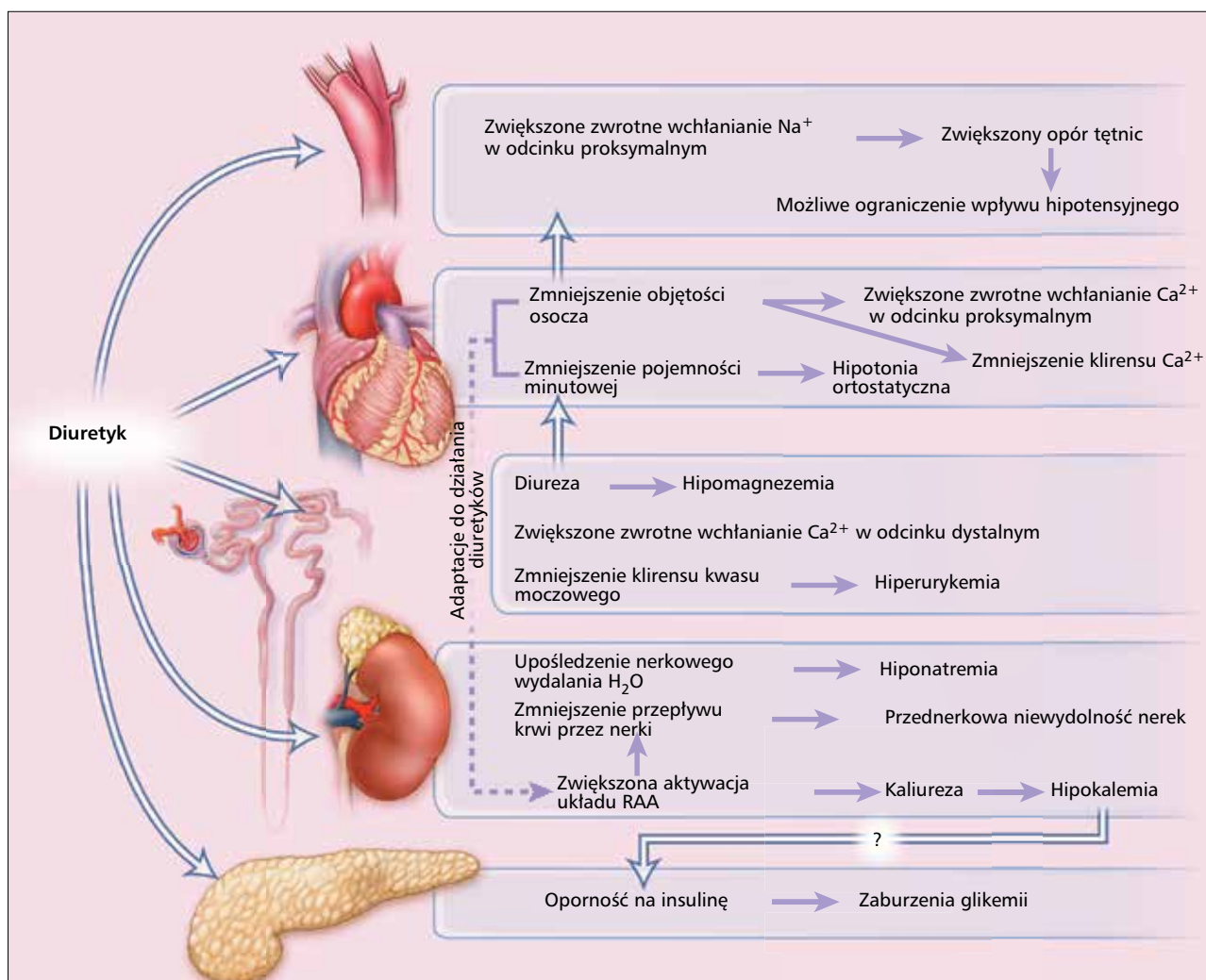
Kwestia, czy hydrochlorotiazyd i chlortalidon jednakowo zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowego, również jest dyskusyjna. Analiza danych z badania MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) wskazała na mniejszą umieralność w grupie losowo przypisanej do „specjalnej interwencji” w przychodniach, w których stosowano głównie chlortalidon, niż w przychodniach, w których stosowano głównie hydrochlorotiazyd, ale przypisanie do podawania określonego diuretyku nie było randomizowane, a protokół badania uniemożliwił wiarygodne oddzielenie wyników leczenia diuretykiem od innych jednocześnie stosowanych interwencji [66]. Z kolei w metaanalizie, w której nie uwzględniono wyników badania MRFIT, nie stwierdzono istotnych różnic między tymi dwoma lekami [67].

### OPTIMALNA ROLA DIURETYKÓW – LECZENIE POCZĄTKOWE CZY JAKO ELEMENT TERAPII SKOJARZONEJ?

Pomimo dostępnych od dawna, jednoznacznych dowodów skuteczności tiazydów rola tych leków w leczeniu nadciś-

nienia tętniczego wciąż jest dyskusyjna [68]. Biorąc pod uwagę korzyści obserwowane w badaniach, w których stosowano tiazdy jako początkowe leczenie w ramach terapii sekwencyjnej, w wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego publikowanych w Stanach Zjednoczonych zaleca się tiazdy jako leczenie pierwszego rzutu już od 1977 roku, kiedy ogłoszono pierwszy raport Joint National Committee (JNC) [69]. Natomiast w wytycznych brytyjskich zaleca się bardziej selektywne stosowanie diuretyków, na przykład u osób w podeszłym wieku i pacjentów rasy czarnej [70]. W zaleceniach europejskich opowiedziano się za dopuszczalnością stosowania kilku klas leków hipotensyjnych, w tym diuretyków, jako początkowego leczenia [71]. W najbliższej przyszłości oczekiwane jest uaktualnienie zaleceń JNC.

W Stanach Zjednoczonych tiazdy otrzymuje nieco ponad jedna trzecia pacjentów, którzy kwalifikują się do tego leczenia [72]. Przyczyny tej małej częstości stosowania tiazydów mogą obejmować brak promocji diuretyków przez firmy farmaceutyczne oraz intensywny marketing dotyczący nowszych leków [73]. Postulowano



**RYCINA 2** Potencjalne powikłania stosowania diuretyków i związane z nimi mechanizmy.

RAA – renina-angiotensyna-aldosteron.

**TABELA 3** Częste problemy kliniczne związane z leczeniem tiazydami oraz ich potencjalne rozwiązania\*

Problem kliniczny	Możliwe rozwiązanie
Napad ostrego dnawego zapalenia stawów	Oznaczyć stężenie kwasu moczowego – jeżeli jest zwiększone, przerwać podawanie tiazydu. Ponownie oznaczyć stężenie kwasu moczowego po ustąpieniu napadu i ocenić potrzebę profilaktyki. Zastosować inny lek hipotensyjny, jeżeli profilaktyka urykozuryczna jest nietolerowana lub niewskazana.
Hipokalemia (stężenie potasu w surowicy $\leq 3,5$ mmol/l)	Skorygować hipomagnezemię, jeżeli występuje. Dołączyć lek oszczędzający potas lub suplementację chlorku potasu. Zalecić ograniczenie spożycia soli. Jeżeli ciśnienie tętnicze jest niewłaściwie kontrolowane, rozważyć dołączenie inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron. †
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości początkowych	Oceń stan nawodnienia i przerwać podawanie jednocześnie stosowanych, a niepotrzebnych leków nefrotoksycznych (np. NLPZ). Należy pamiętać, że niewielki wzrost stężenia kreatyniny może być skutkiem poprawy kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z powikłaniami mikronaczyniowymi, u których czynność nerek zależy od ciśnienia tętniczego zapewniającego ich odpowiednią perfuzję.
Brak odpowiedzi na hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/24 h	Oceń styl życia i w razie potrzeby zalecić ograniczenie spożycia sodu. Rozważyć zwiększenie dawki diuretyku, zastosowanie dłużej działającego tiazydu, takiego jak chlortalidon, lub dołączenie inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron. †
Pacjent zgłasza zawroty głowy po pionizacji	Sprawdzić, czy nie występuje ortostatyczny spadek ciśnienia. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę diuretyku. Oceń stan nawodnienia i zadbać o to, aby diuretyk był podawany rano. Poinstruować pacjenta, aby wstawał powoli.
Wykrycie bezobjawowej hiponatremii	Oceń jednocześnie przyjmowane leki (np. SSRI) oraz określić ryzyko i korzyści w związku z kontynuacją leczenia tiazydem. Oceń, czy pacjent nie spożywa nadmiernych ilości wody.
Leczenie tiazydem zalecane u pacjenta z udokumentowanym uczuleniem na sulfonamidy w wywiadach	Uczulenie na antybiotyki z grupy sulfonamidów nie jest przeciwwskazaniem do stosowania tiazydu. Wydaje się, że ryzyko krzyżowej wrażliwości zależy bardziej od ogólnej skłonności do atopii niż od swoistej krzyżowej reaktywności między klasami. Jeżeli udokumentowano prawdziwe uczulenie na tiazidy, można zastosować kwas etakrynowy (który jest tiazydem niezawierającym grupy sulfonamidowej).
Pacjent zgłasza kurcze mięśniowe	Sprawdzić stężenie potasu w surowicy, a w przypadku hipokalemii skorygować ją. Jeżeli stężenie elektrolitów jest prawidłowe, rozważyć zastosowanie innego diuretyku.
Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo lub cukrzyca przed rozpoczęciem leczenia	Zastosować odpowiednie leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Stany te nie wykluczają stosowania tiazydu.
Wystąpienie cukrzycy w czasie leczenia tiazydem	Zastosować odpowiednie leczenie cukrzycy i związanych z nią czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Przeciętny wzrost stężenia glukozy, który można przypisywać stosowaniu tiazydu, wynosi w przybliżeniu 3-5 mg/dl (0,2-0,3 mmol/l). Tiazyd będzie prawdopodobnie potrzebny w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Należy rozważyć dołączenie inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron, † zwłaszcza jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest dobrze kontrolowane.
Nykturia lub nietrzymanie moczu	Unikać podawania tiazydu po południu lub wieczorem. Ograniczyć ilość płynów spożywanych wieczorem. Rozważyć przerwanie podawania tiazydu, jeżeli pacjent nie toleruje objawów.
GFR przed rozpoczęciem leczenia $< 30-40$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> powierzchni ciała	Zamiast tiazydu zastosować furosemid lub torasemid. Praktyczny wzór umożliwiający określenie dawki furosemidu w mg, którą należy podawać dwa razy na dobę, jest następujący: (wiek pacjenta + stężenie azotu mocznika we krwi) $\div 2$ . Torasemid można podawać raz na dobę.
Wystąpienie nadwrażliwości na światło	Zachęcać do stosowania filtrów przeciwsłonecznych.

\* GFR – filtracja kłębuszkowa, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSRI – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny.

† Przykładami inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron są inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II.



również, że w przeciwieństwie do tiazydów inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego mogą oprócz obniżania ciśnienia tętniczego wywierać również inne, plejotropowe działania [74]. Dyskutuje się również znaczenie niekorzystnych zmian elektrolitowych i metabolicznych, z którymi wiąże się stosowanie tiazydów, a także to, czy te zmiany nie znoszą korzyści wynikających z hipotensyjnego działania tych leków [75,76].

W sumie dowody z prób klinicznych przemawiają jednak za tym, że najważniejszym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z nadciśnieniem tętniczym jest wielkość obniżenia ciśnienia. Ponieważ u wielu pacjentów z nadciśnieniem diuretyki są ostatecznie konieczne w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia, dyskusje na temat ich roli jako leczenia początkowego lub elementu terapii skojarzonej mogą mieć głównie akademicki charakter.

## Bezpieczeństwo i działania niepożądane tiazydów

Wiele zastrzeżeń dotyczących tiazydów odnosi się do ich niekorzystnego profilu działań niepożądanych, ale małe dawki tych leków są zwykle dobrze tolerowane i wykazano, że wywierają korzystny wpływ na jakość życia [77]. Większość powikłań leczenia tiazydami wiąże się z ich dawką i długością stosowania (ryc. 2).

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia i kwasu moczowego, zwiększając ich stężenie we krwi, natomiast zwiększają wydalanie potasu i magnezu, co może prowadzić do hipokalemii i hipomagnezemu. Podczas stosowania standardowych dawek tiazydów w monoterapii stężenie potasu w osoczu zmniejsza się o 0,3-0,4 mmol/l [78], ale jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensynowego może ograniczać częstość występowania klinicznie istotnej hipokalemii. W badaniu ALLHAT przeciętne stężenie potasu wśród pacjentów otrzymujących chlortalidon zmniejszyło się w ciągu 4 lat z 4,3 do 4,1 mmol/l [52]. Przed rozpoczęciem monoterapii tiazydem należy oznaczyć stężenie potasu w osoczu. Jeżeli wynosi ono mniej niż 3,8 mmol/l, można rozważyć zastosowanie diuretyku oszczędzającego potas.

Utrzymanie homeostazy potasu ma zasadnicze znaczenie, ponieważ dane epidemiologiczne wskazują na udział hipokalemii w patogenezie zaburzeń glikemii wywoływanych przez tiazidy [79]. Na znaczenie równowagi potasowej wskazują również wyniki badania SHEP, w którym częstość występowania incydentów wieńcowych wśród pacjentów ze stężeniem potasu poniżej 3,5 mmol/l uległa redukcji w mniejszym stopniu niż wśród pacjentów z większym stężeniem potasu [80]. Hipokalemii można przeciwdziałać, stosując lek oszczędzający potas lub suplementację chlorku potasu. Leki oszczędzające potas są preferowane, ponieważ korygują przyczynę hipokalemii. Utratę potasu wywołwaną przez tiazyd można też zminimalizować poprzez ograniczenie spożycia soli [28].

U pacjentów otrzymujących tiazidy opisywano występowanie nowych przypadków cukrzycy, ale cukrzyca pojawia się z czasem u wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niezależnie od tego, którą klasę leków hipotensyjnych się stosuje. Dostępne dane wskazują na to, że w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi stosowanie tiazydów przez kilka lat może prowadzić do zwiększenia liczby nowych przypadków cukrzycy o 3-4% [79].

W badaniu ALLHAT częstość występowania prowadzących i nieprowadzących do zgonu zawałów mięśnia sercowego wśród pacjentów otrzymujących chlortalidon była podobna jak wśród pacjentów otrzymujących inne leki, mimo że cukrzycę rozpoznawano częściej w grupie leczonej chlortalidonem (u 11,6% pacjentów) niż w grupach leczonych amlodypiną (u 9,8% pacjentów) lub lisinoprilem (u 8,1% pacjentów) [54]. Z żadnej z dotychczasowych analiz danych z badania ALLHAT nie wynika, aby wystąpienie cukrzycy znosiło korzyści ze stosowania tiazidu [53-57]. Podobne wyniki uzyskano w dużej metaanalizie oraz podczas długotrwałej obserwacji kohorty pacjentów uczestniczących w badaniu SHEP [81-83]. Pomimo tych uspokajających danych nowo rozpoznana cukrzyca u pacjentów otrzymujących tiazidy pozostaje potencjalnym problemem, ponieważ okres monitorowania odległego niekorzystnego wpływu cukrzycy na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia mógł być zbyt krótki.

Stosowanie tiazydów wiąże się z niewieloma istotnymi klinicznie interakcjami lekowymi. Najistotniejsze jest to, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają terapeutyczny wpływ tiazydów, wywołując retencję sodu. Tiazidy mogą zwiększać stężenie lipidów w surowicy, głównie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL o ok. 5-7% w ciągu pierwszego roku leczenia [84]. W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie częstych problemów klinicznych związanych z leczeniem tiazydami oraz ich potencjalnych rozwiązań.

## Podsumowanie

Diuretyki są niejednorodną klasą leków hipotensyjnych o potwierdzonej skuteczności pod względem obniżania ciśnienia tętniczego i zmniejszania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jeżeli zwraca się odpowiednią uwagę na wybór leku, dawkowanie i monitorowanie, to schematy leczenia oparte na podawaniu diuretyku mogą znacznie zwiększać możliwość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Niewiele innych odkryć farmakologicznych wywarło tak znaczny i trwały wpływ na leczenie jakiejkolwiek choroby.

Dr Ernst zgłasza otrzymywanie honorariów za doradztwo i konsultacje od firmy Takeda Pharmaceuticals, a dr Moser honorariów za doradztwo od firm Takeda Pharmaceuticals i GlaxoSmithKline oraz honorariów za wykłady od Kaiser Permanente i Consortium for Southeastern Hypertension Control. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009, 361: 2153-2164. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

## Piśmiennictwo

- Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 137-140.
- Moser M, Macaulay AI. Chlorothiazide as an adjunct in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 1959; 3: 214-219.
- Southworth H. Acidosis associated with the administration of para-amino-benzene-sulfonamide (Prontylin). *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 36: 58-61.
- Strauss MB, Southworth H. Urinary changes due to sulfonamide administration. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938; 63: 41-45.
- Novello FC, Sprague JM. Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 2028-2029.
- Beyer KH Jr, Baer JE, Russo HF, Noll R. Electrolyte excretion as influenced by chlorothiazide. *Science* 1958; 127: 146-147.
- Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule. *Am J Physiol* 1987; 253: F546-F554.
- Beermann B, Groschinsky-Grind M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 221-245.
- Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. *Bio-pharm Drug Dispos* 1986; 7: 501-535.
- Jackson EK. Diuretics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 737-70.
- Hasannejad H, Takeda M, Taki K, et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1021-1029.
- Sica DA, Moser M. Diuretic therapy in cardiovascular disease. In Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007.
- Riess W, Dubach UC, Burckhardt D, Theobald W, Vuillard P, Zimmerli M. Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 375-382.
- Dieterle W, Wagner J, Faigle JW. Binding of chlorthalidone (Hygroton) to blood components in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 10: 37-42.
- Temperini C, Cecchi A, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: sulfonamide diuretics revisited — old leads for new applications? *Org Biomol Chem* 2008; 6: 2499-2506.
- Bengtsson C, Johnsson G, Sannerstedt R, Werkö L. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate. *Br Med J* 1975; 1: 197-199.
- Lund-Johansenn P. Hemodynamic changes in long-term diuretic therapy of essential hypertension: a comparative study of chlorthalidone, polythiazide and hydrochlorothiazide. *Acta Med Scand* 1970; 187: 509-518.
- Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension: evidence for persistent alterations in plasma volume and renin activity. *Circulation* 1970; 41: 709-717.
- Wilson IM, Freis ED. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959; 20: 1028-1036.
- Roos JC, Boer P, Koomans HA, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ. Haemodynamic and hormonal changes during acute and chronic diuretic treatment in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 107-112.
- Gifford RW Jr, Mattox VR, Orvis AL, Sones DA, Rosevear JW. Effect of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolytes, and excretion of aldosterone in hypertension. *Circulation* 1961; 24: 1197-1205.
- de Carvalho JG, Dunn FG, Lohmöller G, Frohlich ED. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and nonresponders. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 875-880.
- Shah S, Khatri I, Freis ED. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am Heart J* 1978; 95: 611-618.
- Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 155-160.
- Finnerty FA Jr. Step-down treatment of mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1304-1307.
- Stamler R, Stamler J, Grimm R, et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of a four-year randomized controlled trial -- the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257: 1484-1491.
- Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999; 19: 581-597.
- Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1015-1019.
- Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume-independent component to post-diuretic sodium retention in humans. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1878-1883. [Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat: structural and functional effects of dietary sodium intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 1989; 83: 113-126.]
- Kim GH. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am J Nephrol* 2004; 24: 595-605.
- Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-894.
- Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982-988.
- SHEP Cooperative Research Group. 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). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921. [Erratum, *N Engl J Med* 1994; 330: 1689.]
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. [Erratum, *JAMA* 2003; 290: 197.]
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
- Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 394-400.
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 349-353.
- Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 243-251.
- Finnerty FA Jr, Maxwell MH, Lunn J, Moser M. Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a two-year comparison of efficacy and safety. *Angiology* 1977; 28: 125-133.
- Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481-487.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-395.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-930.

45. Veterans Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
46. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
47. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665-b1665.
48. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD001841-CD001841. [Medline]
49. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
50. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669-2680.
51. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-1123.
52. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. [Erratum, *JAMA* 2003; 289: 178, 2004; 291: 2196.]
53. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-1409.
54. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-2201.
55. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168: 207-217.
56. Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008; 31: 353-360.
57. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009; 169: 832-842.
58. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
59. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4-9.
60. Elliott WJ, Grimm RH Jr. Using diuretics in practice — one opinion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 856-862.
61. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
62. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
63. Bowlus WE, Langford HG. A comparison of the antihypertensive effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther* 1964; 5: 708-711.
64. Finnerty FA Jr. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensives. *Angiology* 1976; 27: 738-744.
65. Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352-358.
66. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT). Mortality after 10 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616-1628.
67. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292: 43-44.
68. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706-2715.
69. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-261.
70. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update. London: Royal College of Physicians, 2006.
71. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-1762. [Erratum, *J Hypertens* 2007; 25: 2184.]
72. Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre AD, et al. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial results and Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines. *Hypertension* 2009; 53: 617-623.
73. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813-1816.
74. Zhou MS, Schulman IH, Jaimes EA, Raji L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress. *J Hypertens* 2008; 26: 494-500.
75. McInnes GT, Yeo WW, Ramsay LE, Moser M. Cardiotoxicity and diuretics: much speculation, little substance. *J Hypertens* 1992; 10: 317-335.
76. Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 122: 223-226.
77. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 638-648.
78. Cushman WC, Khatri I, Materson BJ, et al. Treatment of hypertension in the elderly. III. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1954-1960.
79. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 2008; 52: 30-36.
80. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.

81. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
82. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892. [Erratum, *JAMA* 1997; 277: 1356.]
83. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. 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: 29-35.
84. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741-751.



## Komentarz

*dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek*  
*Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych*  
*Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy*

### DIURETYKI – WCIAŻ AKTUALNY WYBÓR TERAPEUTYCZNY W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Leki zaliczane do grupy diuretyków prowadzą do utraty wody i sodu z organizmu przez modyfikowanie funkcji nerek. Definiując lek moczopędny, można stwierdzić, że diuretykiem jest każdy lek, który działając bezpośrednio na nerkę, potęguje diurezę. Wpływ ten jest następstwem zarówno bezpośredniego działania leku na komórki nefronu, jak i pośrednio modyfikacji czynników regulacyjnych nefronu.

Pierwszymi lekami moczopędnymi były środki o stosunkowo słabych właściwościach moczopędnych. W dodatku działanie to było jednym z licznych mechanizmów działania tych leków. Należały do nich metyloksantyny (kofeina i teofilina), a także stosowany jako diuretyk działający osmotycznie – mocznik. Badania nad współczesnymi lekami moczopędnymi prowadzone w latach 50. i 60. XX wieku zaowocowały wprowadzeniem do użytku tiazydów i pętlowych leków moczopędnych.

Poszczególne leki zaliczane do diuretyków należą do różnych grup chemicznych, różnią się sposobem działania i siłą potęgowania diurezy. Klasyfikacja diuretyków opiera się więc na patofizjologicznych mechanizmach działania leków. Podział dotyczy sposobu i miejsc działania diuretyków w obrębie nerki. Miejsce działania leku moczopędnego na poziomie nefronu determinuje zarówno siłę działania diuretycznego leku, jak i niektóre z wywoływanych objawów niepożądanych. Znajomość miejsca działania leku moczopędnego jest niesłychanie istotna, ponieważ stosowanie złożonych schematów leczenia pozwala zarówno zwiększyć efekt moczopędny, jak i zmniejszyć liczbę działań niepożądanych. Klasycznym przykładem jest łączenie diuretyków oszczędzających potas z diuretykiem pętlowym lub z tiazydem. Poza nasileniem diurezy uzyskuje się redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia groźnych zaburzeń elektrolitowych. Klasyfikując

diuretyki, często dzieli się je ze względu na siłę działania moczopędnego leku. Siłę tę określa się w procentach wzrostu eliminacji ładunku sodowego po zastosowaniu leku. Do słabych diuretyków (diuretyki osmotyczne, leki oszczędzające potas, metyloksantyny) zalicza się leki, których siła działania moczopędnego nie przekracza 5%. Grupa leków o średnim stopniu działania moczopędnego (tiazyd i leki tiazydopodobne) ma siłę rzędu 5-10%. Do najsilniejszych leków moczopędnych, których zdolność do zwiększania eliminacji sodu przekracza 15%, zalicza się pętlowe leki moczopędne [1].

Diuretyki jako leki obniżające ciśnienie tętnicze zaczęto stosować ponad 60 lat temu. Początkowo stosowano toksyczne i wycofane z użytku diuretyki rtęciowe. Diuretyki pętlowe nie są powszechnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze względu na dużą siłę działania moczopędnego, prowokowanie znacznych zaburzeń elektrolitowych oraz dyskomfort związany ze znacznym nasileniem diurezy. Grupa diuretyków oszczędzających potas ze względu na słabe właściwości hipotensyjne nie jest stosowana w monoterapii, znajduje jednak zastosowanie jako lek zmniejszający hipokaliemię podczas leczenia innymi diuretykami. Ze względu na właściwości metaboliczne istotnie zmniejszające śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca należą, w świetle wyników badań RALES i EPHEBUS, do leków obowiązkowych w tej grupie pacjentów.

Grupą leków moczopędnych preferowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego są tiazyd i leki tiazydopodobne. Dzięki stosunkowo łagodnemu działaniu diuretycznemu, szczególnie w małych dawkach, są skuteczne i bezpieczne. Indapamid wywiera dodatkowo bezpośrednie działanie rozkurczające mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych. Lek był zresztą pierwotnie opracowywany jako obwodowy wazodylator, a nie diuretyk.

Zgodnie z obecnymi wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, diuretyki są jedną z grup leków rozważanych podczas rozpoczynania farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest indywidualizacja leczenia obejmująca także ocenę chorób współistniejących, które mogą stanowić nadrzędne wskazanie do leczenia diuretykiem. Szczególnie korzyści z leczenia diuretykiem odnoszą pacjenci z niewydolnością serca oraz przebytym udarem mózgu. Farmakoterapia powinna być niezwłocznie wdrożona, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi co najmniej 160 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe co najmniej 90 mm Hg, a także u osób z grupy dużego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych z ciśnieniem skurczowym co najmniej 140 mm Hg i/lub rozkurczowym co najmniej 90 mm Hg [1].

Ze względu na wieloczynnikową etiologię nadciśnienia tętniczego skuteczność monoterapii nadciśnienia tętniczego jest ograniczona. Odsetek pacjentów, u których udaje się uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego, wynosi 50-60%. Obniżenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego podczas monoterapii diuretykiem tiazydowym zwykle nie przekracza 10% wartości wyjściowych. Dlatego tak duże znaczenie przypisuje się wielolekowym schematom postępowania. Skuteczność terapii skojarzonej jest większa niż stosowanie dużych dawek leków w monoterapii, a ponadto mniejsze jest ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [2]. Dołączenie tiazydu jako drugiego leku hipotensyjnego prowadzi do znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego [3]. Stosowanie małych i średnich dawek tiazydów mniejsza także śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych [4].

Analizując aktualne zalecenia obserwuje się tendencję do rozpoczynania terapii w schemacie wielolekowym u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym lub u osób z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [1]. Zwłaszcza u osób z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, wymagającym terapii trzema lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze, jednym z nich powinien być diuretyk [5].

Autorzy kanadyjskich wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego praktycznie podeszli do terapii wielolekowej, sugerując jednoznacznie konieczność rozpoczęcia terapii w schemacie wielolekowym u osób, u których ciśnienie skurczowe przekracza o 20 mm Hg wartości docelowe i/lub ciśnienie skurczowe przekracza o 10 mm Hg wartości docelowe [6].

Autorzy aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreślają, że nie

ma obecnie przekonujących dowodów wskazujących na korzyści z obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg. W grupie pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego do docelowych wartości 130-139/80-85 mm Hg. Podobnie nie znajduje obecnie uzasadnienia kryterium wieku jako wpływającego na wybór leku. U osób w podeszłym wieku istotne jest ostrożne obniżanie ciśnienia oraz dążenie do wartości ciśnienia docelowych w przypadku ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg i zwracanie szczególnej uwagi na występowanie działań niepożądanych [1]. Jedyną grupą pacjentów, u których leczenie tiazydami należy szczególnie ostrożnie rozważyć, są młodzi pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na wpływ diabetogenny występujący przy długotrwałej terapii należy wnikliwie rozważyć, korzyści leczenia tiazydem, uwzględniając możliwość wieloletniej terapii i wynikające z niej narażenie pacjenta na ryzyko metaboliczne.

Podsumowując, stosowanie diuretyków zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym jest wciąż aktualnym kierunkiem terapeutycznym. Tiazydy są szczególnie zalecane do stosowania w małych i średnich dawkach, jako drugi lub trzeci lek hipotensyjny u pacjentów z wysokimi wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

## Piśmiennictwo

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009, 18: 308-347.
2. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009, 122: 290-300.
3. Chen JM, Heran BS, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009,4: CD007187.
4. Wright JM, Musini VM: First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 3: CD001841.
5. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, 12: C3-30.
6. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Bell CM, et al.: Canadian Hypertension Education Program. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2009, 25: 287-298.



## Komentarz

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny

prof. dr hab. Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób

Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### **MIEJSCE DIURETYKÓW TIAZYDOWYCH W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W ŚWIETLE OBOWIĄZUJĄCYCH WYTYCZNYCH I OBECNEGO STANU WIEDZY**

Artykuł Ernsta i Mosera prezentowany na łamach *New England Journal of Medicine* w 2009 roku stanowi dobry przegląd farmakologiczny leków moczopędnych, w szczególności diuretyków tiazydowych. Autorzy skupili się na omówieniu budowy chemicznej, mechanizmu działania, farmakokinetyki, farmakodynamiki tiazydów, w mniejszym stopniu przedstawiając pozycję kliniczną tej grupy leków i kontrowersje dotyczące stosowania diuretyków tiazydowych jako leków I rzutu w nadciśnieniu tętniczym.

Leki moczopędne to jedne z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. Zajmują trwałe miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego w monoterapii, a szczególnie w leczeniu skojarzonym. 7 Raport JNC z 2003 roku wskazywał właśnie tę grupę leków hipotensyjnych jako leki I rzutu w terapii hipotensyjnej. Podkreślono w nim, że diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne stanowiły podstawę leczenia hipotensyjnego w większości badań oceniających skuteczność farmakoterapii. Autorzy Raportu uzasadniali swe stanowisko wynikami wielu dotychczas przeprowadzonych programów badawczych, które wykazały zmniejszenie chorobowości i umieralności u chorych z nadciśnieniem leczonych diuretykami. Natomiast zgodnie z zaleceniami European Society of Hypertension (ESH) z 2009 i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2008 roku diuretyki – obok beta-adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagonistów receptorów dla angiotensyny II (sartanów) – należą do głównych grup leków przy rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego. Stanowisko ESH wynika z braku jednoznacznych dowodów, że główne klasy leków hipotensyjnych różnią się pod względem zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego lub ochrony przed poszczególnymi rodzajami incydentów (udar mózgu, zawał serca). W przypadku monoterapii należy się zastanowić z której grupy, spośród pięciu uznawanych za pierwszego rzutu, lek będzie najwłaściwszy u danego pacjenta, biorąc pod uwagę jego cechy konstytucjonalne, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, uszkodzenia narządów, powikłania sercowo-naczyniowe i nerkowe, a także choroby

towarzyszące, czyli zastosować w praktyce zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Również istotny jest wybór konkretnego preparatu w obrębie grupy, co wiąże się z dyskusją na temat istnienia lub braku efektu klasy w obrębie grup leków hipotensyjnych.

Obowiązujące wytyczne podkreślają rolę preparatów długodziałających. Leki te zapewniają bardziej jednorodny efekt hipotensyjny w ciągu doby, co minimalizuje zmienność ciśnienia tętniczego. Autorzy artykułu również przypominają o wyjątkowo długim na tle innych diuretyków czasie działania chlortalidonu, którego czas połowicznej eliminacji wynosi aż 50-60 godzin, a więc lek ten zachowuje wymierną skuteczność nawet w przypadku podawania rzadziej niż raz na dobę.

Autorzy słusznie podkreślają, że diuretyki wykazują największą skuteczność hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym lub sodowrażliwym. Ten typ nadciśnienia występuje znacznie częściej u chorych w podeszłym wieku, osób rasy czarnej oraz otyłych i wiąże się z dużą objętością wewnątrznaczyniową krwi. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami PTNT z 2008 diuretyki są zalecane u chorych z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca. Preferuje się te leki również u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, przebytym udarem mózgu. Doświadczenie kliniczne wskazuje ponadto, że diuretyki są również przydatne w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że pełny wpływ hipotensyjny diuretyków tiazydowych występuje dopiero po kilkunastu dniach leczenia.

Słuszne jest zwrócenie przez autorów uwagi na dawki diuretyków tiazydowych w badaniach klinicznych. Terapia hydrochlorotiazydem 50-100 mg dziennie wiązała się z korzystnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Obecnie stosuje się znacznie mniejsze dawki tego leku w monoterapii czy w preparacie złożonym, więc nie można zakładać, że stosując małe dawki tego leku uzyskamy taki sam stopień redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy często powołują się na wyniki badania ALLHAT, w którym wykazano większą skuteczność chlortalidonu nad lizinoprilem w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z nadciśnieniem. Jednak zwracam uwagę, że diuretyk

ten był istotnie skuteczniejszy niż ACE-I tylko u osób rasy czarnej (35% populacji badanej). W sprzeczności z badaniem ALLHAT prezentują się wyniki badania ANBP-2, w którym ACE-I (enalapril) okazał się skuteczniejszy od chlortalidonu w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u osób z nadciśnieniem, szczególnie u mężczyzn.

Autorzy artykułu, omawiając leki moczopędne, niestety nie omawiają cech farmakologicznych oraz wyników badań klinicznych oceniających indapamid SR, diuretyk najczęściej stosowany w Europie (w przeciwieństwie do popularnego chlortalidonu w USA). W czasach medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM) to właśnie indapamid obok chlortalidonu posiada najwięcej badań klinicznych, w których udowodniono jego korzystny wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych (ADVANCE, HYVET, PROGRESS).

Ten diuretyk tiazydopodobny pod wieloma względami znacznie się różni od innych i wydaje nam się, że wymaga omówienia. Na działanie hipotensyjne indapamidu składa się kilka mechanizmów. Miejsce działania tego leku to głównie nerki, w których nasila diurezę i natriurezę, oraz naczynia tętnicze, na które indapamid działa rozszerzająco. Pierwszy mechanizm (jak wszystkich tiazydów) powoduje zmniejszenie wolemii i stężenia sodu w organizmie, natomiast drugi zmniejsza opór obwodowy. Indapamid wywiera działanie diuretyczne poprzez hamowanie resorpcji zwrotnej sodu w proksymalnym odcinku kanalików dalszych. Tym samym zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywierając wpływ hipotensyjny. Jednak hipotensyjne działanie indapamidu związane jest w głównej mierze z mechanizmem wazodylatacyjnym. Na działanie naczyniorozszerzające indapamidu składa się wiele elementów. Między innymi lek ten zmniejsza transport zewnątrzkomórkowych jonów wapnia przez błonę komórkową, wpływa na uwalnianie wapnia z retikulum endoplazmatycznego i wiąże się z kanałami wapniowymi błony komórkowej. Ponadto indapamid może zmniejszać zawartość sodu w komórkach mięśni gładkich tętnic. Indapamid wykazuje znacznie mniejszy niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów i glukozy w porównaniu z klasycznymi diuretykami tiazydowymi. Dzięki tym właściwościom może być bezpiecznie stosowany w większej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których diuretyki tiazydowe nie są wskazane jako optymalne leki hipotensyjne. Wiele dużych badań wykazało ochronny i korzystny wpływ indapamidu na powikłania narządowe wywołane nadciśnieniem tętniczym (LIVE, NESTOR).

Jednym z podstawowych celów terapii hipotensyjnej jest zapobieganie powikłaniom narządowym. Metaanalizy dotyczące wpływu leków hipotensyjnych

na regresję przerostu lewej komory serca wskazują na przewagę sartanów, inhibitorów konwertazy angiotensyny nad diuretykami. Klasyczne leki moczopędne powodują regresję LVH poprzez zmniejszenie wymiaru wewnętrznego lewej komory związane z obniżeniem przez diuretyki obciążenia wstępnego. Wyjątek pod względem skuteczności diuretyków w regresji LVH stanowi badanie LIVE (Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide vs Enalapril) z udziałem indapamidu SR. W badaniu stwierdzono porównywalne obniżenie ciśnienia tętniczego w obu grupach, natomiast w grupie leczonej indapamidem SR istotnie większą regresję masy lewej komory. Prawdopodobnie indapamid zmniejsza LVH głównie poprzez redukcję grubości jej ścian. Godne zauważenia jest również badanie 4E przeprowadzone u pacjentów z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca z zastosowaniem eplerenonu (również pobieżnie omówionego leku w artykule), nowoczesnego leku moczopędnego z grupy antagonistów aldosteronu lub enalaprilu bądź obu leków w połączeniu. Wykazano podobną skuteczność obu leków na regresję LVH, a leczenie skojarzone charakteryzowało się większą skutecznością w regresji przerostu lewej komory serca.

O ile stosowanie diuretyku tiazydowego jako jedynego leku pierwszego rzutu budzi kontrowersje, nie mamy wątpliwości co do skuteczności leków moczopędnych w terapii skojarzonej. W celu osiągnięcia ciśnienia tętniczego zalecanego przez towarzystwa naukowe większość pacjentów wymaga politerapii nadciśnienia tętniczego dwoma lub większą liczbą leków. Wytyczne ESH z 2009 wśród preferowanych połączeń leków wymieniają dwa schematy terapii skojarzonej z udziałem diuretyku: ACE-I + diuretyk, sartan + diuretyk. Takie połączenia w dużych próbach klinicznych zmniejszały ryzyko sercowo-naczyniowe. Natomiast najbardziej racjonalną kombinacją trzech leków (konieczna u co najmniej 15-20% pacjentów z NT) wydaje się ACE-I + antagonista wapnia + diuretyk.

Autorzy artykułu również nie wspominają o roli diuretyków tiazydowych w terapii nadciśnienia preparatem złożonym. Terapia lekiem złożonym lepiej kontroluje wartości nadciśnienia tętniczego (uzupełniając się mechanizmy działania różnych grup leków) oraz poprawia komfort życia pacjenta (compliance) dzięki lepszej tolerancji leku. Diuretyk i lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron wchodzący w skład preparatu złożonego obniża ciśnienie tętnicze przy wykorzystaniu różnych mechanizmów wzajemnie się uzupełniających. Spadek ciśnienia tętniczego jest większy niż przy zastosowaniu poszczególnych jego składników w monoterapii, a poprzez połączenie dwóch grup leków w mniejszych dawkach liczba działań niepożądanych przez nie wywołanych jest mniejsza. Także w celu uproszczenia schematu leczenia preparat złożony jest podawany raz na dobę. W skojarzeniu leku blokującego aktywność układu RAA i diuretyku tiazydowego oby-

dwa leki na różnej drodze wpływają na układ renina-angiotensyna, co dzięki synergicznemu działaniu korzystnie zwiększa ich wpływ hipotensyjny, a tym samym zmniejsza częstość występowania objawów niepożądanych. Należy zaznaczyć, że obserwowany wpływ hipotensyjny może być większy od sumy efektów poszczególnych leków (synergizm hiperaddycyjny), ponieważ dochodzi do wzajemnego oddziaływania obydwu preparatów – wzrost aktywności układu renina-angiotensyna pod wpływem leku moczopędnego zwiększa siłę działania hipotensyjnego ACE-I.

Autorzy artykułu przypominają o działaniach niepożądanych diuretyków tiazydowych. Pogorszenie się parametrów gospodarki węglowodanowej oraz pojawienie się nowych przypadków cukrzycy podczas terapii diuretykami jest zjawiskiem znanym i często opisywanym w piśmiennictwie. Wyniki jednego z ostatnich dużych długoterminowych prospektywnych badań wykazały, że częstość wystąpienia nowego przypadku cukrzycy podczas terapii diuretykiem wynosi 4,8% na rok. Pogorszenie tolerancji glukozy i związane z tym ryzyko pojawienia się cukrzycy jest niepokojące, ponieważ związane jest ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie leku hamującego układ renina-angiotensyna z tiazydem stanowiło do tej pory skuteczną terapię hipotensyjną u pacjentów z zespołem metabolicznym. Za stosowaniem tych leków w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego przemawiało powszechne przekonanie o niwelowaniu niekorzystnego wpływu diuretyku tiazydowego na gospodarkę węglowodanową przez korzystne działanie na insulinowrażliwość leków hamujących układ renina-angiotensyna. Koncepcję tę podważyły wyniki badania STAR, w którym wykazano, że u chorych z zespołem metabolicznym i nieprawidłową tolerancją glukozy terapia skojarzona trandolaprilem i werapamilom o przedłużonym działaniu (T/W) w porównaniu z leczeniem losartanem i hydrochlorotiazydem (L/H) spowodowała zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę. W badaniu STAR wykazano, że połączenie ACE-I z niedihydropirydynowym antagonistą wapnia w przeciwieństwie do połączenia sartanu z diuretykiem tiazydowym nie pogorszyło metabolizmu węglowodanów u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy (impaired glucose tolerance, IGT) i zespołem metabolicznym. Wyniki te pozostają w zgodzie z wynikami badania ACCOMPLISH, w którym skojarzenie ACE-I z antagonistą wapnia powodowało większą redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych niż połączenie ACE-I z diuretykiem tiazydowym. Kwestią otwartą pozostaje, czy takie same wyniki uzyskano by w badaniach STAR i ACCOMPLISH, gdyby zastosowanym lekiem moczopędnym był diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon lub indapamid). Należy pamiętać, że ryzyko cukrzycy podczas stosowania diuretyku tiazydowego jest szczególnie duże przy skojarzeniu diuretyku z beta-adrenolitykiem.

Przedmiotem dyskusji jest znaczenie kliniczne wzrostu stężenia kwasu moczowego pod wpływem leków moczopędnych. Wzrost urykemii zależy od dawki diuretyku. Zauważono, że leki moczopędne powodują retencję kwasu moczowego już w pierwszych dniach stosowania, lecz znacząca hiperurykemia rozwija się u osób z nadciśnieniem po okresie nie krótszym niż 2 miesiące. Dłuższe podawanie diuretyków tiazydowych nie powoduje dalszego nasilenia urykemii. Badania nad zależnością między wyjściowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy a jego wzrostem pod wpływem diuretyków tiazydowych dały sprzeczne wyniki. Wpływ tiazydów na stężenie kwasu moczowego jest również niezależny od wpływu na insulinoporność i innych zmian metabolicznych typowych dla tej grupy leków. Podobny wpływ na stężenie kwasu moczowego wywierają diuretyki pętlowe. Wśród leków moczopędnych jedynie diuretyk tiazydopodobny, indapamid, oraz diuretyki oszczędzające potas, amilorid i triamteran, są pozbawione tego niekorzystnego działania. Większość przypadków hiperurykemii związanych z leczeniem tiazydami jest bezobjawowa, a dna stawowa występuje u tych chorych z częstością mniejszą niż 10%. Opisywano jednak ostre napady dny moczanowej w przebiegu leczenia tiazydami, dlatego leków moczopędnych należy unikać u osób z wywiadem obciążonym dną moczanową.

W subanalizie badania SHEP, przeprowadzonego z udziałem 4327 pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym, w pięcioletniej obserwacji leczenia diuretykiem (chlortalidon) *vs* placebo zaobserwowano, że wśród leczonych diuretykiem uzyskiwano istotne zmniejszenie częstości incydentów wieńcowych tylko w tej grupie pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy nie uległ zwiększeniu o więcej niż 1 mg/dl. W grupie chorych z dużym wzrostem stężenia kwasu moczowego korzyści mierzone redukcją ryzyka wieńcowego były porównywalne z placebo. Rezultatu tego nie można było wytłumaczyć wpływem hipotensyjnym. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego nie wymagają monitorowania stężenia kwasu moczowego w trakcie terapii lekiem moczopędnym, jednak takie informacje mogą być przydatne dla oceny celowości leczenia diuretykiem. W tym kontekście istotne jest spostrzeżenie, że leki blokujące aktywność układu RAA przeciwdziałają ewentualnej hiperurykemii związanej z zastosowaniem diuretyku tiazydowego.

## Piśmiennictwo

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: A European Society of Hypertension (ESH) Task Force Document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
2. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.



3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
4. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, suppl. C.
5. Franse LV. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154.
6. Woodworth BP, Mowat AG. Rapid development of gouty tophi after diuretic therapy. *J Rheumatol* 1985; 12, 376-384.
7. Bengtsson C. Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med Scand* 1972; 191, 433-438.
8. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-2597.
9. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.