

Návrat k diuretikám pri liečbe artériovej hypertenzie

Diuretiká boli jedným z prvých účinných antihypertenzív a v tejto indikácii sa ordinujú dodnes. Určitý ústup od ich používania pri hypertenzii bol spôsobený jednak množstvom nových aktívne propagovaných liekov a v menšej miere určitou nevýhodou diuretik vo zvýšenej diuréze pre skupinu hypertonikov, ktorým to prekážalo v práci. Vyššie dávky diuretik nezvyšovali ich antihypertenzívne pôsobenie, ale zvyšovali známe nežiaduce účinky. Bolo to najmä zvýšenie hladiny kyseliny močovej, čo však pri nízkych dávkach nie je závažným problémom. Hypokaliémiu možno korigovať kálium šetriacimi diuretikami (amilorid, spirolaktón).

Postupne sa však ukázalo, že diuretiká sú účinné pri liečbe hypertenzie aj v nízkych dávkach (napríklad 12,5 mg hydrochlórtiazidu), kedy sú nežiaduce účinky minimálne. Novšie diuretiká, akým je indapamid, majú menší diuretický, ale väčší antihypertenzívny účinok a podstatne nižší výskyt nežiaducich metabolických účinkov.

Posledné štúdie, napríklad štúdia ALLHAT (1), znovu upozornili na vysokú účinnosť diuretik pri liečbe hypertenzie a pozitívne bolo aj priaznivé ovplyvnenie morbidita a mortality na následky hypertenzie. V tejto súvislosti sa vyrovnajú novším podstatne drahším liekovým skupinám (2).

Ak hovorme o diuretikách v súvislosti s hypertenziou, máme na mysli tiazidové diuretiká. Indikácia furosemidu má odôvodnenie len pri renálnej insuficiencii s príznakmi prevodenia. Odhliadnuc od etnických rozdielov (u Afroameričanov sú účinnejšie ako u kaukazskej rasy) diuretiká sú účinnejšie pri volumovej hypertenzii a pri zníženej PRA. Z praktického hľadiska je však dôležité, že sú účinnejšie u obéznych jedincov, u starších hypertonikov, a to aj pri izolovanej systolickej hypertenzii a u fajčiarov. Na dosiahnutie optimálnych hodnôt TK u prevažnej väčšiny pacientov musíme ordinovať kombinovanú liečbu (3). Pri tzv. rezistentnej hypertenzii v kombinácii antihypertenzív pomerne často chýbajú práve diuretiká.

Tiazidové diuretiká sú účinnejšie ako betablokátory pri prevencii NCMF. Samotné alebo v kombinácii môžu byť výhodnejšie ako niektoré iné antihypertenzíva aj pri prevencii kongestívneho srdcového zlyhania (4).

Odhliadnuc od špeciálnych skupín, pri ktorých je výhodnejšie ordinovať práve diuretiká (napríklad u pacientov so srdcovým zlyhaním, starších pacientov, pacientov s izolovanou systolicou hypertenziou), alebo naopak, nie je optimálne riešenie ich ordinovať (napríklad u pacientov so zvýšenou hladinou kyseliny močovej). Diuretiká patria medzi antihypertenzíva, ktoré sú vhodné na začatie aj pokračovanie antihypertenzívnej liečby, a to jednotlivito alebo v kombináciách. Výber liekov na liečbu hypertenzie ovplyvňuje aj skúsenosť lekára, predchádzajúca skúsenosť pacienta, compliance pacienta, ktorá závisí od prípadného výskytu nežiaducich účinkov u daného jedinca a v neposlednom rade aj ceny lieku (5). Liečba hypertenzie je veľmi drahá a z investovaných prostriedkov ide 70 % na antihypertenzívne lieky (6). Diuretiká nie sú vhodné počas gravidity. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú najmä pri vyšších dávkach, ako poruchy potencie, zhoršenie metabolického syndrómu, hypokaliémia a iné, menej časté, sú všeobecne známe.

Snahou výskumu v tejto súvislosti je oddeliť antihypertenzívne pôsobenie od pôsobenia diuretického a zníženie nežiaducich účinkov u diuretik.

Diuretiká sa stali znovu populárne aj preto, že sa ukázala ich antihypertenzívna účinnosť pri pomerne nízkych dávkach. Redukcia efektívneho krvného objemu je dôležitá u mnohých, najmä starších pacientov a pacientov s latentným srdcovým zlyhaním a je dôležité, že znížili morbiditu aj

mortalitu pri nízkych dávkach, ako ukázalo viacero randomizovaných štúdií, a to aj u starších pacientov (7).

Antihypertenzívny účinok bežne používaných tiazidových diuretik sa zakladá na renálnom pôsobení, ktoré koriguje nátriové preťaženie prejavujúce sa zvýšeným intravaskulárnym volumnom, ale aj nátriové preťaženie cievnej steny u hypertonikov, ktoré zvyšuje reaktivitu cievnej steny na presorické podnety.

Pri indapamide (Tertensif), ktorý sa u nás zavádza do liečby hypertenzie, pristupuje k tomu ešte priamy vaskulárny účinok podmienený reguláciou vtoku kalcia do hladkých svalových buniek ciev, čo sprostredkuje vazokonstrikciiu a tým zvyšuje periférnu rezistenciu. Týmto svojím účinkom sa približuje účinkom blokátorov kalciového kanála. Indapamid okrem toho zvyšuje syntézu vazodilatačného prostaglandínu PGE₂, prostacyklínu a vazodilatačného prostaglandínu uvoľňovaného endotelom. Je to špecifický účinok pre tento preparát. Priamy vaskulárny účinok dopĺňa účinok saluretický, čo zvyšuje jeho antihypertenzívne pôsobenie (8–11).

Indapamid SR je nová galenická forma s pomerne konštantnou plazmatickou koncentráciou lieku počas 24 hodín. Pri porovnaní dávok 1,5 mg, 2 mg a 2,5 mg v jednej dennej dávke sa ukázala ich porovnateľná účinnosť (12).

Hypotenzívny účinok 1,5 mg indapamidu SR ($-19 \pm 14/-11 \pm 9$ mmHg) je porovnateľný s účinnosťou indapamidu s bezprostredným uvoľňovaním (IR) v dávke 2,5 mg ($-18 \pm 14/-10 \pm 7$ mmHg). Percento responderov 66 % oproti 69 % bolo podobné (12). Antihypertenzívny účinok sa udržoval počas 12 mesiacov. Trough to peak pomer zodpovedá kritériám FDA (13). Pritom percento pacientov, u ktorých sa objavila hypokaliémia (výskyt hladiny kálie pod 3,4 mmol/l) pri užívaní indapamidu SR v dávke 1,5 mg oproti indapamidu IR v dávke 2,5 mg bolo podstatne nižšie (11 % oproti 29 %). Po liečbe indapamidom SR v dávke 1,5 mg/d sa nepozorovali signifikantné zmeny v hladine glukózy celkového cholesterolu, triacylglycerolov a kreatinínu. Zvýšila sa len hladina kyseliny močovej $+33,7 \pm 70,7$. Antihypertenzívna účinnosť u starých pacientov, a to aj s izolovanou systolicou hypertenziou bola porovnateľná s účinnosťou amlodipínu v dávke 5 mg/d (12), alebo s hydrochlórtiazidom v dávke 25 mg/d (14). Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný s placebom (12).

Štúdia LIVE potvrdila porovnateľnú účinnosť indapamidu SR 1,5 mg s enalaprilom v dávke 20 mg. Pritom indapamid SR znižoval LVMI signifikantne viac ako enalapril ($-8,4 \pm 30,5$ g/m² oproti $-1,9 \pm 28,3$ g/m²) (15). Pri krátkodobej ani pri dlhodobej liečbe indapamid SR 1,5 mg/d neovplyvňoval negatívne obličkové funkcie (16).

Pri určitých skupinách pacientov so zvýšeným rizikom je potrebné podobne ako pri iných antihypertenzívach zvážiť pomer rizika a profitu indikácie.

U diabetikov, na rozdiel od iných diuretik, indapamid neovplyvňuje negatívne metabolizmus glukózy, tukov ani hospodárenie s vodou a elektrolytmi, s výnimkou možnej hypokaliémie, potrebné je však monitorovať hladinu kálie a kyseliny močovej.

Dobre sa znáša aj u pacientov so začínajúcim obličkovým zlyhaním. Neovplyvňuje kreatinín clearance ani hladinu kreatinínu. Pri kreatiníne nad 220 μ mol/l sú diuretiká všeobecne nevhodné, okrem furosemidu, a pri ťažšej obličkovej nedostatočnosti, podobne ako tiazidové diuretiká, je kontraindikovaný.

S výnimkou možnej hypokaliémie indapamid SR 1,5 mg starší hypertonici dobre tolerujú, ako vyplýva z nízkeho výskytu nežiaducich účinkov,

čo najmä u starších pacientov limituje preskripciu a znižuje compliance. Pre pozitívne vlastnosti ho vybrali do štúdie HYVET, ktorá bude sledovať veľmi starých hypertonikov (nad 80 rokov) (17).

V gravidite je kontraindikovaný, lebo chýbajú klinické údaje o bezpečnosti vo vzťahu k plodu. Podobne u športovcov sa nerobili kontrolované štúdie.

Metabolizuje sa v pečeni a má pomerne malý diuretický účinok, preto nie je liekom pri opuchových stavoch podmienených pečňovou cirhózou.

Záver: Na diuretiká sa neoprávnené zabúdalo pri určovaní stratégie antihypertenzívnej liečby. Ich priaznivé účinky na krvný tlak, ale aj na morbiditu a mortalitu u hypertonikov ich právom zaraďujú medzi lieky prvej voľby, či už pri použití jednotlivu, alebo v kombinácii, ktorej sú neodmysliteľnou zložkou. Určité zábrany, ktoré vyplývali z nežiaducich účinkov diuretik, sa preklenuli tým, že pri liečbe hypertenzie sa ordinujú nízke dávky, ktoré majú dostatočnú antihypertenzívnu účinnosť, ale nežiaduce účinky sa výrazne znižujú. V značnej miere naše terapeutické rozhodovanie ovplyvnia nové diuretiká. Takým je indapamid, najmä jeho pomaly sa uvoľňujúca forma, pri ktorej je optimálna antihypertenzívna účinnosť a nízky výskyt nežiaducich účinkov.

Literatúra

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
2. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview update until 1. March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076.
3. Zanchetti A, Manson L, Maenad J, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study Group. *J Hypertens* 2001;19:819–825.
4. Brown MJ, Palmer XCR, Castaigne A, et al. 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.
5. Guidelines of ESH and ECS for year 2003 in management of arterial hypertension. *J of Hypertension* 2003;21:1011–1053.
6. Pardell H, Tresserras R, Armario P, et al. Pharmacoeconomic consideration in the management of hypertension. *Drugs* 2000;59(Suppl. 2):13–20.
7. Kaplan NM. Diuretics as a basis of antihypertensive therapy. *Drugs* 2000;59(Suppl. 2):21–25.
8. Mironneau J. Indapamide induced inhibition of calcium movement in smooth muscle. *Am J Med* 1988;84:10–14.
9. Delbarre B, Delbarre G. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanisms of indapamide. *Clin Exp Hypertens* 1990;12:1307–1311.
10. Junquero D, Schini B, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991;122:1204–1209.
11. Uehara Y, Shirahase H, Nagata T, et al. Radical scavengers of indapamide in prostacyclin synthesis in rat smooth muscle cell. *Hypertension* 1990;15:216–224.
12. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000;59(Suppl. 2):27–38.
13. Asmar R, Amah G, Cerisan O, et al. Efficacy and tolerability of indapamide sustained release 1.5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Europ Heart J* 1999;1(Suppl. P):21–30.
14. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas O, et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomised double-blind controlled study. *J of Hypertens* 2001;19:343–351.
15. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J of Hypertension* 2000;18:1465–1475.
16. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs* 2001;24:1155–1165.
17. Bulpitt Ch, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Drugs* 2001;18:151–164.

Prof. MUDr. Ivan Balažovjech, DrSc.
II. interná klinika LFUK, Bratislava