

Diuretyki w leczeniu hipotensyjnym — nowe doniesienia, stare wątpliwości. Czas na rozsądny wybór?

**Diuretics in antihypertensive treatment — new facts, old concerns.
Is it time for a right choice?**

Summary

Diuretics are well-established antihypertensive agents. The recent American hypertension guidelines (JNC 7) ascribe a singular place to diuretics in first-line treatment of uncomplicated hypertension following a one-sided interpretation of the ALLHAT results. In contrast, in the guidelines of the European Society of Hypertension published in 2003, diuretics are placed alongside beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, sartans, and calcium antagonists as the drugs of the first choice, but not preference. Detailed analysis of ALLHAT, as well as ASCOT study did not confirm superiority of diuretics over other classes of antihypertensive agents. ASCOT study has even showed the superiority of new groups of antihypertensive drugs over conventional therapy in the risk reduction of serious cardiovascular complications of hypertension. The aim of the study is to answer the question, if the actually increasing position of diuretics in antihypertensive therapy is scientifically and clinically justifiable, and if their less expressive organoprotective actions and their numerous adverse effects are strong enough arguments against the therapeutic universality of this group of drugs.

key words: antihypertensive therapy, diuretics

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 6, pages 474–488.

Od czasu pojawienia się na rynku farmaceutycznym w 1959 roku hydrochlorotiazydu diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne zajmują ważną pozycję w terapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjna tej grupy leków nigdy nie podlegała dyskusji, zmieniały się natomiast oceny jej przydatności klinicznej. Prymat diuretyków tiazydowych jako leków hipotensyjnych przypada na lata 60. i 70. ubiegłego wieku, kiedy to w dużych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (*Veterans Administrations Trials*), opartych na terapii hydrochlorotiazydem, wykazano po raz pierwszy w historii medycyny, że terapia umiarkowanego [1] i ciężkiego nadciśnienia tętniczego [1] istotnie zmniejsza liczbę zachorowań i zgonów z powodu powikłań nadciśnienia. W latach 80. ich popularność zmalała [2]. Ukazało się wówczas wiele doniesień o zaburzeniach elektrolitowych i metabolicznych wywoływanych przez diuretyki tiazydowe. Sądzono, że mogą one istotnie zmniejszać korzyści osiągnięte dzięki obniżeniu ciśnienia tętniczego. Informacje te oraz wprowadzenie nowych grup leków hipotensyjnych spowodowały w Stanach Zjednoczonych zmniejszenie częstości przepisywania recept na diuretyki z 56% na 27% [2]. Opublikowanie w latach 90. wyników trzech dużych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych wśród chorych na nadciśnienie tętnicze w podeszłym wieku, które potwierdziły skuteczność diuretyków w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym, spowodowało ponowny wzrost zainteresowania tą grupą leków hipotensyjnych [3–5]. Wobec braku podobnych dowodów dotyczących nowych grup leków hipotensyjnych w wyciecznych V edycji Raportu *Joint National Committee*

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

(JNC), oprócz β -adrenolityków pozostawiono diuretyki jako jedyne leki I rzutu [6]. W wytycznych JNC VII jeszcze bardziej zmodyfikowano zalecenia dotyczące wyboru leku I rzutu [7]. W każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydowego. Na aktualne wytyczne amerykańskie decydujący wpływ miały wyniki badania *The Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [8]. Pobieźna analiza wyników tego badania doprowadziła do sformułowania uproszczonego wniosku dotyczącego terapii hipotensyjnej. W interpretacji badaczy amerykańskich brak przewagi którejkolwiek grupy leków w zakresie głównych celów terapii hipotensyjnej przemawia za stosowaniem w pierwszym rzucie diuretyków tiazydowych ze względu na ich niższą cenę i lepszą dokumentację badawczą. Szczegółowa analiza badania ALLHAT nie potwierdza jednak wyższości diuretyków nad innymi klasami leków. Wyższości takiej nie potwierdziło również badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)* [9]. Co więcej, w badaniu tym wykazano przewagę nowych grup leków hipotensyjnych nad terapią konwencjonalną w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia wielu poważnych powikłań nadciśnienia tętniczego. Czy zatem na podstawie tych danych diuretyki tiazydowe powinny być preferowaną grupą leków przy rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej? Ponadto, czy wyniki jednego, nawet najlepiej zaplanowanego badania (np. ALLHAT lub ASCOT) upoważniają do zmiany zaleceń terapeutycznych i lansowania takiej lub innej grupy leków? Artykuł ten jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy ponownie rosnąca od chwili ukazania się wyników badania ALLHAT pozycja diuretyków w terapii hipotensyjnej ma uzasadnienie naukowe i kliniczne oraz czy mniej wyrażone działania narządoprotekcyjne diuretyków i przypisywane im liczne działania niepożądane są wystarczająco silnym argumentem przemawiającym przeciwko uniwersalności terapeutycznej tej grupy leków.

Leki moczopędne dzieli się na cztery klasy w zależności od budowy chemicznej i miejsca działania w nefronie [10]. Różnice te determinują skuteczność hipotensyjną wyrażoną jako maksymalny procent wydalonego chlorku sodowego [11]. Terapię hipotensyjną rozpoczyna się najczęściej od diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych, które nasilają diurezę poprzez hamowanie resorpcji zwrotnej sodu w początkowym odcinku kanalika dystalnego, w miejscu odpowiedzialnym za zwrotne wchłanianie 5–8% przefiltrowanego sodu. Diuretyki pętli Henlego zmniejszają resorpcję zwrotną chloru poprzez zahamowanie wspólnego systemu transporto-

wego dla sodu, potasu i chloru w błonie grubego, wstępującego ramienia pętli Henlego, gdzie w warunkach fizjologicznych wchłanianiu zwrotnemu ulega 35–45% przefiltrowanego sodu. Przejście dużych ilości sodu do kanalika dalszego zwiększa wydalanie potasu. Ponadto leki te stymulują wytwarzanie prostaglandyn, co może dodatkowo nasilać diurezę wskutek wzrostu przepływu kłębuszkowego. W związku z tym diuretyki pętlowe wywierają silniejszy efekt diuretyczny i mają szybszy i gwałtowniejszy początek działania niż diuretyki tiazydowe. Nie wpływa to jednak na skuteczność hipotensyjną. Diuretyki pętlowe, jeśli są stosowane w równoważnych dawkach, nie są skuteczniejsze od tiazydów w obniżaniu ciśnienia tętniczego i nie powodują częściej objawów niepożądanych [10]. Stosowane są głównie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg%). Diuretyki oszczędzające potas hamują proces wymiany jonu sodowego na potasowy w kanalikule dalszym oraz wydalanie jonu wodorowego [11]. Efektywność tej klasy leków jest niska — ocenia się ją na około 2%. Podawane samodzielnie są słabymi lekami hipotensyjnymi. Leki działające na kanaliki bliższe (inhibitory karboanhydrasy węglanowej, leki działające osmotycznie) rzadko stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego [11].

Pierwotny efekt hipotensyjny jest skutkiem zmniejszenia zawartości sodu i wody w organizmie oraz jego następstw: zmniejszenia objętości osocza oraz pojemności minutowej serca [10]. W ciągu kilku tygodni rzut serca i objętość osocza ulegają stopniowej normalizacji, maleje natomiast całkowity opór obwodowy. Właśnie ta zmiana hemodynamiczna jest odpowiedzialna za trwałe obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych długotrwale leczonych diuretykami. Wśród potencjalnych mechanizmów obniżenia oporu obwodowego wymienia się zmniejszenie zawartości sodu i wody w ścianie naczyń oraz ich reaktywności na hormony presyjne. Spadek oporu obwodowego może być również wynikiem otwarcia kanałów potasowych w sarkolemii komórek mięśni gładkich naczyń. Otwarcie tych kanałów osłabia depolaryzację i zmniejsza napływ jonów wapnia do komórki przez kanały zależne od potencjału, prowadząc w efekcie do spadku wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i wtórnie całkowitego oporu obwodowego. Diuretyki pętlowe stymulują ponadto wytwarzanie w nerkach naczyniorozszerzających prostaglandyn i kinin, co może dodatkowo nasilać diurezę, wskutek wzrostu przepływu kłębuszkowego. Leki moczopędne mogą również wywierać bezpośrednie działanie wazodylatacyjne [12]. Diuretyk tiazydopodobny, indapamid w dawce 1,5 mg na dobę, wykazuje stosunkowo nieduży efekt diuretyczny, a jego właści-

wości hipotensyjne tłumaczy się bezpośrednim działaniem na naczynia krwionośne — poprawą podatności tętnic i zmniejszeniem oporów obwodowych (systemowego i tętniczek). Zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego jest wynikiem zwiększonej odpowiedzi na endogenne czynniki wazopresyjne, włączając prostaglandynę F_2 , zmniejszonego przez błonowego transportu wapnia, wzrostu stężenia działającej wazodylatorycznie prostaglandyny E_2 , której produkcja jest zmniejszona w nadciśnieniu samoistnym [12]. Ponadto indapamid i jego główny metabolit, 5-hydroksyindapamid, mają zdolność usuwania wolnych rodników w sposób zależny od dawki, podobnie jak α -tokoferol [13]. Istnieją również dowody sugerujące, że indapamid może przywracać uwalnianie tlenu azotu po jego zahamowaniu przez upośledzoną funkcję prostanoidów [12]. Diuretyki pętlowe mogą również wpływać na hemodynamikę poprzez mechanizmy pozanerkowe. Podane dożylnie wykazują szybkie działanie naczyniorozszerzające, jeszcze przed wystąpieniem efektu diuretycznego [14].

Zwiększona podaż chlorku sodu oraz zwiększenie objętości osocza przez intensywne nawadnianie osłabiają lub znoszą pierwszą fazę działania hipotensyjnego diuretyków tiazydowych, zależną od komponentu natriuretycznego [15]. Dlatego więc diuretyki tiazydowe są nieskuteczne w warunkach sprzyjających retencji sodu i wody, na przykład w niewydolności krążenia. Diuretyki tiazydowe są również nieskuteczne, gdy przesączanie kłębuszkowe spada poniżej 30 ml/min (stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,5$ mg% lub > 150 μ mol/l), ponieważ warunkiem ich działania jest przedostawanie się do kanalików dalszych, a endogenne kwasy organiczne powstające w niewydolności nerek konkurują z tiazydami o transport do kanalików nerkowych [10]. Odpowiedź nerkowa na diuretyki tiazydowe zmniejsza się progresywnie równoległe do stopnia niewydolności nerek.

Obniżając ciśnienie i zmniejszając objętość osocza, diuretyki aktywują równocześnie układ współczulny oraz układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) — mechanizmy kompensacyjne przeciwdziałające tym zmianom — prowadząc do rozwoju wtórnego hiperaldosteronizmu. Reakcja hipotensyjna na leki moczopędne u konkretnego pacjenta zależy więc od stopnia pobudzenia mechanizmów przeciwdziałających obniżeniu ciśnienia tętniczego i zmniejszeniu objętości płynów. Osoby z wyjściową niską aktywnością reninową osocza (PRA, *plasma renin activity*), u których po podaniu diuretyku wzrost PRA jest niewielki, dobrze reagują na te leki [16].

Skuteczność hipotensyjna diuretyków tiazydowych stosowanych samodzielnie jest podobna do skuteczności hipotensyjnej innych klas leków [17].

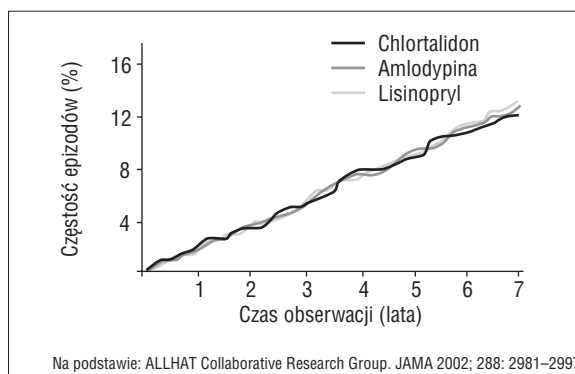
Z przedstawionego mechanizmu działania wynika, że (w uproszczeniu) spośród trzech realnie modyfikowalnych mechanizmów naciśnienia tętniczego — upośledzonej zdolności nerki do regulacji objętości wewnątrznaczyniowej (naciśnienie objętościowe), nadmiernej aktywności różnorodnych wazokonstrykcyjnych układów hormonalnych (naciśnienie oporowe) i upośledzonej podatności dużych tętnic (izolowane naciśnienie skurczowe [ISH, *isolated systolic hypertension*]) — diuretyki tiazydowe działają korzystnie na mechanizm nerkowy. Nie oznacza to oczywiście słabej skuteczności hipotensyjnej diuretyków tiazydowych w pozostałych postaciach naciśnienia; na przykład w ISH ich skuteczność jest wysoka i najlepiej udokumentowana [18]. Fakty te nakazują jednak się zastanowić, czy w perspektywie kilkudziesięciu lat leczenia zalecenie diuretyków tiazydowych w każdym przypadku, szczególnie u osób młodych, z nadciśnieniem hiperkinetycznym lub zależnym od oporu naczyniowego, jest słuszne. W tej grupie wiekowej brak danych dokumentujących przewagę diuretyków tiazydowych. W razie konieczności zastosowania leku moczopędnego słusznym wyborem wydają się diuretyki tiazydopodobne, zwłaszcza indapamid równie skuteczny jak tiazydy w obniżaniu ciśnienia tętniczego, który poprzez zmniejszanie odpowiedzi presyjnej na czynniki wazokonstrykcyjne, stymulowanie uwalniania związków naczyniorozszerzających oraz poprawę podatności naczyń koryguje również dwa pozostałe mechanizmy naciśnienia.

Diuretyki tiazydowe są jedyną grupą leków hipotensyjnych, co do której przeprowadzono badania kontrolowane placebo, oceniające wpływ terapii na wszystkie podstawowe powikłania choroby naciśnieniowej. Już w pierwszym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim [2] diuretyki tiazydowe osiągnęły tak dużą efektywność w zmniejszeniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych, jakiej nie udało się uzyskać w wypadku zmniejszenia częstości zgonów u pacjentów z niewydolnością krążenia za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) czy w zmniejszeniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą statyn [19]. W kilku kolejnych wielośrodkowych próbach klinicznych przeprowadzonych w Europie i Stanach Zjednoczonych wśród osób z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub izolowanym skurczowym, łagodnym i umiarkowanym, u kobiet i mężczyzn, wykazano zgodnie skuteczność diuretyków tiazydowych w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym, w tym chorobie niedokrwiennej serca, udarom mózgu i niewydolności krążenia [1, 3–5, 20–25].

Należy jednak podkreślić, że większość badań z udziałem tiazydów dotyczyła osób z nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym, u których wykazanie korzyści z terapii jest łatwiejsze ze względu na dużą liczbę obserwowanych incydentów sercowo-naczyniowych w badanej populacji.

Biorąc pod uwagę badania kontrolowane placebo, pozycja innych grup leków hipotensyjnych jest na tle diuretyków tiazydowych znacznie słabsza i zapewne już się nie poprawi ze względu na zaprzestanie ze względów etycznych długofalowych badań kontrolowanych placebo w nadciśnieniu tętniczym. Korzyści z terapii β -adrenolitykami wykazano, co prawda, w wielu dużych badaniach klinicznych, jednak większość z nich dotyczyła prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Spośród innych grup leków hipotensyjnych antagonisty wapnia (nitrendypina) mają tylko jedno dokumentujące znaczne korzyści, duże badanie kliniczne, kontrolowane placebo, które dotyczyło jednak pacjentów w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [26]. Natomiast w badaniu wykazującym przewagę inhibitora ACE nad placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym tylko połowa pacjentów miała nadciśnienie [27].

W ostatnich latach ukazały się wyniki kilku poważnych badań klinicznych, oceniających korzyści stosowania nowych grup leków hipotensyjnych w porównaniu z terapią konwencjonalną (diuretyk lub β -adrenolityk) [9, 28–33]. Badanie ALLHAT było największym, które umożliwiło analizę problemu, czy terapię niepowikłanego nadciśnienia należy bezwzględnie rozpoczynać od diuretyków tiazydowych. Program ALLHAT był randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem klinicznym porównującym u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w trakcie 4–8-letniej obserwacji, wpływ terapii opartej na diuretyku tiazydowym — chlortalidonie ($n = 15\ 255$) — z leczeniem α -adrenolitykiem — doksazosyną ($n = 9061$) — lub antagonistą wapnia — amlodypiną ($n = 9048$) — bądź inhibitorem konwertazy angiotensyny — lizinoprylem ($n = 9054$) [8]. Pierwotnym celem było ustalenie wpływu tych leków na sumaryczną częstość zgonów z przyczyn wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. Analizowano również śmiertelność całkowitą, częstość udarów mózgu, niewydolności krążenia i wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych. Grupa leczona doksazosyną przedwcześnie zakończyła badanie wobec stwierdzenia 2-krotnego wzrostu incydentów niewydolności serca i większej o 25% częstości incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią lekiem moczopędnym. Ostatecz-



Rycina 1. Wpływ leczenia na pierwotny punkt końcowy (ilość zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca + zawałów serca niezakończonych zgonem) w badaniu ALLHAT

Figure 1. Effect of treatment on the primary endpoint (fatal coronary heart disease and non-fatal myocardial infarcts) in the ALLHAT study

ne wyniki po 4,9-letniej obserwacji nie wykazały różnic w zakresie łącznej częstości zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem w trzech obserwowanych grupach (ryc. 1).

Również śmiertelność ogólna nie różniła się istotnie. Natomiast pacjenci leczeni amlodypiną wykazywali o 38% większą częstość epizodów niewydolności serca (ryzyko względne [RR, *relative risk*], 1,38; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*], 1,25–1,52) w porównaniu z grupą leczoną chlortalidonem. Podobnie w wypadku terapii lizinoprylem. Ryzyko niewydolności krążenia okazało się o 19% wyższe (RR, 1,19; 95% CI, 1,07–1,31), udaru mózgu o 15% (RR, 1,15; 95% CI, 1,02–1,30), a wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe były o 10% częstsze (RR, 1,10; 95% CI, 1,05–1,16) w porównaniu z terapią chlortalidonem. Autorzy postawili zdecydowany wniosek, że diuretyki tiazydowe mają przewagę nad pozostałymi grupami leków hipotensyjnych w zapobieganiu poważnym powikłaniom nadciśnienia i powinny być preferowane przy rozpoczynaniu leczenia.

Badanie *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) [30] zaprojektowano w celu porównania korzyści leczenia antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyn o długim czasie działania (nifedypina GITS) i ko-amilozydem (hydrochlorotiazyd + amilorid). Badaniem objęto 6321 pacjentów w wieku 55–80 lat z nadciśnieniem tętniczym $> 150/95$ mm Hg lub ISH > 160 mm Hg oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Po 4,5 roku obserwacji średnie wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się istotnie pomiędzy obiema grupami chorych. Nie stwierdzono również istotnych różnic w śmiertelności ogólnej

i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w częstości incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem. Jednak w grupie leczonej antagonistą wapnia znacznie większe było ryzyko zawału serca zakończonego zgonem (RR, 3,22; 95% CI, 1,18–8,80) i niewydolności krążenia (RR, 2,20; 95% CI, 1,07–4,49).

Innym badaniem porównującym terapię niedihydropirydynowym antagonistą wapnia, diltiazemem, z terapią konwencjonalną (diuretyk lub β -adrenolityk) było badanie *Nordic Diltiazem (NORDIL)* [29] — prospektywna, randomizowana, 4,5-letnia obserwacja obejmująca 10 881 pacjentów w wieku 50–74 lat, z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe > 100 mm Hg). Oceniano częstość pierwotnych zdarzeń końcowych: udary mózgu oraz zawały serca zakończone i niezakończone zgonem, śmiertelność sercowo-naczyniowa z innych przyczyn. Nie stwierdzono różnic w zakresie złożonego punktu końcowego, ale udary mózgu wystąpiły istotnie rzadziej (RR, 0,80; 95% CI, 0,65–0,99) u pacjentów leczonych diltiazemem niż u osób leczonych diuretykiem i/lub β -adrenolitykiem. Z drugiej strony zauważono tendencję do mniejszego ryzyka zawału serca u pacjentów stosujących terapię konwencjonalną. Duża liczba pacjentów leczonych β -adrenolitykiem nie pozwala na wyciągnięcie z tego badania istotnych wniosków dotyczących diuretyków tiazydowych.

Badanie *Captopril Prevention Project (CAPPP)* [28] to prospektywna, otwarta próba porównująca wpływ leczenia opartego na inhibitorze konwertazy angiotensyny z terapią konwencjonalną (diuretyk i/lub β -adrenolityk) u 11 019 pacjentów w wieku 25–60 lat z ciśnieniem rozkurczowym > 100 mm Hg. Oceniano częstość incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z tych przyczyn. Te pierwotne punkty końcowe nie wykazywały różnic pomiędzy grupami, natomiast ryzyko udaru mózgu w grupie otrzymującej kaptopryl było o 25% większe (RR, 0,25; 95% CI, 1,01–1,55). Badanie budziło pewne zastrzeżenia metodologiczne, a także związane z nierównoważnością docelowego ciśnienia w badanych grupach.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu *Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP-2)* [32] uczestniczyło 6614 osób w wieku podeszłym (70–84 lat) z ciśnieniem \geq 180/105 mm Hg zakwalifikowanych do jednej z trzech grup: leczonych konwencjonalnie (diuretyk i/lub β -adrenolityk), leczonych inhibitorem ACE oraz leczonych antagonistą wapnia. Obniżenie ciśnienia w trakcie 2-letniej obserwacji było porównywalne we wszystkich grupach. Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania punktów końcowych między lekami konwencjonalnymi a inhibitorem ACE, antagonistą wapnia lub połączeniem leków

z obu tych grup, chociaż inhibitor ACE okazał się korzystniejszy od antagonisty wapnia w zmniejszeniu ryzyka zawału serca i niewydolności krążenia.

Celem badania *Second Australian Blood Pressure (ANBP-2)* [33] było porównanie inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego jako leków I rzutu w terapii nadciśnienia u 6083 pacjentów w wieku podeszłym (65–84 lat). Inhibitor ACE okazał się korzystniejszy w redukcji ryzyka wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic u kobiet.

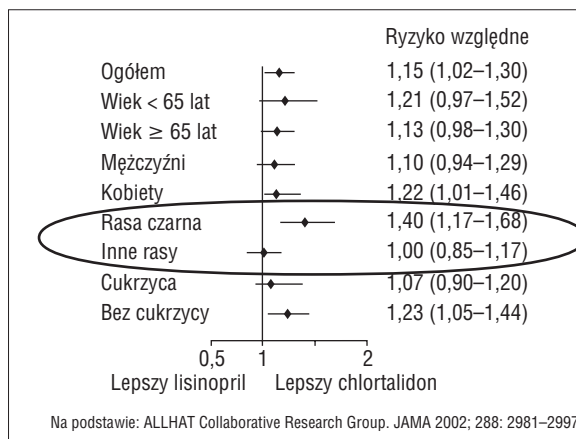
Nawet pobieżna analiza tych dużych badań porównawczych wskazuje, że wszystkie cztery podstawowe grupy leków hipotensyjnych wykazują porównywalny, korzystny wpływ na odległe rokowanie w nadciśnieniu tętniczym. Stwierdzone sporadycznie różnice pomiędzy grupami w zmniejszeniu ryzyka pojedynczych powikłań nie układają się w logiczną tendencję stanowiącą o przewadze którejś z grup leków. Nieprawdziwa jest zatem hipoteza oparta na różnicach we właściwościach narządoprotekcyjnych poszczególnych grup leków, że nowe leki będą wykazywać przewagę nad diuretykami tiazydowymi, ani lansowany po badaniu ALLHAT pogląd, że diuretyki tiazydowe mają pewną przewagę nad antagonistami wapnia, a zwłaszcza inhibitorami ACE. Ten wniosek został potwierdzony w metaanalizie randomizowanych, porównawczych prób klinicznych w nadciśnieniu tętniczym, przeprowadzonej przez *WHO/ISH Blood Pressure Trialist' Collaboration* [34].

Nową jakość wnoszą zakończone niedawno badanie ASCOT, w którym porównywano nowe leki hipotensyjne (antagonista wapnia i inhibitor ACE) z terapią konwencjonalną (β -adrenolityk i diuretyk) w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca [9]. Głównym punktem końcowym był zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z powodu choroby wieńcowej. Oceniano również śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość udarów mózgu, niewydolności krążenia oraz wszystkich incydentów i zabiegów sercowo-naczyniowych, jak również częstość nowych przypadków cukrzycy i rozwoju niewydolności nerek. Ponad 19 000 pacjentów w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym \geq 160/100 mm Hg (lub \geq 140/90 mm Hg na 1 lub 2 lekach hipotensyjnych) z co najmniej trzema czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego randomizowano do grupy otrzymującej amlodypinę w dawce 5 mg (n = 9639) lub atenolol w dawce 50 mg (n = 9618). W razie konieczności w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia < 140/90 mm Hg dawki zwiększano i dodawano kolejne leki (peryndopryl 4 mg do amlodypiny i bendroflumetiazyd 1,25 mg do atenololu). Po 5,4 roku obserwacji średnie ciśnienie

tętnicze było podobne w obu grupach: 135,5 mm Hg w grupie amlodypiny oraz 136,3 mm Hg w grupie atenololu. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości głównego punktu końcowego. Zaobserwowano natomiast istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej (RR 0,86; $p = 0,005$) i z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR 0,76; $p = 0,0017$), częstości wszystkich zdarzeń wieńcowych (RR 0,86; $p = 0,0048$), wszystkich zdarzeń i zabiegów sercowo-naczyniowych (RR 0,84; $p < 0,0001$) oraz częstości udaru mózgu (RR 0,77; $p = 0,0007$). Badanie to sugeruje, że kumulacja różnic w działaniu narządoprotekcyjnym przy zastosowaniu dwóch starych (β -adrenolityk i diuretyk) i nowych (antagonista wapnia i inhibitor ACE) leków hipotensyjnych może się przekładać na różnice we wpływie na rokowanie odległe.

Wobec różnych mechanizmów działania poszczególnych grup leków hipotensyjnych, fakt, że odległy efekt ich działania jest taki sam, budzi zdziwienie. Istnieją dwa wytłumaczenia tego paradoksu. Po pierwsze, stopień obniżenia ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem jest tak ważnym czynnikiem prognostycznym, że przy prawidłowo przeprowadzonym badaniu klinicznym, gdy efekt hipotensyjny w porównywanych grupach jest identyczny, ewentualne różnice w pozahipotensyjnych efektach działania leków nie mają szans przełożyć się na zmiany odległego rokowania. Ta zależność tłumaczy zapewne nieoczekiwane gorszy wpływ inhibitora ACE w porównaniu z diuretykiem tiazydowym na ryzyko udaru mózgu w badaniu ALLHAT. Różnica w obniżeniu ciśnienia skurczowego wynosiła bowiem 2 mm Hg na niekorzyść lisinoprylu. Mimo to, diuretyk tiazydowy okazał się korzystniejszy w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu tylko w podgrupie osób z nadciśnieniem rasy czarnej (ryc. 2). Druga możliwość to stale zbyt krótki okres obserwacji w próbach klinicznych. Wydaje się, że różnice w protekcji narządowej leków hipotensyjnych mogą wpływać na odległe rokowanie dopiero w perspektywie kilkunastoletniej i to pod warunkiem, że leczenie rozpocznie się, zanim dojdzie do istotnych uszkodzeń narządowych, a więc w wieku młodym i średnim. Być może, ze względów logistycznych, zweryfikowanie tej hipotezy za pomocą odpowiednio długiego badania klinicznego nigdy nie będzie możliwe.

Niekwestionowana przewaga diuretyków tiazydowych w zakresie udokumentowania korzyści z terapii nadciśnienia sprawia jednak, że powszechnie dyskutowany problem dysproporcji pomiędzy spodziewanymi na podstawie badań epidemiologicznych [35] a uzyskanymi w badaniach klinicznych [20] korzyściami terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszenia



Rycina 2. ALLHAT: udary mózgu (inhibitor konwertazy angiotensyny vs. diuretyk tiazydowy) w podgrupach

Figure 2. ALLHAT: stroke (angiotensin converting enzyme inhibitor vs. thiazide diuretic) in subgroups

częstości incydentów choroby niedokrwiennej serca (21% vs. 14%) obarcza właśnie terapię diuretykami tiazydowymi i bywa tłumaczony działaniami niepożądanymi tej grupy leków. Istotnie, diuretyki ingerują w wiele szlaków i przemian metabolicznych — mogą prowadzić do hiponatremii, hipomagnezemu, alkalozji metabolicznej, hipokaliemii, hiperurykemuji, zaburzeń gospodarki lipidowej i upośledzenia tolerancji glukozy [10]. Metaanaliza Collinsa wykazała, że obniżenie ciśnienia rozkurczowego o 5–6 mm Hg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a więc zgodnie z teoretycznymi oczekiwaniami, natomiast ryzyko zmniejsza się niezadowalająco o 1/3 poniżej spodziewanego na podstawie badań epidemiologicznych [20]. Te właśnie rozbieżności pomiędzy efektami rokowniczymi naturalnej i wywołanej lekami różnicy ciśnienia tętniczego w dużych próbach klinicznych, w których terapia hipotensyjna oparta była w dużej mierze na diuretykach tiazydowych i β -adrenolitykach, dały podstawy do przypuszczeń, że zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla „starych” grup leków hipotensyjnych mają istotne znaczenie kliniczne. Z drugiej strony wyniki badania ALLHAT zaprzeczają takiej możliwości, ponieważ wymienione zaburzenia metaboliczne wystąpiły istotnie częściej w grupie leczonej lekiem moczopędnym w tym badaniu, a mimo to wyniki dotyczące zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego okazały się korzystne w wypadku diuretyków tiazydowych [8].

Większość działań niepożądanych pojawiających się w trakcie terapii diuretykami jest wynikiem wewnętrznej farmakodynamicznej aktywności leku, dlatego ich nasilenie jest wprost proporcjonalne do

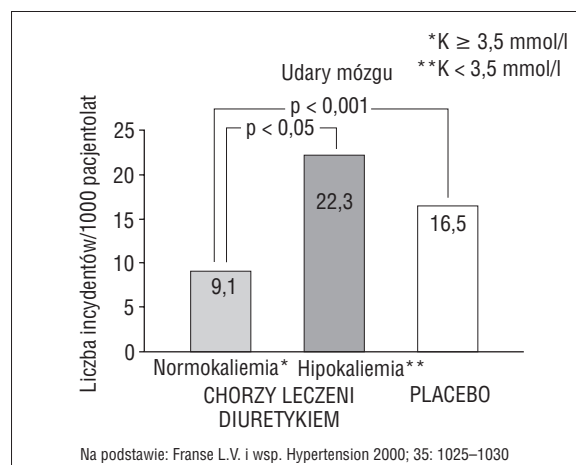
dawki i czasu trwania leczenia [10]. Objawy uboczne występują z podobną częstością i nasileniem przy stosowaniu równoważnych dawek wszystkich diuretyków [10]. Częstość i nasilenie działań ubocznych wzrastają również z czasem działania diuretyku, na przykład spadek stężenia potasu w surowicy krwi jest mniejszy, gdy hydrochlorotiazyd jest podawany co 12 godzin w dawce 50 mg, niż wtedy, gdy lek ten podaje się raz dziennie w dawce 100 mg [10].

Hipokaliemia w przebiegu terapii tiazydami wiąże się z nadmierną wymianą jonu potasowego na jon sodowy, docierający w zwiększonym ładunku do części dystalnej nefronu, w której wysokie stężenie aldosteronu wywołane wzrostem aktywności układu renina-angiotensyna aktywuje transport Na^+ -potas [36]. Nasilenie hipokaliemii, jak wspomniano wcześniej, jest proporcjonalne do dawki i czasu trwania leczenia, chociaż zmniejsza się w ciągu następnych miesięcy mimo kontynuacji leczenia [37]. Spadek stężenia potasu w surowicy krwi $< 3,5$ mmol/l występuje u około 20% pacjentów leczonych większymi dawkami hydrochlorotiazydami i u około 5–10% pacjentów leczonych hydrochlorotiazydem w dawce 12,5–25 mg [38]. Przy stosowaniu długodziałającego chlortalidonu, nawet w małych dawkach rzędu 15–30 mg, znacznie częściej stwierdza się hipokaliemię [38]. Wywołana przez diuretyki hipokaliemia jest pogłębiana przez nadmierną podaż sodu [39] oraz u osób ze zmniejszonymi zasobami całkowitego potasu w ustroju, jak na przykład u wielu pacjentów w podeszłym wieku [40].

Konsekwencją hipokaliemii wywołanej przez diuretyki mogą być dodatkowe skurcze komorowe, zagrażające życiu epizody częstoskurczu komorowego i nagła śmierć sercowa [10]. W metaanalizie dokonanej przez Grobbeeego i Hoesa wykazano zależny od dawki wzrost częstości nagłych zgonów wśród chorych leczonych diuretykami nieoszczędzającymi potasu [41]. W licznych dużych randomizowanych badaniach klinicznych, w których diuretyki były pierwszym i często jedynym stosowanym lekiem, częstość nagłych zgonów nie zmniejszyła się, jak tego oczekiwano w następstwie obniżenia ciśnienia tętniczego, a nawet wzrosła, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami w wyjściowym elektrokardiogramie [41]. W nowszych próbach klinicznych wobec mniejszych dawek stosowanych diuretyków nieoszczędzających potasu i powszechnej świadomości konieczności korygowania hipopotasemii objaw ten nie występował tak często i nie rodził istotnych konsekwencji [42]. W badaniu ALLHAT po 5 latach terapii hipokaliemia występowała u 8,5% pacjentów leczonych chlortalidonem i właśnie u 8% chorych stosowano suplementację potasu [8]. W ponownej analizie wyników

badania *The Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) wykazano, że zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych stwierdzono jedynie u chorych z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy krwi od początku leczenia diuretykiem. Natomiast u pacjentów z hipokaliemią, która wystąpiła u ponad 7% w trakcie przyjmowania tiazydów, wpływ terapii na częstość powikłań nie różnił się od grupy otrzymującej placebo (ryc. 3) [43]. Problem hipopotasemii nabiera większego znaczenia u osób z nadciśnieniem poddawanych stresom, zwłaszcza jeśli współwystępuje u nich przerost lewej komory będący czynnikiem ryzyka groźnych, komorowych zaburzeń rytmu [44]. Aktywacja wywołana przez stres za pośrednictwem receptorów β_2 ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej powoduje transport potasu do wnętrza komórki. Tak więc wywołana przez diuretyki hipokaliemia nasila się w czasie stresu i podawania β -adrenomimetyków.

Obniżeniu stężenia potasu można zapobiec poprzez zmniejszenie podaży sodu i zwiększenie podaży potasu w diecie oraz stosowanie najmniejszych skutecznych dawek [10]. Jednoczesne podawanie z diuretykiem inhibitora ACE lub β -adrenolityku zmniejsza utratę potasu, nie zawsze jednak przeciwdziała rozwojowi hipokaliemii [45]. Jeżeli chory jest przewlekłe leczony tiazydami, to suplementacja potasu, najlepiej w postaci chlorku, lub dołączenie diuretyku oszczędzającego potas zwykle zapobiega rozwojowi hipopotasemii [10]. Działanie takie jest konieczne w każdym przypadku spadku kaliemii $< 3,5$ mEq/l, a u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy lub z chorobą wieńcową — przy spadku $< 3,8$ mEq/l [46].



Rycina 3. Wpływ hipokaliemii na ograniczenie korzyści terapii diuretykiem

Figure 3. Effect of hypokalaemia on reduction of benefits from diuretic treatment

W trakcie leczenia indapamidem SR w dawce 1,5 mg hipokaliemia jest znacznie rzadsza niż w wypadku stosowania indapamidu w dawce 2,5 mg oraz diuretyków tiazydowych [12]. Odsetek pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy krwi spada poniżej 3,4 mEq/l w pierwszych 2–3 miesiącach terapii indapamidem SR 1,5 mg, wynosi 9%. W trakcie długotrwałej terapii odsetek ten jest jeszcze mniejszy i wynosi 2,3%.

Innym objawem niepożądanym występującym w trakcie terapii diuretykami jest hiperurykemia. Podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi stwierdza się u około 30% chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [47]. Terapia diuretykami zwiększa częstość hiperurykემii i może wywoływać napady dny z roczną częstością wynoszącą 4,9% przy stężeniu kwasu moczowego w surowicy powyżej 9 mg% [48]. Furosemid i tiazydy w podobnym stopniu podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [49]. Tego niekorzystnego działania pozbawione są diuretyki oszczędzające potas i indapamid [50]. Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wzrasta nieznacznie po 2–3 miesiącach leczenia indapamidem w dawce 1,5 mg na dobę i powraca do wartości przed leczeniem w trakcie długotrwałej terapii [51].

Leki moczopędne zmniejszają klirens kwasu moczowego, zmniejszając objętość płynu zewnątrzkomórkowego. Uzupełnienie doustne i dożylnie strat wody oraz elektrolitów podczas podawania leku moczopędnego znosi hamujący wpływ diuretyku na wydalanie kwasu moczowego. Zmniejszenie sekrecji kanalikowej i zwiększenie resorpcji posekrecyjnej na skutek zmian w krążeniu wewnątrznerkowym odpowiadają łącznie za upośledzenie wydalania nerkowego kwasu moczowego i rozwój hiperurykემii pod wpływem diuretyków tiazydowych [52].

Uważa się, że ten objaw uboczny nie ma bezpośredniego znaczenia patogennego, z wyjątkiem pacjentów z wywiadem w kierunku dny stawowej [46]. Dlatego też wszystkie diuretyki łącznie z indapamidem są przeciwwskazane w nadciśnieniu współistniejącym z dną moczaniową [53]. Hiperurykemia w przebiegu leczenia diuretykami może natomiast stanowić czynnik prognozujący korzyści z takiej terapii. Alderman i wsp. wykazali, że w nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między wzrostem stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, wywołanym przez diuretyk, a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca [54]. W badaniu SHEP wzrost stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym diuretykiem wiązał się z brakiem korzyści klinicznych terapii hipotensyjnej, których miarą było zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodów choroby

niedokrwiennej serca [55]. A zatem, mimo że wzrost stężenia kwasu moczowego pod wpływem diuretyków nie wymaga ingerencji lekarskiej, korzystne jest monitorowanie tego parametru w celu oceny zasadności wyboru diuretyku tiazydowego jako terapii hipotensyjnej.

Leki moczopędne pogarszają parametry gospodarki lipidowej. Zaburzenia dotyczą wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) oraz triglicerydów, przy braku zmian stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) [56]. Istotny klinicznie wzrost stężenia cholesterolu całkowitego o 4–7% i frakcji LDL o około 10% wykazano pod wpływem tiazydów w dawce > 50 mg w próbach klinicznych [57–59] o stosunkowo krótkim okresie trwania (6 tygodni do 1 roku). Obserwacje te nie znajdują potwierdzenia w wielu dużych badaniach klinicznych z kilkuletnim okresem obserwacji [5, 26, 60]. Metaanaliza wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych opublikowanych w latach 1966–1993 [61] wykazała, że diuretyki podawane w dawkach większych niż odpowiednik 50 mg hydrochlorotiazydu powodują istotne statystycznie zmiany stężenia badanych lipidów: wzrost cholesterolu całkowitego o 0,12 mmol/l, wzrost cholesterolu frakcji LDL o 0,19 mmol/l oraz wzrost triglicerydów o 0,1 mmol/l. Nie wykazano natomiast istotnych zmian stężenia cholesterolu frakcji HDL. Ponadto analiza ta wykazała tendencję do obniżania się stężenia cholesterolu w miarę upływu czasu zarówno w grupie leczonej, jak i nieleczonej, a wpływ diuretyków na stężenie triglicerydów stwierdzono tylko w krótkotrwałych badaniach.

Mechanizm hiperlipidemii u pacjentów leczonych diuretykami pozostaje niewyjaśniony. Tłumaczony jest wzrostem aktywności układu adrenergicznego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) z następowym zwiększeniem insulinooporności prowadzącym do wzrostu produkcji cholesterolu w wątrobie [62]. Ponadto wykazano, iż zmiany stężenia cholesterolu korelują z obniżoną tolerancją glukozy, która z kolei koreluje z hipokaliemią [63]. Mechanizm tego zjawiska pozostaje niewyjaśniony.

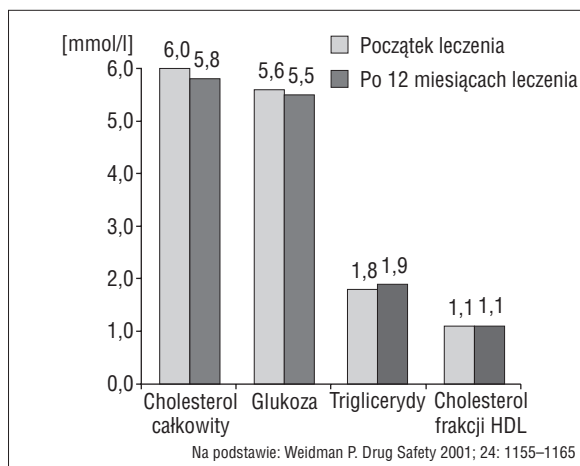
Nasilenie zaburzeń lipidowych jest wprost proporcjonalne do dawki i czasu trwania leczenia [10]. Hiperlipidemia występuje z podobną częstością i nasileniem w następstwie podawania równoważnych dawek wszystkich diuretyków. Prawdopodobnie dlatego diuretyki pętlowe, z powodu ich krótkotrwałego działania, powodują mniej zaburzeń metabolicznych. Wzrost stężenia lipidów w surowicy krwi bezpośrednio po podaniu diuretyku pętlowego jest spowodowany hemokoncentracją w następstwie działania diuretycznego [64]. Po zmniejszeniu dawek diu-

retyków tiazydowych ich niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów wyraźnie maleje przy niezmiennym efekcie hipotensyjnym [10].

Jako argument przeciwko znaczeniu klinicznemu zaburzeń lipidowych podczas terapii tiazydami przytacza się wyniki badania ALLHAT [8]. Mimo że odsetek pacjentów z hipercholesterolemią pod koniec badania był większy w grupie stosującej chlortalidon w porównaniu z grupą, której podawano inhibitory ACE, nie stwierdzono różnic w zakresie łącznej częstości zgonów z przyczyn wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. Śmiertelność ogólna również nie różniła się istotnie. Diuretyk wykazał natomiast przewagę nad inhibitorem ACE w zakresie tych punktów końcowych (udar, niewydolność krążenia), w których najistotniejszy jest czynnik hemodynamiczny — zapewne z powodu różnicy ciśnienia skurczowego na korzyść diuretyku pod koniec badania. Nie uzyskał jednak przewagi w zakresie zmniejszenia ryzyka choroby niedokrwiennej serca, być może z powodu niekorzystnego wpływu na gospodarkę lipidową. W badaniu *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HPDF) wykazano, że korzyści terapii diuretykiem tiazydowym związane ze zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych były takie same u pacjentów zarówno z prawidłowymi, jak i podwyższonymi parametrami lipidowymi [23]. Podobnie w badaniu SHEP zmniejszenie częstości powikłań wieńcowych po leczeniu chlortalidonem było niezależne od wyjściowego stężenia cholesterolu [3].

Diuretyk tiazydopodobny — indapamid — wywiera korzystniejszy wpływ na profil lipidowy niż diuretyki tiazydowe niezależnie od dawki [12]. Indapamid podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL, znacznie obniża stosunek cholesterolu frakcji LDL/HDL, natomiast nie ma wpływu na stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz apoprotein A₁ i A₂ [65]. W metaanalizie trzech badań z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniającej wpływ indapamidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg na dobę na parametry metaboliczne u 1195 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym naciśnieniem tętniczym, nie wykazano istotnych względem wartości wyjściowych zmian stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów zarówno po leczeniu krótko- (2–3 miesiące), jak i długoterminowym (9–12 miesięcy) (ryc. 4) [51].

Podsumowując, niekorzystny wpływ diuretyków na parametry gospodarki lipidowej może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z naciśnieniem tętniczym. Niemniej jednak stosowane obecnie dawki



Rycina 4. Wpływ leczenia indapamidem SR 1,5 mg na metabolizm glukozy oraz profil lipidowy

Figure 4. Effect of treatment with indapamid SR 1,5 mg on glucose metabolism and lipid profile

tiazydów nie powodują w dłuższej perspektywie czasowej istotnych klinicznie zaburzeń gospodarki lipidowej. Ponadto pojawienie się preparatów o korzystnym wpływie na parametry metaboliczne, jak również udowodnione korzyści stosowania statyn w prewencji pierwotnej u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu [66] sprawiają, że znaczenie tego problemu się zmniejsza.

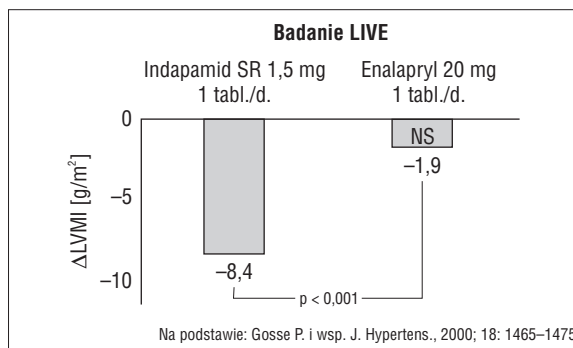
Diuretyki tiazydowe w nieznanym mechanizmie zmniejszają wrażliwość na insulinę i upośledzają tolerancję glukozy. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują częściej podczas stosowania dużych dawek, a znacznie rzadziej lub wcale przy stosowaniu małych, skutecznych terapeutycznych dawek (równoważnych 12,5 mg hydrochlorotiazidu na dobę) [67]. W dużych próbach klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich lat wykazano istotny wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi pod wpływem terapii tiazydami w porównaniu z antagonistami wapnia i inhibitorami ACE, co nie wiązało się jednak z gorszym rokowaniem sercowo-naczyniowym [8, 29, 30].

Na tym tle również korzystnie wyróżnia się indapamid. Lek ten nie pogarsza parametrów gospodarki węglowodanowej zarówno u chorych z pierwotnym naciśnieniem tętniczym, jak i z jawną cukrzycą [12]. W wielośrodkowym badaniu kierowanym przez Amesa indapamid w dawce 1,25 mg powodował wzrost glikemii na czczo tylko o 1 mg/dl, natomiast w dawce dobowej 2,5 mg o 8,6 mg/dl [12]. W cytowanej już metaanalizie Weidmanna nie stwierdzono istotnych zmian stężenia glukozy w surowicy krwi względem wartości początkowych [51]. Diuretyki pętlowe nie

zmniejszając wrażliwość na insulinę, ograniczając natomiast wydzielanie insuliny stymulowane glukozą [10].

O ile wzrost stężenia glukozy pod wpływem leczenia tiazydami nie ma istotnego znaczenia klinicznego w perspektywie kilku lat terapii, o tyle wzrost insulinooporności jest zjawiskiem niepokojącym, ponieważ zwiększa szansę rozwoju cukrzycy i każe się zastanowić nad celowością preferowania diuretyków tiazydowych w monoterapii u ludzi młodych. W badaniach INSIGHT, CAPPP, NORDIL, ALLHAT wykazano powtarzającą się prawidłowość zwiększonej zapadalności na cukrzycę u osób leczonych tiazydami w porównaniu z antagonistami wapnia i inhibitorami ACE [8, 28–30]. Brak różnic w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym nie usprawiedliwia narażania pacjentów na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy, choroby samej w sobie uciążliwej i groźnej. Ponadto znane z badań epidemiologicznych złe rokowanie odległe u pacjentów z cukrzycą może rzutować na częstość incydentów sercowo-naczyniowych w perspektywie kilkunastoletniej u tych chorych. Wytyczne JNC VII nie uwzględniły tych zastrzeżeń wobec stosowania diuretyków u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym [7].

Kolejną kwestią podającą w wątpliwość zasadność rozpoczynania terapii hipotensyjnej w każdym wypadku od diuretyków jest stosunkowo słabo wyrażone działanie narządoprotekcyjne. Szczególnie u osób z nadciśnieniem w wieku młodym i średnim w analizie korzyści terapii uwzględnia się parametry umożliwiające ocenę odległego ryzyka, czyli szacuje cele zastępcze leczenia hipotensyjnego. Do tych ocenianych parametrów skuteczności pośredniej należą struktura i funkcja serca (masa lewej komory), struktura i funkcja naczyń (podatność, grubość kompleksu *intima-media*) oraz struktura i funkcja nerek (mikroalbuminuria). Metaanalizy dotyczące wpływu leków hipotensyjnych na regresję przerostu lewej komory wskazują na przewagę antagonistów wapnia, a zwłaszcza inhibitorów ACE, nad klasycznymi diuretykami tiazydowymi [68]. Podobnie wpływ tiazydów na podatność dużych tętnic, zmniejszenie grubości kompleksu *intima-media* i zmniejszenie wydalania białek nie dorównuje działaniu inhibitorów ACE czy antagonistów receptora angiotensyny II. Diuretyki tiazydowe są rzadziej wykorzystywane w badaniach dotyczących wpływu na strukturę i funkcje istotnych narządów; jako punkt odniesienia chętniej przyjmuje się β -adrenolityki. Mniej korzystne mimo efektu hipotensyjnego działanie diuretyków tiazydowych na strukturę i funkcję narządów docelowych wiąże się zapewne z odruchowym zwiększeniem aktywności układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna i działaniem troficznym katecholamin oraz angiotensyny II.

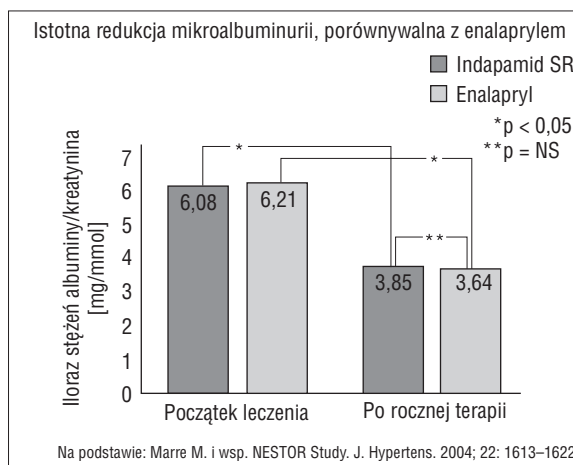


Rycina 5. Redukcja masy lewej komory przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym pod wpływem indapamidu SR i enalaprylu w badaniu LIVE

Figure 5. Left ventricular mass reduction with comparable hypotensive effect under the treatment with indapamid SR and enalapril in the LIVE study

Natomiast nietypowym dla tej grupy leków działaniem narządoprotekcyjnym charakteryzuje się indapamid. W badaniu LIVE [69] indapamid SR 1,5 mg spowodował większą regresję przerostu lewej komory serca niż inhibitor ACE — enalapryl (ryc. 5). Z kolei w badaniu *Natrilix SR versus Enalapril Study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR) [70] indapamid SR 1,5 mg okazał się równie skuteczny jak lek referencyjny — inhibitor ACE — w redukcji mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą (ryc. 6). Ponadto lek ten wykazuje dobrze udokumentowany w dużych badaniach klinicznych wpływ na redukcję ryzyka udaru mózgu w monoterapii [71] i terapii skojarzonej [72].

Należy podkreślić, że wyniki dużych prób klinicznych, zwłaszcza badania ALLHAT [8], wskazują,



Rycina 6. Wpływ indapamidu SR na mikroalbuminurię w badaniu NESTOR

Figure 6. Effect of indapamid SR on microalbuminuria in the NESTOR study

że te zastrzeżenia wobec diuretyków tiazydowych u pacjentów po 60 roku życia nie mają istotnego znaczenia rokowniczo i nie powinny wpływać negatywnie na wybór leku moczopędnego u takich chorych. Jednocześnie mniej efektywne działanie narządoprotekcyjne diuretyków tiazydowych osłabia zalecenie wytycznych JNC VII, by wyłącznie ta grupa leków była traktowana jako preparaty I rzutu również u pacjentów młodszych.

Aktualne wytyczne JNC VII zalecają w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od diuretyku tiazydowego [7]. Z kolei wytyczne *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* [ESH/ESC] [73], jak również wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku [74] nadal sugerują możliwy dobór leku z każdej z pięciu podstawowych grup dla odpowiedniego chorego. U większości pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczenie można rozpocząć od diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego. Im starszy wiek chorego, tym większa jest zasadność takiego wyboru. U pacjentów w średnim wieku przy wyborze leku moczopędnego warto poinformować chorego o pewnych niedogodnościach terapii (częsta kontrola elektrolitów, nieco większe ryzyko cukrzycy i zaburzeń potencji), ponieważ wybór ten może stanowić pewien kompromis pomiędzy teoretycznie mniej efektywnymi skutkami protekcji narządowej i metabolicznej w bardzo długiej perspektywie czasowej a możliwościami ekonomicznymi. Zastrzeżenia te są mniejsze, a tym samym decyzja zastosowania diuretyku w młodszym wieku łatwiejsza w wypadku kobiet z nadciśnieniem tętniczym, ze względu na ochronny wpływ estrogenów na zaburzenia metaboliczne przypisywane tiazydowi (hiperurykemia, hiperlipidemia, insulinooporność) i brak problemu potencji. Typ nadciśnienia objętościowy, niskoreninowy stanowi kolejną przesłankę do wyboru diuretyku tiazydowego.

Diuretyki tiazydowe są lekami z wyboru w nadciśnieniu w wieku podeszłym. Korzystny wpływ tych preparatów na powikłania choroby nadciśnieniowej w tej grupie wiekowej został udokumentowany w wielu badaniach klinicznych. Metaanaliza tych badań przeprowadzona przez MacMahona i Rodgersa [75] wykazała zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 34%, choroby niedokrwiennej serca o 19% i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23%. Nadciśnienie tętnicze u osób w starszym wieku ma na ogół charakter niskoreninowy, a zastrzeżenia metaboliczne wobec diuretyków i ich słabo wyrażony efekt narządoprotekcyjny nie mają istotnego znaczenia w tej grupie wiekowej.

Kolejna grupa pacjentów, w której diuretyki tiazydowe znajdują pierwszoplanowe zastosowanie, to

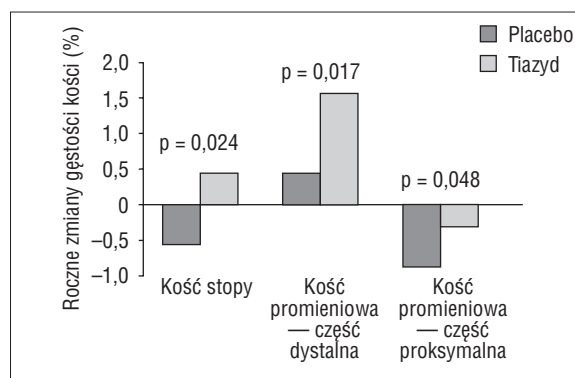
przypadki izolowanego nadciśnienia skurczowego. W badaniu SHEP przeprowadzonym na podstawie 4,5-letniej obserwacji 4736 pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że leczenie oparte na leku moczopędnym spowodowało zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 36%, zawału serca o 27% i wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 23% [3]. Diuretyki tiazydowe nie wywierają wprawdzie w porównaniu z inhibitorami ACE korzystnego wpływu na podatność aorty — podstawowy czynnik patogenetyczny w tej postaci nadciśnienia, ale wobec oporności na leczenie izolowanego nadciśnienia skurczowego te dwa leki często łączy się ze sobą.

Szczególne wskazanie do diuretyków tiazydowych stanowi nadciśnienie z towarzyszącą osteoporozą, stwierdzane najczęściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem. Wykazano, że leki te już w małych dawkach wpływają korzystnie na zachowanie gęstości i uwapnienia masy kostnej u osób w starszym wieku (ryc. 7) [76].

Sharma i wsp. [77] podkreślają, że leki moczopędne pretendują do miana podstawowej grupy leków w nadciśnieniu z otyłością ze względu na mechanizm działania i fakt, że zmniejszają masę ciała w porównaniu z β -adrenolitykami.

Diuretyki tiazydowe nie są lekami I rzutu, lecz znajdują częste zastosowanie w nadciśnieniu z towarzyszącą niewydolnością krążenia w przypadku wystąpienia objawów niewydolności lub w razie niedostatecznej skuteczności hipotensyjnej inhibitora ACE.

Podobnie jest w przypadku nadciśnienia z towarzyszącą cukrzycą. Mimo że diuretyki tiazydowe ustępują w cukrzycy właściwościami inhibitorom ACE, ich zastosowanie w drugim rzucie w terapii



Rycina 7. Wpływ leczenia diuretykiem tiazydowym na gęstość kości u pacjentek z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w okresie pomenopauzalnym w badaniu SHEP

Figure 7. Effect of treatment with thiazide diuretic on the bone density in postmenopausal patients with isolated systolic hypertension in the SHEP study

hipotensyjnej jest często niezbędne, ze względu na bardzo niskie wymagane ciśnienie docelowe. Opisane metaboliczne objawy uboczne diuretyków tiazydowych i ich szczególne znaczenia u chorych na cukrzycę skłaniają w tych przypadkach do zastosowania neutralnego metabolicznie indapamidu.

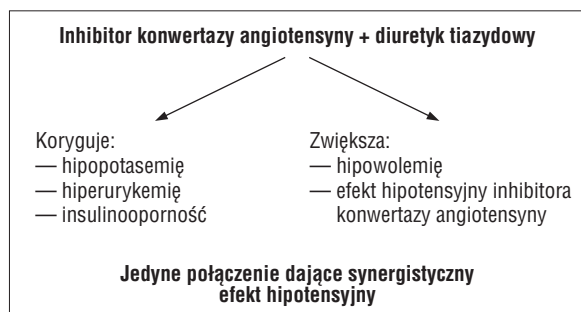
Diuretyki tiazydowe stanowią nieodzowny składnik skojarzonej terapii hipotensyjnej. Wytyczne JNC VII wprowadziły kolejną innowacyjną zasadę, dopuszczającą rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od razu od dwóch leków w przypadkach nadciśnienia umiarkowanego, jednak zawsze jednym z tych leków powinien być diuretyk tiazydowy [7]. Zasada ta nie budzi większych wątpliwości wobec faktu, że diuretyki tiazydowe można bezpiecznie łączyć z każdą grupą leków hipotensyjnych i ponadto potencjalizują one efekt hipotensyjny leków działających poprzez układ renina-angiotensyna [10]. Należy podkreślić, że skojarzenie diuretyku tiazydowego z inhibitorem ACE eliminuje większość metabolicznych i elektrolitowych działań niepożądanych związanych z tiazydami, ze względu na przeciwny wpływ inhibitorów ACE na stężenie potasu, kwasu moczowego i insulinooporność (ryc. 8).

Synergistyczne działanie diuretyków tiazydowych i inhibitorów ACE oraz ich korzystne interakcje metaboliczne i elektrolitowe stały się podstawą do wprowadzenia połączenia tych leków w małych dawkach jako preparatu I rzutu w terapii nadciśnienia łagodnego, co zalecano w wytycznych PTNT [74]. Przykładem jest połączenie perindoprylu 2 mg z indapamidem 0,625 mg. Wobec wyników badania ASCOT [9] wątpliwości budzi łączenie diuretyku tiazydowego z β -adrenolitykiem. Skojarzenie takie wiązało się z większą częstością powikłań sercowo-naczyniowych (z wyjątkiem zawału serca zakończonego i niezakończonym zgonem), większą śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową, jak również z więk-

szym odsetkiem nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z kombinacją nowych grup leków hipotensyjnych (antagonista wapnia i inhibitor ACE).

Niewątpliwym wskazaniem do stosowania leków moczopędnych w terapii skojarzonej są przypadki nadciśnienia opornego, wymagające stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych, wśród których musi się znajdować diuretyk. Stanowisko to związane jest z faktem, że trudna do skorygowania zwiększona objętość wewnątrznaczyniowa jest najczęstszą przyczyną oporności na leczenie hipotensyjne [10].

Badania kliniczne ostatnich lat i opracowane na ich podstawie wytyczne znacznie rozszerzyły wskazania do stosowania diuretyków w terapii hipotensyjnej i grupa ta odzyskuje znaczenie, jakie miała do końca lat 80. XX wieku. Wiele zarzutów stawianych tej grupie preparatów okazało się nieprawdziwych lub mało istotnych klinicznie w możliwej do oceny perspektywie czasowej, choć pozostały inne zastrzeżenia. Z drugiej strony duże badania kliniczne przeprowadzone wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym bez chorób współistniejących nie wykazały jednoznacznie przewagi żadnej grupy lekowej. Korzyści ze stosowania określonej klasy leków odnoszą jedynie pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub z chorobami współistniejącymi, o ile leki te są stosowane zgodnie z zasadą indywidualizacji terapii. Ponadto w grupie chorych wysokiego ryzyka ważniejsze jest uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego niż sposób osiągnięcia tego celu. Dlatego też przypisywanie diuretykom roli leków I rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia budzi wątpliwości. Nie ma wystarczających dowodów naukowych o wyższości tej grupy leków, co jednak nie podważa znaczącego miejsca, jakie diuretyki zajmują w terapii nadciśnienia. Leki moczopędne mogą być zastosowane jako leki I rzutu u znacznego odsetka pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być dołączone jako leki II rzutu u większości chorych, muszą natomiast stanowić jeden z elementów trójlekowej terapii nadciśnienia.



Rycina 8. Zalety terapii skojarzonej inhibitorem konwertazy angiotensyny i diuretykiem tiazydowym

Figure 8. Advantages of combination therapy with angiotensin converting enzyme and thiazide diuretic

Streszczenie

Diuretyki mają ugruntowaną pozycję w terapii nadciśnienia tętniczego. Według aktualnych wytycznych amerykańskich (JNC 7), na które wpływ miała pobieżna analiza wyników badania ALLHAT, diuretyki stanowią leki pierwszego rzutu w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Natomiast zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2003 roku

diuretyki są obok β -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartanów i antagonistów wapnia lekami I rzutu, ale niepreferowanymi w rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej. Szczegółowa analiza badania ALLHAT, jak również badanie ASCOT nie potwierdziły wyższości diuretyków nad innymi klasami leków hipotensyjnych. Co więcej, w badaniu ASCOT wykazano nawet przewagę nowych grup leków hipotensyjnych na terapię konwencjonalną w redukcji ryzyka wystąpienia wielu poważnych powikłań nadciśnienia. Artykuł ten jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy rosnąca obecnie pozycja diuretyków w terapii hipotensyjnej ma naukowe i kliniczne uzasadnienie oraz czy mniej wyrażone działania narządoprotekcyjne diuretyków i przypisywane im liczne działania niepożądane są wystarczająco silnym argumentem przemawiającym przeciwko uniwersalności terapeutycznej tej grupy leków.

słowa kluczowe: terapia hipotensyjna, diuretyki

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 6, strony 474–488.

Piśmiennictwo

1. VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028–1034.
2. Manolio T.A., Cutler J.A., Furberg C.D. i wsp. Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 829–837.
3. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (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.
4. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. i wsp. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
5. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–412.
6. Joint National Committee. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 154–183.
7. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
8. The 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. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
9. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood Pressure-Lowering Arm (ASCOT — Blood Pressure Arm). Prezentacja ustna. Dr Peter S. Sever; marzec 2005 ACC Annual Scientific Session. Orlando, FL.
10. Kaplan N.M. *Nadciśnienie Tętnicze*. Wyd. I polskie. Witkowska M. (red.). Wyd. Urban & Partner, Wrocław 1998; 217–228.
11. Knauf H., Mutschler E. Functional state of the nephron and diuretic dose-response-rationale for low-dose combination therapy. *Cardiology* 1994; 84: 18–26.
12. Ames R.P., Kuritsky L. Indapamide: does it differ from low-dose thiazides? W: Messerli F. (red.). *Cardiovascular Drug Therapy*. WB Saunders, Philadelphia 1997.
13. Tamura A., Sato T., Fugii T. Quenching action of oxygen radical by indapamide and its metabolites. *J. Med. Pharm. Sci.* 1987; 18: 1469.
14. Dormans T.P.J., Pickkers P., Russel F.G.M., Smits P. Vascular effects of loop diuretics. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 988–997.
15. Wilson I.M., Freis E.D. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959; 20: 1028–1036.
16. Niarchos A.P., Weinstein D.L., Laragh J.H. Comparison of the effects of diuretic therapy and low sodium intake in isolated systolic hypertension. *Am. J. Med.* 1984; 77: 1061–1068.
17. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study (TOHMS): final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
18. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (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.
19. Fuchs F.D. Diuretics: again the first Step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2001; 2: 244–248.
20. Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
21. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. i wsp. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.
22. Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261–1267.
23. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I: reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562–2571.
24. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in the elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145–1151.
25. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97–104.
26. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
27. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
28. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. i wsp. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–615.

29. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365.
30. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
31. Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G. i wsp. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1337–1344.
32. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. i wsp. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients. Cardiovascular morbidity and mortality in the Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP)-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
33. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. i wsp. for Second Australian Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
34. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration: effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
35. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
36. Nader P.C., Thompson J.R., Alpern R.J. Complications of diuretic use. *Semin. Nephrol.* 1988; 8: 364–387.
37. Leemhuis M.P., van Damme K.J., Strayvenberg A. Effects of chlorthalidone on serum and total body potassium in hypertensive patients. *Acta Med. Scand.* 1976; 200: 37–45.
38. Widmer P., Maibach R., Künzi U.P. i wsp. Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and β_2 -adrenoreceptor agonists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 49: 31–36.
39. Ram C.V.S., Garrett B.N., Kaplan N.M. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1014–1019.
40. Flynn M.A., Nolph G.B., Baker A.S. i wsp. Total body potassium in aging humans: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 713–717.
41. Grobbee D.E., Hoeks A.W. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1539–1545.
42. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1852–1857.
43. Franse L.V., Pahor M., DiBari M., Somes G., Cushman W.C. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the SHEP. *Hypertension* 2000; 35: 1025–1030.
44. James M.A., Jones J.V. An interaction between LVH and potassium in hypertension? *J. Hum. Hypertens.* 1991; 5: 474–478.
45. Sawyer N., Gabriel R. Progressive hypokalaemia in elderly patients taking three thiazide potassium-sparing diuretic combinations for thirty-six months. *Postgrad. Med. J.* 1988; 64: 434–437.
46. Tykarski A. Diuretyki w terapii hipotensyjnej — czy historia zatoczyła koło? *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 129–139.
47. Langford H.G., Blafox M.D., Borhani N.O. i wsp. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 644–649.
48. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am. J. Med.* 1987; 82: 421–426.
49. Steele T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47: 564.
50. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A., Łopatka P. i wsp. Ocena zmian w transporcie kwasu moczowego w nefronie pod wpływem przewlekłego leczenia indapamidem i hydrochlortiazidem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1997; 1: 6–10.
51. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomised double-blind studies. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–1165.
52. Tykarski A. Mechanizm hiperurykემii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Wydawnictwo Uczelniane Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 1997.
53. Tykarski A., Brzezinska U. Czy ingerencja leków hipotensyjnych w przemiany metaboliczne ma istotne znaczenie kliniczne? W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom III. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2003; 61–66.
54. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. i wsp. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–150.
55. Alderman M.H., Cohen H., Kinlign S. i wsp. Does treatment-mediated increase in uric acid reduce the cardioprotective effect of diuretics in hypertensive patients? *Am. J. Hypertens.* 1998; 2: 16A.
56. Weidmann P., Uehlinger D.E., Gerber A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J. Hypertens.* 1985; 3: 297–306.
57. Ames R.P., Hill P. Increase in serum lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone. *Lancet* 1976; 1: 721–723.
58. Chrysant S.G., Neller G.K., Dillard B., Frohlich E.D. Effects of diuretics on lipid metabolism in patients with essential hypertension. *Angiology* 1976; 27: 707–711.
59. Lasser N.L., Grandits G., Caggiula A.W. i wsp. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am. J. Med.* 1984; 76: 52–66.
60. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. i wsp. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.
61. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 133–141.
62. Ferrari P., Rosman J., Weidmann P. Antihypertensive agent, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 26B–35B.
63. Langford H.G., Cutter G., Oberman A. i wsp. The effect of thiazide therapy on glucose, insulin and cholesterol metabolism and of glucose on potassium: results of a cross-sectional study in patients from the hypertension detection and follow-up program. *J. Hum. Hypertens.* 1990; 4: 491–500.

64. Campbell N.R.C., Wickert W.A., Shumak S.L. Furosemide causes acute increases in lipid concentrations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 36: 607–609.
65. Toda N. Indapamide as an antihypertensive agent. *Progress in Hypertension* 1991; 2: 269–276.
66. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
67. Harper R., Ennis C.N., Heaney A.P. i wsp. A comparison of the effects of low and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 853–859.
68. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95–110.
69. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1465–1475.
70. Marre M., Fernandez M., Garcia Puig I. i wsp. Natrilix SR versus enalapril study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria (NESTOR). *J. Hypertens.* 2002; 20 (supl. 4): 338.
71. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
72. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
73. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
74. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl.): A3–A21.
75. MacMahon S., Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: An overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 967–978.
76. LaCroix A.Z., Ott S.M., Ichikawa L. i wsp. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 516.
77. Sharma A.M., Pischon T., Engeli S., Scholze J. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J. Hypertens.* 2001; 19: 667–674.