

Diuretyki w terapii hipotensyjnej — czy historia zatoczyła koło?

Diuretics in Antihypertensive Therapy — Does History Described a Circle?

Summary

The JNC 7 guidelines recommend thiazide diuretics as first line treatment in uncomplicated hypertension. The rationale for this recommendation comes from the results of the ALLHAT trial, where thiazide diuretic was equally effective as calcium channel blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in the prevention of serious cardiovascular events and even more effective than the other drugs in the reduction of some cardiovascular complications (stroke, heart failure).

This review presents arguments for and against this opinion. Mechanisms of antihypertensive action of thiazide

diuretics, their metabolic and electrolyte adverse reactions, end-organ protection and the results of other clinical trials are discussed and compared with placebo and other, newer antihypertensives. The authors also review the indications for thiazide diuretics in hypotensive treatment. It seems that in the light of the recent clinical trials thiazide diuretics should be used more widely but there is little evidence that they should be regarded as first line treatment in every case of hypertension.

key words: antihypertensive treatment, thiazide diuretics
Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 129–139.

Od czasu wprowadzenia ponad 50 lat temu organicznych diuretyków rtęciowych, leki moczopędne przeszły daleką drogę — powstały nowe, bezpieczniejsze preparaty, zmieniła się filozofia ich dawkowania, rozumienie mechanizmów działania hipotensyjnego diuretyków i znaczenia klinicznego skutków ubocznych ich stosowania, a przede wszystkim zmieniła się ich pozycja w oficjalnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego. Ten artykuł stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, czy w świetle wyników badania *The Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [1] i powstałej pod ich wpływem kolejnej 7 edycji amerykańskiego Raportu *Joint National Committee* [2], dotyczącego wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym (JNC 7), diuretyki tiazydowe zasłuże-

nie zdobywają wyłączność w monoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego.

Miejsce diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej — wczoraj i dziś

Prezentowanie przez Freisa w 1958 roku [3] pierwszego doustnego diuretyku chlorotiazidu, a następnie wprowadzenie hydrochlorotiazidu, stanowiło przełom w leczeniu nadciśnienia tętniczego, znacznie zwiększając skuteczność terapii w ciężkich postaciach nadciśnienia. Mimo to początkowo diuretyki tiazydowe traktowano jako leczenie uzupełniające dla centralnych sympatykolytyków [4]. Ale już pierwsze duże badania kliniczne kontrolowane placebo (*Veteran Administration Trials*) — w nadciśnieniu tętniczym ciężkim [5] oraz umiarkowanym [6] — zostały oparte na terapii hydrochlorotiazidem, a ich wyniki sprawiły, że w terapii stopniowanej nadciśnienia tętniczego, przedstawionej w 1973 roku w pierwszych wytycznych amerykańskich *National High Blood Pressure Education Program* [7], pierw-

Adres do korespondencji: prof. AM dr hab. med. Andrzej Tykarski
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (61) 854-90-90; faks: (61) 854-90-94

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

sze miejsce zajęły diuretyki tiazydowe, ze względu na ich skuteczność hipotensyjną, prewencję incydentów sercowo-naczyniowych i lepszą tolerancję niż dostępnych wtedy leków — hydralazyny, rezerpiny i guanetydyny. Prymat diuretyków tiazydowych jako leków pierwszego rzutu został podtrzymany w wytycznych JNC I [8] i JNC II [9], ale już w opublikowanych w 1984 roku wytycznych JNC III [10] drugą grupą leków pierwszego rzutu stały się β -adrenolityki. W następnych latach postęp w farmakoterapii nadciśnienia sprawiał, że rola diuretyków zmniejszała się. W wytycznych JNC IV [11] rekomendacja do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej rozszerzyła się na bloker kanałów wapniowych i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), mimo że leków tych nie dotyczyły badania z podstawowymi kryteriami oceny w terapii hipotensyjnej. W latach 1991–1992 ukazały się kolejne ważne badania, dokumentujące korzyści terapii diuretykami [12–14], i wobec ciągłego braku takich badań nad nowymi grupami leków hipotensyjnych w wytycznych JNC V [15] lekami pierwszego rzutu pozostały diuretyki tiazydowe i β -adrenolityki. Mimo opublikowania wyników badania *Systolic Hypertension-Europe* (Syst-Eur) [16], to korzystne dla diuretyków tiazydowych stanowisko zostało podtrzymane w wytycznych JNC VI z 1997 roku [17]. W tym samym czasie w wytycznych WHO była widoczna zupełnie odwrotna tendencja. W wytycznych WHO-ISH z 1999 roku [19], które kładły nacisk na indywidualizację terapii hipotensyjnej, lista grup leków rekomendowanych do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej została rozszerzona z czterech dotychczasowych w 1996 roku [18] do sześciu (α -adrenolityki i antagoniści receptorów angiotensyny II). Wyniki dużych badań, porównujących terapię opartą na diuretyku tiazydowym, rzadziej β -adrenolityku, z leczeniem blokerami kanałów wapniowych i inhibitorami ACE [20–24], nie dały wyraźnej przewagi żadnej grupie leków w zakresie istotnych celów terapii hipotensyjnej, co w interpretacji badaczy amerykańskich oznaczało stosowanie w pierwszym rzucie diuretyków tiazydowych, ze względu na ich mniejszy koszt i lepszą dokumentację badawczą.

Po JNC 7 — monopol diuretyków tiazydowych

Podczas największego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego ALLHAT u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w trakcie 4–8-letniej

obserwacji porównano wpływ terapii opartej na diuretyku tiazydopodobnym — chlortalidonie (n = 15 255) — z leczeniem α -adrenolitykiem — doksazosyną (n = 9061) — lub blokerem kanałów wapniowych — amlodipiną (n = 9048) — lub inhibitorem ACE — lisinopriemem (n = 9054). 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 niż w wypadku leku moczopędnego [25]. Ostateczne wyniki po 4,9-letniej obserwacji nie wykazały różnic w zakresie łącznej częstości zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem w trzech obserwowanych grupach [1]. Śmiertelność ogólna nie różniła się istotnie. Natomiast pacjenci leczeni amlodipiną wykazywali o 38% większą częstość epizodów niewydolności serca (RR, *relative risk*, ryzyko względne — 1,38; 95% CI, *confidence interval*, przedział ufności — 1,25–1,52) w porównaniu z grupą leczoną chlortalidonem. Podobnie w wypadku terapii lisinopriemem 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. Badacze postawili zdecydowany wniosek, że diuretyki tiazydowe mają przewagę nad pozostałymi grupami leków hipotensyjnych w prewencji poważnych powikłań nadciśnienia i powinny być preferowane przy rozpoczynaniu leczenia.

Te wyniki spowodowały, że w ogłoszonych w maju tego roku wytycznych amerykańskich JNC 7 doszło do dalszej istotnej modyfikacji zaleceń co do wyboru leku pierwszego rzutu [2]. W przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego łagodnego raport zaleca u każdego pacjenta rozpoczęcie terapii, a co się z tym wiąże w wielu wypadkach monoterapię diuretykiem tiazydowym, rezerwując dla pozostałych grup leków hipotensyjnych miejsce jedynie w terapii skojarzonej z diuretykiem jako leków drugiego rzutu. Autorzy raportu podkreślili, że największa liczba poważnych badań klinicznych nad nadciśnieniem tętniczym dotyczy nadal diuretyków tiazydowych, że badania porównawcze nie wykazały przewagi nad nimi żadnej z nowszych grup leków hipotensyjnych, a badanie ALLHAT potwierdziło to, wykazując przewagę diuretyków w niektórych aspek-

tach. Są oni przekonani, że w połączeniu z argumentami natury ekonomicznej uzasadnia to takie właśnie powszechne zalecenie. Tym samym diuretyki tiazydowe odzyskały po 30 latach pozycję podstawowej, niezastąpionej grupy leków hipotensyjnych. Historia zatoczyła koło.

Czy mechanizm działania usprawiedliwia uniwersalność terapeutyczną diuretyków tiazydowych?

Mechanizm działania hipotensyjnego diuretyków tiazydowych polega na zmniejszeniu objętości wewnątrznaczyniowej krwi, a w trakcie długotrwałego leczenia dochodzi do pewnego zmniejszenia oporu obwodowego. Leki tej grupy hamują transport sodu i wody w początkowym odcinku kanalik dystalnego nefronu, gdzie fizjologicznie dochodzi do wchłaniania zwrotnego około 5–8% ładunku filtrowanego sodu. Tym samym dochodzi do wzmożonego wydalania jonu sodowego, czemu towarzyszy wzmożone wydalanie wody. Przyjmuje się, że działanie diuretyków tiazydowych ma charakter dwufazowy. W początkowym okresie na skutek opisanego nerkowego mechanizmu działania dochodzi do zmniejszenia objętości osocza i płynu pozakomórkowego, a tym samym obniża się pojemność minutowa serca. Towarzyszy temu umiarkowany wzrost oporu obwodowego. W trakcie długotrwałego podawania tiazydów następuje normalizacja objętości wewnątrznaczyniowej, dochodzi natomiast do zmniejszenia oporu obwodowego, prawdopodobnie na skutek relaksacji komórek mięśni gładkich naczyń. Mechanizm komórkowy tej względnej wazodylatacji naczyniowej nie jest znany. Przypuszcza się, że dochodzi do zmniejszonej zawartości sodu w miocytach ściany naczyniowej i zmniejszenia ich reaktywności na czynniki wazokonstrykcyjne. Należy jednak pamiętać, że zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, związane z efektem sodopędnym, jest podstawowym mechanizmem działania hipotensyjnego diuretyków tiazydowych, ponieważ zwiększenie objętości osocza poprzez intensywne podawanie płynów znosi efekt hipotensyjny tych leków [25]. Ponadto w czasie stosowania diuretyków tiazydowych dochodzi do zwiększenia aktywności układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna, co wtórnie prowadzi do rozwoju hiperaldosteronizmu.

Wynika z tego, że (w uproszczeniu) z trzech realnie modyfikowalnych mechanizmów nadciśnienia tętniczego — upośledzona zdolność nerki do regulacji objętości wewnątrznaczyniowej (nadciśnienie objętościowe), nadmierna aktywność różnorodnych

wazokonstrykcyjnych układów hormonalnych (nadciśnienie oporowe) i upośledzona podatność dużych tętnic (izolowane nadciśnienie skurczowe — ISH, *isolated systolic hypertension*) — diuretyki tiazydowe działają korzystnie tylko na mechanizm nerkowy. Nie oznacza to oczywiście słabej skuteczności hipotensyjnej diuretyków tiazydowych w pozostałych postaciach nadciśnienia; na przykład w ISH ich skuteczność jest wysoka i najlepiej udokumentowana [12]. Fakty te nakazują jednak zastanowić się, czy w perspektywie kilkudziesięciu lat leczenia zalecanie diuretyków tiazydowych w każdym przypadku, szczególnie u ludzi młodych, z nadciśnieniem hiperkinetycznym lub zależnym od oporu naczyniowego, jest słuszne. W tej grupie wiekowej brak jest danych dokumentujących przewagę diuretyków tiazydowych.

Czy duże próby kliniczne w nadciśnieniu tętniczym potwierdzają przewagę diuretyków tiazydowych?

Próby kliniczne kontrolowane placebo

Diuretyki tiazydowe są jedyną grupą leków hipotensyjnych mającą badania kontrolowane placebo, oceniające wpływ terapii na wszystkie podstawowe powikłania choroby nadciśnieniowej. Już w pierwszym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ciężkim [5] diuretyki tiazydowe osiągnęły tak dużą efektywność w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, jakiej nie udało się uzyskać w wypadku redukcji zgonów u pacjentów z niewydolnością krążenia za pomocą inhibitorów ACE czy w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą statyn [26]. Kolejne kilkanaście wieloośrodkowych prób klinicznych, przeprowadzonych w Europie i Stanach Zjednoczonych, u osób z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub ISH, łagodnym i umiarkowanym, u osób młodszych i w wieku podeszłym, u kobiet i mężczyzn, wykazały zgodnie skuteczność diuretyków tiazydowych w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, udarów mózgu i niewydolności krążenia [6, 12–14, 27–32]. Wpływ diuretyków tiazydowych na częstość incydentów sercowo-naczyniowych w największych z tych badań przedstawia tabela I. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [33] w trakcie 4,5-roczej obserwacji stwierdzono ponadto zmniejszenie ryzyka niewydolności krążenia o 49% (RR, 0,51; 95% CI, 0,37–0,71) w grupie leczonej diuretykiem tiazydowym.

Tabela I. Redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych pod wpływem terapii diuretykiem tiazydowym w badaniach klinicznych w nadciśnieniu tętniczym łagodnym

Table I. Risk reduction of cardiovascular incidence in diuretic-based clinical trials in mild hypertension

	ATTMH	EWPHE	SHEP	STOP	MRC-OA
Udar mózgu	34	36*	36*	47*	25*
Zawał serca	19	30	27	13	19
Incydenty sercowo-naczyniowe	24	34*	32*	40*	17*

*istotność statystyczna

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.

Pozycja innych grup leków hipotensyjnych jest na tle diuretyków tiazydowych znacznie słabsza i zapewne nie poprawi się z powodu zaprzestania, ze względu na etyczne, długofalowe badania kontrolowane placebo w nadciśnieniu tętniczym. Korzyści z terapii β -adrenolitykami wykazano w wielu dużych badaniach klinicznych, większość z nich dotyczyła jednak prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Blokerów kanałów wapniowych (nitrendipina) dotyczyło tylko jedno duże badanie kliniczne, kontrolowane placebo. Udokumentowało ono znaczne korzyści stosowania tych leków hipotensyjnych, dotyczyło jednak pacjentów w wieku podeszłym z ISH [16]. Natomiast w badaniu wykazującym przewagę inhibitora ACE nad placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym tylko połowa pacjentów miała nadciśnienie [34].

Ta niekwestionowana przewaga diuretyków tiazydowych w zakresie udokumentowania korzyści w terapii nadciśnienia tętniczego sprawia, że za dysproporcje między oczekiwanymi na podstawie badań epidemiologicznych [35] a uzyskanymi w badaniach klinicznych [27] korzyściami terapii hipotensyjnej w zakresie redukcji incydentów choroby niedokrwiennej serca (21% vs. 14%) obarcza się właśnie terapię diuretykami tiazydowymi i działania niepożądane tej grupy leków.

Próby kliniczne porównawcze z nowymi lekami hipotensyjnymi

Badanie ALLHAT, chociaż największe, nie jest jedynym, które pozwala rozpatrywać problem, czy terapię niepowikłanego nadciśnienia tętniczego na-

leży bezwzględnie rozpoczynać od diuretyków tiazydowych. W ostatnich latach ukazały się wyniki kilku poważnych badań klinicznych, oceniających korzyści stosowania blokerów kanałów wapniowych lub inhibitorów ACE w porównaniu z diuretykami tiazydowymi [20–24, 36].

Podczas badania *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* [22] — prospektywnej, randomizowanej, przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, 4,5-letniej obserwacji 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 — porównywano korzyści leczenia blokerem kanałów wapniowych z grupy dihidropiridyn o długim okresie działania (nifedipina GITS) i co-amilozydem (hydrochlorotiazid + amilorid). Oceniano częstość pierwotnych zdarzeń końcowych: zgonu sercowo-naczyniowego, epizody zawału serca, udaru mózgu i niewydolności krążenia. Nie stwierdzono różnic w śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz częstości incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem. Jednak w grupie leczonej blokerem kanałów wapniowych 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 niedihidropiridynowym blokerem kanałów wapniowych, diltiazemem, z terapią konwencjonalną (diuretyk lub β -adrenolityk) — było badanie *Nordic Diltiazem (NORDIL)* [21], prospektywne, randomizowane, 4,5-letnia obserwacja 10 881 pacjentów w wieku 50–74 lat z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe — DBP, *diastolic blood pressure* > 100 mm Hg). Oceniano częstość pierwotnych zdarzeń końcowych: udary mózgu oraz zawały serca zakończone i niezakończony zgonem, śmiertelność sercowo-naczyniowa z innych przyczyn. Nie stwierdzono różnic w zakresie złożonego podstawowego kryterium badania, ale udary mózgu wystąpiły istotnie rzadziej (RR, 0,80; 95% CI, 0,65–0,99) u pacjentów leczonych blokerem kanałów wapniowych niż u osób leczonych diuretykiem i/lub β -blokerem. Zauważono jednak 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)* [20] to prospektywne, otwarte badanie porównujące wpływ leczenia opartego na inhibitorze ACE z terapią konwencjonalną (diuretyk i/lub β -bloker) u 11 019 pacjentów w wieku 25–60 lat z DBP powyżej 100 mm Hg.

Oceniano częstość incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z tych przyczyn. Te podstawowe kryteria badania nie wykazywały różnic między grupami, natomiast ryzyko udaru mózgu w grupie otrzymującej kaptopril 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.

Prospektywne, randomizowane badanie *Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP-2)* [24] dotyczyło 6614 osób z nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym (70–84 lat) i porównywało przez okres 4 lat terapię konwencjonalną, leczenie blokerem kanałów wapniowych i inhibitorem ACE. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych między terapią konwencjonalną a nowymi grupami leków, mimo że inhibitor ACE wykazywał korzystniejsze działanie od blokera kanałów wapniowych co do redukcji ryzyka zawału serca i niewydolności krążenia. Podobnie jak w dwóch poprzednich badaniach diuretyki tiazydowe nie były analizowane osobno.

Podczas ostatniej z dużych prób klinicznych — *Second Australian Blood Pressure (ANBP-2)* [36] — porównywano bezpośrednio efekty terapii diuretykiem tiazydowym i inhibitorem ACE u ponad 6000 pacjentów w wieku 65–84 lat. Inhibitor ACE okazał się korzystniejszy w redukcji ryzyka wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, a szczególnie zawału serca. Diuretyk tiazydowy natomiast skutecznie redukował ryzyko udaru mózgu.

Pobieżna nawet 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 między grupami w redukcji ryzyka pojedynczych powikłań nie układają się w logiczną tendencję. Nieprawdziwa jest zatem, oparta na różnicach we właściwościach narządoprotekcyjnych poszczególnych grup leków, hipoteza, że nowe leki będą wykazywać przewagę nad diuretykami tiazydowymi. Tak samo nieprawdziwy jest pogląd lansowany po badaniu ALLHAT, że diuretyki tiazydowe mają pewną przewagę nad blokerami kanałów wapniowych, a szczególnie nad inhibitorami ACE. Ten wniosek został potwierdzony w metaanalizie randomizowanych, porównawczych prób klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego, przeprowadzonej przez *WHO/ISH Blood Pressure Trialists' Collaboration* [37].

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 gorsze wpływy inhibitorów ACE niż diuretyków tiazydowych na ryzyko udaru mózgu w badaniu ALLHAT. Różnica w redukcji ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) wynosiła bowiem 2 mm Hg na niekorzyść lisinoprilu. Druga możliwość to ciągle zbyt krótki okres obserwacji w próbach klinicznych. Wydaje się, że różnice w protekcji narządowej leków hipotensyjnych mogą mieć wpływ 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.

Skutki uboczne diuretyków tiazydowych — mit czy rzeczywistość?

Krytycy wytycznych JNC 7 i dominacji diuretyków tiazydowych w terapii nadciśnienia tętniczego podkreślają liczne metaboliczne skutki uboczne, które są udziałem leków tej grupy. Istotnie, diuretyki tiazydowe mogą prowadzić do hiponatremii, hipomagnezemu, alkalozji metabolicznej, hipokaliemii, hiperurycemii, zaburzeń gospodarki lipidowej i upośledzenia tolerancji glukozy. Cztery ostatnie zaburzenia metaboliczne wymieniano jako ewentualną przyczynę niedostatecznej, w stosunku do oczekiwanej na podstawie badań epidemiologicznych [35], redukcji ryzyka wieńcowego w dużych próbach klinicznych, w których terapia hipotensyjna była oparta w dużej mierze na diuretykach tiazydowych [27], podczas gdy redukcja ryzyka udaru mózgu spełniała teoretyczne oczekiwania. Wyniki badania ALLHAT zdecydowanie wykluczają taką możliwość, ponieważ wymienione zaburzenia metaboliczne wystąpiły istotnie częściej w grupie leczonej tiazydami w tym badaniu, a mimo to wyniki dotyczące redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego okazały się korzystne dla diuretyków tiazydowych [1]. Czy zatem metaboliczne działania niepożądane grupy leków, która ma zdominować terapię hipotensyjną, nie mają istotnego znaczenia klinicznego i nie powinny być brane pod uwagę przy wyborze leku hipotensyjnego?

Hipokaliemia w przebiegu terapii tiazydami jest związana z nadmierną wymianą jonu potasowego na jon sodowy, docierający w zwiększonym ładunku do części dystalnej nefronu. Drugą przyczyną to aktywacja transportu sód/potas na skutek wtórnego hiperaldosteronizmu. Jej konsekwencją mogą być dodatkowe skurcze komorowe, zagrażające życiu epizody częstoskurczu i nagła śmierć sercowa. W badaniu *Veterans Administration Cooperative Study*, w trakcie 2-letniej obserwacji u 23% pacjentów leczonych diuretykami występowała hipokaliemia 2,5–3,4 mEq/l, a nagła śmierć sercowa była najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów leczonych diuretykiem [5]. Z kolei badanie *Multiple Risk Factor Intertention Trial* (MRFIT) [38] wykazało, że terapia hipotensyjna dużymi dawkami diuretyków tiazydowych wiązała się z większą częstością nagłej śmierci sercowej niż terapia mniej intensywna. W nowszych próbach klinicznych wobec mniejszych dawek stosowanych tiazydów i powszechnej świadomości konieczności korygowania hipopotasemii, problem ten nie występował tak często i nie rodził istotnych konsekwencji [39]. W badaniu ALLHAT po 5 latach terapii hipokaliemia występowała u 8,5% pacjentów leczonych chlortalidonem i właśnie u 8% chorych stosowano suplementację potasu [1]. Wydaje się, że obawa przed hipokaliemią nie powinna być powodem rezygnacji z terapii hipotensyjnej diuretykiem tiazydowym, należy jednak pamiętać o znaczeniu klinicznym tego objawu ubocznego, monitorować stężenie potasu i reagować suplementacją potasu lub dodaniem diuretyku oszczędzającego potas w każdym przypadku spadku kaliemii < 3,5 mEq/l, a u pacjentów leczonych naparstnicą lub z wywiadem wieńcowym — przy spadku < 3,8 mEq/l. Ponowna analiza wyników programu SHEP wykazała, że zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano jedynie u chorych z prawidłowym stężeniem potasu we krwi od początku leczenia diuretykiem. Natomiast u pacjentów z hipokaliemią, która wystąpiła u ponad 7% w trakcie przyjmowania tiazydu, wpływ terapii na częstość powikłań nie różnił się od grupy otrzymującej placebo [40].

Hiperurykemia w trakcie leczenia diuretykami tiazydowymi jest związana z upośledzeniem wydalania nerkowego kwasu moczowego na skutek zwiększenia reabsorpcji posekrecyjnej tego związku w przebiegu zmniejszenia objętości wewnątrz-naczyniowej [41]. Częstość hiperurykemii, i tak wysoka u osób z nadciśnieniem tętniczym, zwiększa się w trakcie leczenia moczopędnego do 20–25% [41, 42]. Uważa się, że ten skutek uboczny nie ma bezpośredniego znaczenia patogenego, za wyjątkiem pacjentów z wywiadem w kierunku dny sta-

wowej, u których tiazidy mogą indukować jej napad. Hiperurykemia w przebiegu leczenia tiazydami może natomiast stanowić czynnik prognozujący korzyści z takiej terapii. Alderman i wsp. [43] wykazali, iż w nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między wywołanym przez diuretyk tiazydowy wzrostem stężenia kwasu moczowego a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Wzrost stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w badaniu SHEP, leczonych diuretykiem, wiązał się z brakiem korzyści klinicznych wynikających z terapii hipotensyjnej, których miarą była redukcja ryzyka wystąpienia epizodów choroby niedokrwiennej serca [43]. A zatem, mimo że wzrost poziomu kwasu moczowego pod wpływem diuretyków nie wymaga ingerencji lekarskiej, korzystnie jest monitorować ten parametr w celu oceny zasadności wyboru diuretyku tiazydowego jako terapii hipotensyjnej.

Przyczyna **hiperlipidemii** u pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi nie jest znana. Prawdopodobnie to wzrost insulinooporności, indukowany tiazydami, prowadzi do zwiększenia produkcji cholesterolu w wątrobie [44]. Zaburzenia lipidowe dotyczą wzrostu cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, przy braku zmian stężenia cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. Istotny klinicznie wzrost stężenia cholesterolu całkowitego o 4–7% i frakcji LDL o około 10% wykazano pod wpływem tiazydów w dawce powyżej 50 mg w próbach klinicznych [45–47] o stosunkowo krótkim okresie trwania (6 tygodni do 1 roku). Obserwacje te nie znajdują potwierdzenia w wielu dużych badaniach klinicznych z kilkuletnim okresem obserwacji [14, 16, 28]. W badaniach SHEP i *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDPF) wykazano, że korzyści terapii diuretykiem tiazydowym związane z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych były takie same u pacjentów z prawidłowymi, jak i podwyższonymi parametrami lipidowymi [12, 30]. Wydaje się, że obecnie stosowane dawki tiazydów nie powodują, w dłuższej perspektywie czasowej, istotnych klinicznie zaburzeń gospodarki lipidowej i takie zastrzeżenia wobec diuretyków tiazydowych nie są uzasadnione. Ostatnie doniesienia o korzyściach stosowania statyn w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem i umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu [48] dodatkowo redukują znaczenie tego problemu.

Upośledzenie tolerancji glukozy pod wpływem stosowania diuretyków tiazydowych wiąże się ze wzrostem insulinooporności, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia ukrwienia mięśni szkieletowych pod wpływem zwiększonej aktywności hormonalnych ukła-

dów wazokonstrykcyjnych i zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej zależne są od stosowanych dawek tiazydów. W dużych próbach klinicznych ostatnich lat wykazano istotne podwyższenie stężenia glukozy pod wpływem tiazydów w porównaniu z blokerami kanałów wapniowych i inhibitorami ACE, jednak nie wiązało się to z gorszym rokowaniem sercowo-naczyniowym [1, 21, 22]. A zatem w perspektywie kilku lat terapii ten skutek uboczny nie ma istotnego znaczenia klinicznego. Wzrost insulinooporności w przebiegu terapii tiazydami jest jednak zjawiskiem niepokojącym, ponieważ zwiększa szansę rozwoju cukrzycy i każe zastanowić się nad celowością stosowania diuretyków tiazydowych w monoterapii u ludzi młodych, z perspektywą wielu lat leczenia przeciwnadciśnieniowego. Badania INSIGHT, CAPPP, NORDIL, ALLHAT wykazały powtarzającą się prawidłowość zwiększonej zapadalności na cukrzycę u osób leczonych tiazydami w porównaniu z blokerami kanałów wapniowych i inhibitorami ACE [1, 20–22]. 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 pacjentów. Wytyczne JNC 7 nie wzięły pod uwagę tych zastrzeżeń wobec stosowania diuretyków u młodych pacjentów z nadciśnieniem [49].

Diuretyki tiazydowe a kryteria skuteczności pośredniej w nadciśnieniu tętnicznym — słaby punkt

Drugim zarzutem, obok skutków ubocznych dotyczących gospodarki elektrolitowej i wpływów metabolicznych, podnoszonym wobec diuretyków tiazydowych jest stosunkowo słabo wyrażone działanie narządoprotekcyjne. Szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem w wieku młodym i średnim, w globalnym ryzyku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz powikłań narządowych, w analizie skuteczności terapii uwzględnia się parametry, pozwalające na ocenę odległego ryzyka, czyli szacuje się 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 blokerów kanałów wapniowych, a szczególnie inhibitorów ACE nad klasycznymi diuretykami tiazydowymi [50]. Podobnie wpływ tiazydów na podatność dużych tętnic, zmniejszenie grubości kompleksu *intima-media* i redukcję wydalania białek nie dorównuje inhibitorom ACE czy antagonistom receptora angiotensyny II. Trzeba powiedzieć, że diuretyki tiazydowe rzadziej są wykorzystywane w badaniach dotyczących wpływu na strukturę i funkcję istotnych narządów; jako punkt odniesienia chętniej przyjmuje się β -adrenolityki. Mniej korzystne, mimo efektu hipotensyjnego, działanie diuretyków tiazydowych na strukturę i funkcję narządów docelowych związane jest zapewne z odruchowym zwiększeniem aktywności układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna i działaniem troficznym katecholamin oraz angiotensyny II.

Należy podkreślić, że wyniki dużych prób klinicznych, szczególnie badania ALLHAT, wskazują, że te zastrzeżenia wobec diuretyków tiazydowych nie mają istotnego znaczenia rokowniczego u pacjentów po 60 roku życia i nie powinny wpływać negatywnie na wybór leku moczopędnego u takich chorych. Jednocześnie mniej efektywne działanie narządoprotekcyjne diuretyków tiazydowych osłabia zalecenie JNC 7, by wyłącznie ta grupa leków była traktowana jako leki pierwszego rzutu również u pacjentów młodszych. Tym bardziej, że tradycyjnie przypisane młodym osobom z nadciśnieniem β -adrenolityki nie były oceniane w badaniu ALLHAT.

Nowe dawki, nowe preparaty — krok do przodu

Obecnie rosnąca pozycja diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej wiąże się z postępami wiedzy na temat długości i mechanizmów działania hipotensyjnego tej grupy leków oraz ich skutków metabolicznych. W ciągu 40 lat doszło do stopniowych zmian zalecanych dawek tych leków, od tak dużych jak 100–200 mg dla hydrochlorotiazydu w pierwszych próbach klinicznych i wytycznych JNC I, poprzez dawki standardowe 25–50 mg w kolejnych edycjach JNC i wielu badaniach, do dawek niskich 6,5–12,5 mg stosowanych obecnie [2, 8–11, 15, 17]. Zrozumiano, że krzywa zależności efekt-dawka jest w wypadku diuretyków bardzo płaska, stąd małe dawki są niemal równie skuteczne. Jednocześnie tolerancja diuretyków tiazydowych w małych dawkach poprawia się znacznie, a nasilenie zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych maleje. W tym wypadku krzywa zależności efekt uboczny-dawka jest stroma. Przeprowadzona przez Psaty i wsp. [51] metaanaliza

dużych prób klinicznych z podziałem na stosowanie dużych i małych dawek diuretyków tiazydowych wykazała, że oba sposoby dawkowania powodują skuteczną redukcję ryzyka udaru mózgu i niewydolności krążenia, ale tylko małe dawki zmniejszają ryzyko choroby wieńcowej i śmiertelność ogólną.

Drugi element postępu to różnorodność preparatów. Poza klasycznymi diuretykami tiazydowymi, do których należy chlorotiazyd, hydrochlorotiazyd, politiazyd czy bendroflumetiazyd, dysponujemy diuretykami tiazydopodobnymi (związki sulfonamidowe) — chlortalidonem i indapamidem. Charakteryzują się one długim działaniem hipotensyjnym. Chlortalidon działa do 72 godzin, dlatego można go podawać co 2–3 doby. Na jego korzyść wpływa fakt, że był wykorzystywany w dużych próbach klinicznych (MRFIT, HDFP, SHEP, ALLHAT), na niekorzyść natomiast — skłonność do wywoływania hipokaliemii. W badaniu MRFIT hipokaliemię po chlortalidonie obserwowano 3-krotnie częściej niż po hydrochlorotiazydzie [52].

Indapamid odznacza się stosunkowo małym działaniem sodopędnym, stąd klasyczne objawy uboczne (hipokaliemia, hiperurykemia, dyslipidemia) są bardzo rzadkie i o niewielkim nasileniu. Podobnie jak w wypadku klasycznych diuretyków tiazydowych, korzystne okazało się zmniejszenie stosowanej dawki indapamidu do 1,5 mg, co wiąże się z dalszym zmniejszeniem ryzyka hipokaliemii [53]. Jednocześnie lek ten wywiera bezpośrednie działanie wazodylatacyjne, niezależne od efektu jonowego w ścianie naczyniowej, przypisywanego klasycznym tiazydowi. To zapewne sprawia, że jego efekt hipotensyjny jest silny mimo niedużego działania moczopędnego. Indapamid w dawce 1,5 mg okazał się skuteczniejszy od hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg u pacjentów w wieku podeszłym z ISH [54]. Działanie wazodylatacyjne jest zapewne odpowiedzialne za nietypowe dla tej grupy leków bardzo korzystne efekty narządoprotekcyjne. W badaniu *Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide vs. Enalapril* (LIVE) indapamid SR 1,5 mg spowodował większą regresję przerostu lewej komory serca niż inhibitor ACE — enalapryl w dawce 20 mg [55]. Z kolei w badaniu *Natrilix SR versus Enalapril Study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR) indapamid SR 1,5 mg okazał się równie skuteczny jak lek referencyjny — inhibitor ACE — w redukcji mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą [56].

Wskazania do diuretyków tiazydowych — wytyczne a rzeczywistość

Leki moczopędne od czasu wprowadzenia do terapii nadciśnienia tętniczego pod koniec lat 50. do poło-

wy lat 80. były najczęściej przepisywaną grupą leków hipotensyjnych. Potem nastąpił spadek ich popularności. W Stanach Zjednoczonych między 1982 i 1992 rokiem stosowanie diuretyków tiazydowych zmniejszyło się z 56% do 27% wszystkich przepisywanych recept leków hipotensyjnych, po czym ponownie zaczęło się zwiększać [57]. Ukazanie się wytycznych JNC 7 zapewne wzmocni tę tendencję w Stanach Zjednoczonych. Wskazanie do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od diuretyku tiazydowego w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego nie zostało jednak przyjęte w wytycznych ESH-ESC 2003 [58] i nie znajdzie miejsca w przygotowywanej, nowej wersji wytycznych PTNT [59]. Kiedy zatem rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od diuretyku tiazydowego jest w praktyce klinicznej uzasadnione i nie budzi kontrowersji?

Na pewno u wielu, być może nawet u **większości pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym**, leczenie można rozpocząć od diuretyku tiazydowego. Im starszy pacjent, tym zasadność takiego wyboru jest większa. 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 między 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**, ze względu na brak problemów potencji i ochronny wpływ estrogenów na zaburzenia metaboliczne przypisywane tiazydowi (hiperurykemia, hiperlipidemia, insulinooporność). Zastrzeżenia metaboliczne wobec diuretyków tiazydowych nie dotyczą indapamidu, który w zmniejszonej dawce 1,5 mg nie pogarsza parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Kolejną przesłankę do wyboru diuretyku tiazydowego stanowi typ **nadciśnienia objętościowego, niskoreninowego**.

Diuretyki tiazydowe są lekami z wyboru w **nadciśnieniu w wieku podeszłym**. Korzystny wpływ tych leków na powikłania choroby nadciśnieniowej w tej grupie wiekowej został udokumentowany w wielu badaniach klinicznych. Metaanaliza tych badań, przeprowadzona przez MacMahona i Rodgersa [60], wykazała redukcję ryzyka udaru mózgu o 34%, choroby niedokrwiennej serca o 19% i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23%. Nadciśnienie tętnicze u osób starszych ma na ogół charakter niskoreninowy, a zastrzeżenia metaboliczne wobec diuretyków nie mają istotnego znaczenia w tej grupie wiekowej.

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

przypadki **ISH**. Badanie SHEP, oparte na 4,5-letniej obserwacji 4736 pacjentów z ISH, wykazało, że podawanie leku moczopędnego spowodowało redukcję ryzyka udaru mózgu o 36%, zawału serca o 27% i wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 23% [12]. Diuretyki tiazydowe nie wywierają, co prawda w porównaniu z inhibitorami ACE, korzystnego wpływu na podatność aorty (podstawowy czynnik patogenetyczny w tej postaci nadciśnienia), ale wobec oporności na leczenie ISH te dwa leki często łączą się ze sobą.

Szczególne wskazanie do diuretyków tiazydowych stanowi **nadciśnienie z towarzyszącą osteoporozą**, spotykane najczęściej u kobiet w wieku pomonopauzalnym. 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 starszych [61].

Sharma i wsp. [62] podkreślają, że leki moczopędne pretendują do miana podstawowej grupy leków w **nadciśnieniu pacjentów z otyłością** ze względu na mechanizm działania i fakt, że zmniejszają masę ciała bardziej niż β -blokery.

Diuretyki tiazydowe nie są lekami pierwszego rzutu, lecz znajdują częste zastosowanie u pacjentów z **nadciśnieniem z towarzyszącą niewydolnością krążenia**, w wypadku pojawienia się objawów niewydolności lub w razie niedostatecznej skuteczności hipotensyjnej inhibitora ACE.

Podobnie w wypadku **nadciśnienia z towarzyszącą cukrzycą**. Mimo że diuretyki tiazydowe ustępują miejsca inhibitorom ACE, ich zastosowanie w drugim rzucie w terapii hipotensyjnej jest często niezbędne, ze względu na bardzo niskie wymagane ciśnienie docelowe. Opisane metaboliczne skutki uboczne diuretyków tiazydowych i ich szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą skłaniają w tych przypadkach do zastosowania neutralnego metabolicznie indapamidu.

Diuretyki tiazydowe stanowią nieodzowny składnik **skojarzonej terapii hipotensyjnej**. Wytyczne JNC 7 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. 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. Należy podkreślić, że skojarzenie diuretyku tiazydowego z inhibitorem ACE eliminuje większość metabolicznych i elektrolitowych działań niepożądanych związanych z tiazydami, ze względu na przeciwstawny wpływ

inhibitorów ACE na stężenie potasu, kwasu moczowego oraz insulinooporność. 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 terapii pierwszego rzutu w przypadku nadciśnienia łagodnego, co znalazło rekomendację w wytycznych PTNT [63]. Przykładem jest połączenie peryndoprylu w dawce 2 mg z indapamidem w dawce 0,625 mg.

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

Podsumowując, badania kliniczne ostatnich lat i idące w ślad za nimi wytyczne znacznie rozszerzyły wskazania do stosowania diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej i ta grupa leków odzyskuje znaczenie, jakie posiadała do końca lat 80. Wiele zarzutów stawianych tym lekom okazało się nieprawdziwych lub mało istotnych klinicznie w możliwej do oceny perspektywie czasowej. Inne zastrzeżenia jednak pozostały, dlatego próba przedstawienia diuretyków tiazydowych jako jedynej możliwości na początku terapii hipotensyjnej budzi uzasadnione wątpliwości. Historia leczenia nadciśnienia tętniczego zatoczyła więc koło, znalazła się blisko punktu wyjścia, ale zapewne pozeleguje dalej na fali kolejnych odkryć.

Streszczenie

Wytyczne amerykańskie JNC 7 w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego zalecają rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od diuretyku tiazydowego. Podstawą do tej zmiany zaleceń stały się wyniki badania ALLHAT, w którym diuretyk tiazydowy okazał się równie skuteczny jak bloker kanałów wapniowych i inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) w prewencji poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a w redukcji ryzyka niektórych powikłań (udar mózgu, niewydolność krążenia) był skuteczniejszy. Przedstawiono argumenty za i przeciw tej tezie, dotyczące mechanizmów działania hipotensyjnego diuretyków tiazydowych, przypisywanych im metabolicznych i elektrolitowych skutków ubocznych, protekcji narządowej tej grupy leków i wyników innych badań klinicznych, oceniających tiazydy w porów-

naniu z placebo lub nowymi lekami hipotensyjnymi. Omówiono również aktualne wskazania do zastosowania diuretyków tiazydowych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wydaje się, że wobec wyników ostatnich badań diuretyki tiazydowe zasługują na szersze zastosowanie, jednak przypisywanie im roli leków pierwszego rzutu w każdym przypadku nadciśnienia tętniczego nie jest dostatecznie udowodnione.

słowa kluczowe: terapia hipotensyjna, diuretyki tiazydowe

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 129–139.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
3. Fries E.D., Wanko A., Wilson I.M. i wsp. Treatment of hypertension with chlorothiazide (Diuril). *JAMA* 1958; 166.
4. Moser M., MacAulay A.K. Chlothiazide as an adjunct in the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1959; 3: 214.
5. 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.
6. VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143–1152.
7. National High Blood Pressure Education Program: Report to the Hypertension Information and Education Committee. Task Force I. Database. Recommendations for a national High Blood Pressure Program Database for Effective Antihypertensive Therapy. DHEW Publication No (NIH) 75–593, September 1, 1973.
8. Joint National Committee. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255–261.
9. Joint National Committee. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1980; 140: 1280–1285.
10. Joint National Committee. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 1045–1057.
11. Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 1023–1038.
12. 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.
13. 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.
14. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–412.
15. 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.
16. 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.
17. Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997; 158: 2413–2446.
18. World Health Organization. Hypertension Control. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1996.
19. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
20. 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.
21. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
28. 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.
29. Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261–1267.
30. 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.

31. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in the elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145–1151.
32. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97–104.
33. Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. i wsp. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–216.
34. 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.
35. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
36. 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.
37. 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.
38. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465–1477.
39. 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.
40. Franse L.V., Pahor M., DiBari M., Somes G., Cushman W.C. Hypokaliemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the SHEP. *Hypertension* 2000; 35: 1025–1030.
41. Tykarski A. Mechanizm hiperurykemii 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, Poznań 1997.
42. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15.
43. 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.
44. Ferrari P., Rosman J., Weidmann P. Antihypertensive agent, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 26B–35B.
45. Ames R.P., Hill P. Increase in serum lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone. *Lancet* 1976; 1: 721–723.
46. 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.
47. Lasser N.L., Grandits G., Caggiula A.W. i wsp. Effects of anti-hypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am. J. Med.* 1984; 76: 52–66.
48. 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.
49. Meltzer J.I. A Specialist in Clinical Hypertension Critiques ALLHAT. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 416–420.
50. 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.
51. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. i wsp. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systemic review and metaanalysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
52. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT): Mortality rates after 10,5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1990; 263: 1795–1801.
53. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. i wsp. Low-dose antihypertensive therapy with indapamide 1,5 mg sustained-release: results of randomized double-blind controlled studies. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1677–1684.
54. Bullpit C.J., Emeriau J.P., Knauf H. i wsp. Equivalence study of antihypertensive effect of indapamide sustained-release (SR) 1,5 mg, hydrochlorothiazide 25 mg and amlodipine 5 mg in hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 5 (supl. 40): 130–142.
55. 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.
56. Marre M. i wsp. Natrilix SR versus enalapril study in type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria (NESTOR). *J. Hypertens.* 2002; 20 (supl. 4): 338.
57. 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.
58. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
59. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; (supl. A): [w druku].
60. 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.
61. LaCroix A.Z., Ott S.M., Ichikawa L., Scholes D., Barlow W.E. 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.
62. 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.
63. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4 (supl. B): B1–B34.

