

Czy hydrochlorotiazyd jest diuretykiem pierwszego wyboru?

Is hydrochlorothiazide a diuretic of first choice?

Summary

Thiazide diuretics remain highly recommended pharmacological treatment for hypertension with hydrochlorothiazide and indapamide as most commonly used diuretics in major clinical trials and daily practice. Treatment guidelines and textbooks often consider these 2 drugs interchangeable agents within the class of thiazide or thiazide-like diuretics. However, data from controlled clinical trials do not support this notion and differences between thiazide and thiazide-like diuretics may result from significant pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

key words: clinical trials, diuretics, hypertension guidelines
Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 2, pages 101–108.

Od połowy lat 50. ubiegłego stulecia, kiedy pojawiły się pierwsze diuretyki — chlorotiazyd i furosemid, leki moczopędne stały się jedną z podstawowych grup preparatów stosowanych w medycynie, nie tylko w terapii nadciśnienia tętniczego, ale także w leczeniu przewlekłych chorób nerek, niewydolności serca, marskości wątroby i innych schorzeń. Wyniki rozpoczętych w pierwszej połowie lat 60. badań klinicznych (*Veterans' Affairs Cooperative Study Group*) wykazały, że u chorych z ciężkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym diuretyki tiazydowe znacząco zmniejszały ryzyko zgonu i powikłań narządowych w porów-

naniu z placebo [1]. W kolejnych próbach klinicznych potwierdzono skuteczność tych leków w zapobieganiu niekorzystnym następstwom nadciśnienia tętniczego także wśród chorych z łagodnym nadciśnieniem oraz izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym (tab. I) [2].

Jednak w ostatnich latach Franz Messerli i Norman Kaplan, uznani eksperci w dziedzinie nadciśnienia tętniczego, zwrócili uwagę na fakt, że większość danych dotyczących korzystnych efektów klinicznych środków moczopędnych odnosi się do dwóch preparatów: chlortalidonu i indapamidu, a nie najczęściej stosowanego leku, jakim jest hydrochlorotiazyd (HCTZ) [3, 4]. Czy w związku z powyższym uzasadnione pozostaje posługiwanie się pojęciem „diuretyk” bez podawania rodzaju leku? Czy nadal można traktować HCTZ za diuretyk pierwszego wyboru?

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne — różnice w budowie i mechanizmie działania

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne posiadają zbliżony mechanizm działania moczopędnego związany z blokowaniem w cewkach dystalnych aktywności ko-transportera Na-Cl, co powoduje wzrost wydalania sodu i wody przez nerki. Początkowe obniżenie ciśnienia wynika z efektu diuretycznego spowodowanego zmniejszeniem objętości płynów oraz rzutu serca, czemu towarzyszy wzrost obwodowego oporu naczyniowego. Spadek ciśnienia tętniczego występuje już w pierwszym tygodniu leczenia, a w trakcie kontynuowania terapii obserwuje się dalsze jego obniżanie przez kolejne 12 tygodni. W tym czasie dochodzi do odwrócenia początkowych zmian hemodynamicznych: wzrasta objętość osocza, male-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii SPCSK
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel./faks: (22) 599-28-28, 599-12-28
e-mail: zgaciong@hotmail.com



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Badania kliniczne, w których wykazano korzyści ze stosowania diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych w porównaniu z placebo**Table I.** Clinical trials which showed clinical benefit with anti-hypertensive treatment based on diuretics as compared to placebo

Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego			
Diuretyk	Dawka	Badanie (rok ukończenia)	Cel terapii hipotensyjnej
Bendrofluazyd	10 mg	MRC (1985)	Prewencja pierwotna
Chlortalidon	12,5–25 mg	SHEP (1991)	Prewencja pierwotna izolowanego nadciśnienia
HCTZ	50 mg	<i>Veterans' Affairs Cooperative Study</i> (1967)	Prewencja pierwotna
HCTZ	50 mg	STOP-Hypertension (1991)	Prewencja pierwotna w podeszłym wieku
HCTZ	50 mg	EWPHE (1985)	Prewencja pierwotna w podeszłym wieku
HCTZ + triamteren	25–50 mg 50–100 mg	<i>Oslo Study</i> (1980)	Prewencja pierwotna
HCTZ + amilorid	25–50 mg 2,5–5,0 mg	MRC-Old (1992)	Prewencja pierwotna w podeszłym wieku
Indapamid	2,5 mg	PATS (1995)	Prewencja wtórna udaru mózgu
Indapamid	2,5 mg	PROGRESS (2001)	Prewencja wtórna udaru mózgu
Indapamid SR /perindopril	0,625–1,25 mg	ADVANCE (2007)	Prewencja powikłań o typie mikro-i makroangiopatii w cukrzycy typu 2
Indapamid SR	1,5 mg	HYVET (2008)	Prewencja pierwotna u pacjentów > 80 rż.

HCTZ — hydrochlorotiazyd

je naczyniowy opór obwodowy. Wydaje się, że spadek oporu naczyniowego leży u podłoża długotrwałego działania hipotensyjnego diuretyków, ponieważ u chorych długotrwanie leczonych objętość osocza wydaje się nieznacznie obniżona lub w ogóle nie odbiega od wartości wyjściowych [5].

Mechanizm działania rozszerzającego naczynia nie został poznany. Sugeruje się, że może się on wiązać z wpływem na uwalnianie naparstniczo podobnego endogennego czynnika natriuretycznego, który blokuje Na-K-ATP-azę. Zmniejszenie objętości płynu śródnaczyniowego hamuje jego uwalnianie, co prowadzi do wzrostu aktywności Na-K-ATP-azy i związanego z tym zwiększonego usuwania jonów sodu i wapnia z komórek mięśni gładkich ściany naczynia. Ponieważ ich skurcz zależy od stężenia jonów wapnia w komórce, spadek stężenia powoduje rozkurcz ściany tętniczek.

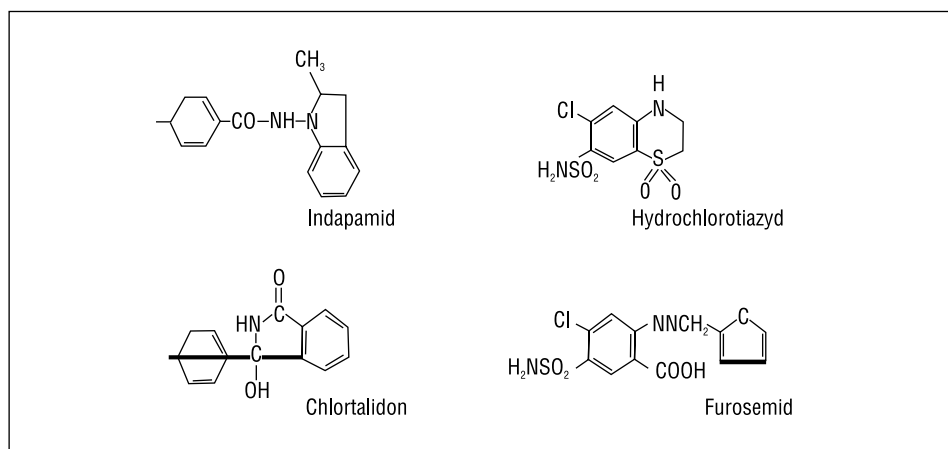
Inny postulowany mechanizm ma wiązać się z bezpośrednim wpływem na kanały potasowe aktywowane jonami wapnia. Wyniki badań na ochotnikach wykazały, że wzrostowi przepływu w naczyniach przedramienia po podaniu diuretyku tiazydowego można zapobiec, stosując czterocyten amonowy — inhibitor kanałów potasowych. Powyższe zjawisko występuje także u chorych z zespołem Gitelmana, którzy nie posiadają aktywnego transportera Na-Cl wrażliwego na tiazydy [6].

Różnice w budowie chemicznej są podstawą do podziału na diuretyki tiazydowe — pochodne benzotiazyny o budowie sulfonamidowej, oraz preparaty tia-

zydopodobne (tab. I). Wszystkie preparaty posiadają podobną lokalizację w cząsteczce reszt chlorowych i sulfoamylowych, która warunkuje ich działanie moczopędne. Leki tiazydopodobne różnią się podstawowym szkieletem cząsteczki: inapamid — indolowym, a chlortalidon — karboksamidowym (ryc. 1). Odrębności budowy chemicznej przekładają się na odmienne właściwości farmakokinetyczne (tab. II) oraz możliwość dodatkowych działań leku, które przypisuje się preparatom z grupy „tiazydopodobnej”.

Metolazon, jedyny diuretyk niepętlowy, który może być stosowany u pacjentów ze znacznym upośledzeniem przesączania kłębuszkowego, zwiększa utratę fosforanów z moczem. Wykazano, że wymienione zjawisko wynika z bezpośredniego hamowania transportu fosforanów w cewce proksymalnej.

Cechą wyróżniającą indapamid związaną z jego budową chemiczną jest znaczna lipofilność, natomiast jego pochodna, 5-hydroksyindapamid, wykazuje właściwości wiązania toksycznych rodników tlenowych („wolnych rodników”). W badaniach doświadczalnych, ale także i w obserwacjach u ludzi, lek charakteryzuje działanie naczyniorozszerzające, które wiąże się z hamowaniem syntezy tromboksanu, ze zwiększonym uwalnianiem prostacykliny z komórek śródbłonna i zapobieganiem inaktywacji tenku azotu przez „wolne rodniki”. Ponadto indapamid wyróżnia nie tak duży niekorzystny wpływ na profil lipidowy czy gospodarkę węglowodanową jak HCTZ [7].



Rycina 1. Struktura chemiczna najczęściej stosowanych diuretyków
Figure 1. Chemical structure of common diuretics

Tabela II. Właściwości farmakokinetyczne najczęściej stosowanych diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych

Table II. Pharmacokinetic properties of the most popular thiazide and thiazide-like diuretics

	Okres półtrwania (godz.)	Czas działania moczopędnego (godz.)
Diuretyki tiazydowe		
Hydrochlorotiazyd	1,5	6–12
Chlorotiazyd	1,5	6–12
Bendrofluazyd	3,5	6–12
Bendroflumetiazyd	3,5	6–12
Diuretyki tiazydopodobne		
Chortalidon	44	24–72
Indapamid	16–20	24
Indapamid SR	32	32
Klopamid	10	12–24
Metolazon	1–8*	> 24

*w zależności od dawki i postaci

Działanie hipotensyjne diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych

Powszechnie przyjmuje się, że siła działania hipotensyjnego przedstawicieli różnych klas jest podobna. Wiadomo również, że niektórzy pacjenci lepiej odpowiadają na niektóre preparaty, co może być uwarunkowane mechanizmem („oporowe” lub „objęściowe”) leżącym u podłoża nadciśnienia tętniczego lub podatnością uwarunkowaną genetycznie. Jednak wyniki badań, w których bezpośrednio porównywano różne klasy leków wobec placebo, ujawniają jedynie pewne preferencje dla diuretyków tiazydowych w grupie osób starszych i Amerykanów pochodzenia

afrykańskiego, bez jednak ich zdecydowanej przewagi. Przykładowo, u młodszych Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (< 60. rz.) antagonistą wapnia okazał się lekiem najbardziej skutecznym [8].

Istnieją jednak dane wskazujące, że u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym diuretyki tiazydowe, w zakresie standardowych stosowanych dawek, wykazują większą skuteczność hipotensyjną niż preparaty pętlowe. W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych chlortalidonem lub HCTZ czy furosemidem największe obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano u osób przyjmujących chlortalidon [9]. Podobnie porównanie skuteczności furosemidu i HCTZ u pacjentów rasy czarnej wykazało przewagę diuretyku tiazydowego. Obserwowane różnice działania hipotensyjnego diuretyków należy wiązać z ich właściwościami farmakokinetycznymi (tab. II). Dowodów na to, że różnice te przekładają się na odmienny efekt hipotensyjny, dostarczają wyniki licznych badań prowadzonych w sposób kontrolowany. Na przykład, w pracy Emeriau i wsp. grupa 349 pacjentów w podeszłym wieku z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym była leczona indapamidem SR w dawce 1,5 mg lub HCTZ w dawce 25 mg. Po 12 tygodniach obserwacji redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego była znacząco większa w grupie chorych przyjmujących diuretyk tiazydopodobny (23/11 mm Hg wobec 19/11 mm Hg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego; $p < 0,001$ dla wartości skurczowej) [10].

Wyniki innego bezpośredniego porównania dowodzą, że dla osiągnięcia efektu hipotensyjnego odpowiadającego dawce 50 mg chlortalidonu należy podać 50 mg HCTZ dwukrotnie w ciągu doby [11]. Badania porównujące skuteczność hipotensyjną chlortalidonu i HCTZ podsumowano w opublikowanej nie-

Tabela III. Porównanie wpływu terapii hydrochlorotiazidem (HCTZ) i innymi lekami hipotensyjnymi na średnie ciśnienie tętnicze w pomiarze całodobowym (ABPM)**Table III.** The effect of hydrochlorothiazide (HCTZ) and other diuretics on 24-hour ambulatory blood pressure

Lek(i)	Redukcja średniego ciśnienia [mm Hg]	
	skurczowego	rozkurczowego
HCTZ	7,5	4,6
Inhibitory ACE	12,9	7,6
Sartany (ARB)	13,3	7,8
Beta-adrenolityki	11,2	8,5
Antagoniści wapnia	11,0	8,1

ACE (*angiotensine-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

dawno metaanalizie. Autorzy włączyli do niej 108 badań klinicznych z zastosowaniem HCTZ i 29 z użyciem chlortalidonu. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że w dawkach równoważnych efekt hipotensyjny diuretyku tiazydopodobnego jest większy, przy zachowaniu podobnego wpływu na stężenie potasu [9].

W podobnym opracowaniu, ale uwzględniającym monoterapię przy zastosowaniu różnych grup leków hipotensyjnych (HZTC, indapamid SR, amlodipina, lekarnidipina, atenolol, enalapril, ramipril, kandesartan, irbesartan, losartan, walsartan) uwzględniono 72 badania z udziałem 9094 pacjentów. Analiza wykazała podobny wpływ ocenianych preparatów na wartość ciśnienia rozkurczowego po 2–3 miesiącach terapii, jednak w odniesieniu do wartości skurczowej największą redukcję (śr. o 22 mm Hg) odnotowano w wyniku terapii indapamidem SR w dawce 1,5 mg [12].

W innej metaanalizie Messerli i wsp. porównali skuteczność hipotensyjną najczęściej stosowanych dawek HZTC (12,5–25 mg) ze standardową monoterapią przy użyciu leków z innych grup hipotensyjnych. W swojej analizie badacze wzięli pod uwagę ocenę ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym pomiarze ambulatoryjnym (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na mniejszą skuteczność HZTC w porównaniu z innymi badanymi grupami preparatów (tab. III), a „gorszy” rezultat leku wynika prawdopodobnie z krótszego czasu działania hipotensyjnego [3].

Czy różnice między diuretykami tiazydowymi i tiazydopodobnymi mają znaczenie kliniczne?

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zapobieganie powikłaniom narządo-

wym. W pierwszych prowadzonych na skalę światową badaniach, w których wykazano korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego (*VA Cooperative Study*), stosowano HCTZ w dawce 50 mg w połączeniu z rezerpiną i hydralazyną. W kolejnych próbach klinicznych, które prowadzono w latach 70. XX wieku, również podawano HCTZ w dawce co najmniej 50 mg na dobę. W pierwszym badaniu, które objęło dużą grupę (> 10 000), także pacjentów z łagodnym nadciśnieniem (*Hypertension Detection and Follow-Up Program*), chorzy otrzymywali chlortalidon w dawce 25–100 mg/dobę. Wyniki badania wskazały na korzyści z bardziej intensywnej (wg ówczesnych standardów) terapii hipotensyjnej. W następnych badaniach, także prowadzonych jeszcze w porównaniu z placebo, stosowano chlorotiazyd (*Australian Trial*), HCTZ (*Oslo Study*, *MRC Trial*). We wszystkich tych badaniach diuretyk był zwykle kojarzony z innymi lekami dla osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego (tab. I).

W latach 1973–1982 w Stanach Zjednoczonych realizowano projekt *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), w którym w 22 ośrodkach klinicznych testowano hipotezę, czy obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu i rzucenie palenia zmniejszy ryzyko zgonów z powodu choroby wieńcowej. Pacjenci z grupy ryzyka byli poddani standardowej opiece lub specjalnej interwencji, która w terapii hipotensyjnej opierała się na stosowaniu środków moczopędnych. W 6 ośrodkach został wybrany chlortalidon, a w 9 — HCTZ, oba leki podawano w dobowych dawkach 50–100 mg. Analiza wyników przeprowadzona w 7. roku badania wykazała tendencję do wyższej śmiertelności w klinikach stosujących HCTZ, w wyniku czego zalecono, aby leczenie moczopędne prowadzić wyłącznie przy użyciu chlortalidonu w dawce dobowej nieprzekraczającej 50 mg. Program MRFIT, który był pierwszym przeprowadzonym na taką skalę programem prewencji pierwotnej wśród osób wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie dowiódł statystycznie znaczących różnic w liczbie zgonów wieńcowych, chociaż przez cały czas obserwacji (do 16 lat) stwierdzano istotnie mniejszą liczbę zawałów serca w grupie poddanej interwencji [13].

Wspomniane powyżej dane, które sugerują większą skuteczność leków moczopędnych u osób w podeszłym wieku, były powodem wyboru tej właśnie grupy w badaniach nad skutecznością terapii hipotensyjnej w podeszłym wieku. W badaniu *MRC-Old* pacjenci w wieku 65–74 lat z nadciśnieniem skurczowo/rozkurczowym lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym otrzymywali HCTZ (25–50 mg) z amiloridem lub atenolol albo placebo. Terapia diuretykiem

powodowała największy spadek wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego i wiązała się z istotnym zmniejszeniem ryzyka udaru (31%), zawału (44%) i wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych (35%) w porównaniu z placebo [14].

W programie *Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) pacjenci (śr. wieku 72 lata, ciśnienie 170/77 mm Hg w chwili włączenia) otrzymywali chlortalidon, z dołączeniem atenololu lub rezerpiny dla kontroli ciśnienia tętniczego. Korzyści z aktywnej terapii wynikały w głównej mierze ze zmniejszenia ryzyka udaru i widocznej tendencji do redukcji ryzyka wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych. Jednocześnie nie obserwowano redukcji ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, jeśli w trakcie terapii wystąpiła hipokalemia ($K^+ < 3,5$ mEq/l) [15].

W badaniu *HYpetension In Very Elderly Trial* (HYVET) terapia osób w wieku bardzo podeszłym (> 80. rz.) oparta była na diuretyku tiazydopodobnym — indapamidzie — do którego dołączano w razie potrzeby inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensine-converting enzyme*) — perindopril. Próbę zakończono przedwcześnie ze względu na różnicę śmiertelności na korzyść grupy leczonej aktywnie. Analiza wyników uzyskanych w chwili zakończenia badania wykazała znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu (21%), udaru (30%) i niewydolności serca (64%) [16]. Wyniki badania HYVET pozostają zgodne z danymi badań *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS) i *Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS), które dowiodły skuteczności terapii z wykorzystaniem diuretyku tiazydopodobnego, indapamidu, w prewencji wtórnej powikłań naczyniowo-mózgowych [17].

W licznej grupie badań porównywano skuteczność różnych wyborów terapeutycznych, w tym także uwzględniających leczenie oparte na preparatach moczopędnych. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), największym badaniu przeprowadzonym dotychczas wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym, porównywano terapię chlortalidonom (w dawce 12,5–25 mg) z lisinoprilem, amlodipiną i doksazosyną [19]. W początkowym okresie badania włączono ponad 42 000 chorych w wieku powyżej 55. roku życia ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do głównego punktu końcowego (zob. tab. IV), ale w porównaniu z chlortalidonom lisinopril wykazywał zwiększone ryzyko wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych, jak i analizowanych osobno udaru mózgu i niewydolności serca. Mimo że pacjenci otrzymujący chlortalidon częściej zapadali na cu-

krzycę w trakcie terapii oraz mieli nieznacznie wyższe stężenie cholesterolu, nie obserwowano zwiększonego ryzyka wszystkich analizowanych punktów końcowych. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że między poszczególnymi grupami obserwowano niewielkie (1–2 mm Hg), ale istotne różnice wartości ciśnienia tętniczego, przy czym największy efekt hipotensyjny obserwowano w grupie otrzymującej chlortalidon.

Nieco odmienne wyniki uzyskano w badaniu *Second Australian National Blood Pressure study* (ANBP2), w którym udział wzięło 6083 pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących terapię opartą na diuretyku (głównie HCTZ) lub inhibitorze ACE (najczęściej enalapril) [19]. W obu grupach uzyskano identyczną kontrolę ciśnienia tętniczego, lecz wyniki wskazują na pewną przewagę inhibitora ACE u mężczyzn. Trudno w chwili obecnej wytłumaczyć stwierdzone rozbieżności, tym bardziej, że w żadnym z wcześniejszych badań nie obserwowano związku płci z odpowiedzią na diuretyki czy inhibitory ACE. Zwraca się uwagę na odrębne populacje chorych włączonych do obu badań, przykładowo w badaniu ANBP2 nie uczestniczyły osoby rasy czarnej, które zwykle mają „niskoreninowe” nadciśnienie tętnicze, dobrze odpowiadające na diuretyki. Inny był także protokół badawczy — w badaniu australijskim po wstępnej randomizacji dalsze leczenie prowadzono w sposób „otwarty”, natomiast w ALLHAT zastosowano podwójną ślepe próbę.

W innych dużych badaniach klinicznych, których wyniki podsumowuje tabela IV, nie stwierdzono różnic między terapią opartą na diuretyku (HCTZ) a innymi preparatami hipotensyjnymi.

Diuretyki w leczeniu skojarzonym

Dla osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego większość chorych musi przyjmować co najmniej dwa leki hipotensyjne. Najczęściej obecnie stosowanym skojarzeniem jest połączenie diuretyku tiazydowego z lekiem blokującym układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA): inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny (sartanem). W takim skojarzeniu diuretyk uwrażliwia na lek blokujący układ RAA, szczególnie osoby w podeszłym wieku lub rasy czarnej, u których nadciśnienie tętnicze często wiąże się z małą aktywnością reninową osocza. Jednocześnie obie składowe tej kombinacji wywierają przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy, zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji lub ucieczki. Wskazuje się również, że doda-

Tabela IV. Porównanie skuteczności środków moczopędnych i innych grup leków hipotensyjnych w zapobieganiu powikłaniom narządowym nadciśnienia tętniczego**Table IV.** Comparison of diuretics with other classes of antihypertensive drugs in prevention of cardiovascular complications in subjects with hypertension

Nazw	1. lek	2. lek	Różnica ryzyka sercowo-naczyniowego badania na korzyść 1. leku RR (95% CI)
CAPPP (1999)	HCTZ (25 mg) lub bedrofluazyd (2 mg)/β-adrenolityk	Kaptopril	1,05 (0,90–1,22)
STOP-2 (1999)	HCTZ (25 mg) + amilorid 2,5 mg	Antagonista wapnia/inhibitor ACE	0,99 (0,84–1,16)
NICS-EHSG (1999)	Trichlormetiazzyd (2 mg)	Nikardipina	0,97 (0,51–1,83)
NORDIL (2000)	HCTZ/pętłowe/oszczędzające potas*	Diltiazem	1,00 (0,87–1,15)
INSIGHT (2000)	HCTZ (25 mg) + amilorid 2,5 mg	Nifedipina GITS	1,11 (0,90–1,36)
ALLHAT (2000)	Chlortalidon (12,5–25 mg)	Doksazosyna	1,03 (0,90–1,17)
		Amlodipina	0,99 (0,91–1,07)
		Lisinopril	0,99 (0,91–1,08)
ANBP2 (2003)	Enalapril	HCTZ*	0,89 (0,79–1,00)
ASCOT-BPLA (2006)	Atenolol/ Bendroflumetiazzyd (5 mg)**	Amlodipina/perindopril**	0,90 (0,79–1,02)
ACCOMPLISH (2008)	Amlodipina/benazepril	HZTC (12,5–25 mg)/benazepril	0,80 (0,72–0,90)

*dawki nie podane w protokole

**w razie potrzeby

RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności

tek leku blokującego układ RA do diuretyku tiazydowego może zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania cukrzycy.

W niedawnej metaanalizie oceniono stopień redukcji ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących monoterapię w porównaniu z połączeniem z lekiem moczopędym. W 92% uwzględnionych badań stosowanym diuretykiem był HCTZ, w pozostałych — preparaty pętłowe. Kombinacja okazała się skuteczną metodą poprawy kontroli ciśnienia tętniczego, powodując dalszą redukcję ciśnienia o 6/3 mm Hg przy stosowaniu początkowej, małej dawki leku moczopędny (podobnie dla HCTZ i diuretyku pętłowego) [20]. Tym samym potwierdza się zasada stwierdzona w innej metaanalizie, że dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego daje 5-krotnie większy efekt hipotensyjny, niż podwojenie dawki preparatu już stosowanego [21]. W analizowanych badaniach czas prowadzenia terapii (zwykle 12 tygodni) był zbyt krótki, aby ocenić skuteczność kliniczną i ryzyko działań niepożądanych.

Pozostaje jednak pytanie, czy terapia obejmująca połączenie leków hipotensyjnych z zastosowaniem środków moczopędnych jest optymalną metodą prewencji powikłań nadciśnienia tętniczego. W wielu próbach klinicznych lek moczopędny pozostawał drugim wyborem w terapii (VALUE, SCOPE, LIFE, RENAAL), jednak jedynie w kilku bezpośrednio oceniano skuteczność gotowej kombinacji lub z góry ustalonego schematu politerapii.

Taką strategię postępowania przyjęto w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), w którym pacjenci rozpoczynali terapię amlodipiną lub atenololem, do których dokładano jako kolejny wybór perindopril lub bendroflumetiazzyd (diuretyk tiazydowy). Wyniki wskazują na gorsze rezultaty terapii z wykorzystaniem diuretyku tiazydowego, niż połączenia antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny z inhibitorem ACE, co sugeruje dodatkowy efekt narządowo-protেকcyjny takiego skojarzenia [22]

Z kolei w badaniu *Action In Diabetes and Vascular Disease: pretarAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) chorzy z cukrzycą typu 2, poza optymalnym postępowaniem mającym na celu kontrolę ciśnienia tętniczego, otrzymywali w sposób losowy kombinację perindopril/indapamid lub placebo [23]. Stosowanie kombinacji pozwoliło na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego ($\Delta 5,6/2,2$ mm Hg ciśnienia skurczowego/rozkurczowego) i, co ważniejsze, wiązało się z lepszą ochroną przed powikłaniami narządowymi, pozwalając zmniejszyć śmiertelność całkowitą o 12% oraz ryzyko powikłań wynikających z mikro- i makroangiopatii cukrzycowej o 9% ($p = 0,04$).

Do dnia dzisiejszego badanie *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) pozostaje największym badaniem klinicznym, w któ-

rym bezpośrednio porównywano prewencję ciężkich powikłań nadciśnienia tętniczego w oparciu na gotowych kombinacjach leków. Podobnie jak w cytowanym wcześniej badaniu ASCOT-BPLA, połączenie dihidropirydynowego antagonisty wapnia + leku blokującego układ RA okazało się bardziej skuteczne niż kombinacja: diuretyk tiazydowy (HCTZ) + lek blokujący układ RA [24].

Hydrochlorotiazyd czy diuretyk tiazydopodobny? — wnioski dla praktyki

Według niezmienionych do dzisiaj, opublikowanych w 2003 roku wytycznych *Joint National Committee 7* diuretyki tiazydowe znajdują się na pierwszym miejscu wśród leków zalecanych w początkowej terapii nadciśnienia tętniczego [25]. Natomiast ostatnia aktualizacja zaleceń europejskich (ESH/ESC 2009) umieszcza te leki w jednej linii z β -adrenolitykami, inhibitorami ACE, sartanami i antagonistami wapnia, zaznaczając jako szczególne wskazania do diuretyków tiazydowych: podeszły wiek, niewydolność serca, izolowane nadciśnienie skurczowe i osoby rasy czarnej; a za przeciwwskazania: dnę, ciężę, zespół metaboliczny i nietolerancję glukozy [26]. Jednocześnie autorzy wytycznych nie różnicują pomiędzy diuretykami tiazydowymi a tiazydopodobnymi.

We wszystkich zaleceniach podkreśla się jednak, że prewencja powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego wiąże się w pierwszej kolejności nie z wyborem szczególnej klasy leku, lecz z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. Cytowane powyżej opracowania dowodzą, że w dawkach równoważnych indapamid i chlortalidon wykazują większy i bardziej długotrwały efekt hipotensyjny niż HCTZ, przy mniejszej skłonności do wywoływania hipokalemii. Ponadto najczęściej stosowane w monoterapii dawki HCTZ 12,5–25 mg nigdy nie były używane w badaniach oceniających kliniczne powikłania nadciśnienia tętniczego, a jeśli były stosowane, stanowiły lek „drugiego wyboru”. Natomiast takie dane istnieją dla diuretyków tiazydopodobnych — chlortalidonu (ALLHAT) i indapamidu (PATS, PROGRESS, ADVANCE, HYVET). Dodatkowo w niektórych próbach klinicznych tiazidy „przegrywały” z konkurencją: w badaniu ANBP2 — HCTZ z enalaprilem, w badaniu ASCOT-BPLA — bendroflumetazyd z perindoprilem, w badaniu ACCOMPLISH — HCTZ z amlodipiną.

Tym samym rozsądne wydaje się, przy istnieniu odpowiednich wskazań, rozpoczynanie terapii diuretykiem tiazydopodobnym w małej dawce: chlortalidonem (12,5–25 mg) lub indapamidem (1,5 mg dla

postaci SR, 2,5 mg dla standardowej formy leku). U większości chorych uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego wymaga łączenia leków z różnych grup i tu znaczną skuteczność hipotensyjną wykazują skojarzenia z diuretykami, w tym także z hydrochlorotiazylem. Wydaje się, że najlepiej miejsce leków moczopędnych w terapii nadciśnienia tętniczego określi mała zmiana starego powiedzenia, że „diuretyk może być pierwszym (tiazydopodobny) lekiem w terapii nadciśnienia tętniczego, powinien być drugim (tiazydopodobny, tiazydowy, pętlowy, oszczędzający potas), a musi być trzecim (tiazydopodobny, tiazydowy, pętlowy, oszczędzający potas)”.

Streszczenie

Współczesne zalecenia umieszczają diuretyki tiazydowe na liście leków pierwszego wyboru w terapii hipotensyjnej. Jednocześnie zarówno w wytycznych, jak i w podręcznikach za równoważne traktuje się zarówno diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd), jak i tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon), które były stosowane w większości badań klinicznych. Tymczasem wyniki tych właśnie badań klinicznych, jak i analiza właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych preparatów z obu grup wskazują na znaczące różnice, które mogą rzutować na ich miejsce w terapii hipotensyjnej.

słowa kluczowe: badania kliniczne, diuretyki, zalecenia terapii hipotensyjnej

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 2, strony 101–108.

Piśmiennictwo

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 1967; 202: 1028–1034.
2. Tykarski A., Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica*, Gdańsk 2006.
3. Messerli F.H., Makani H., Bangalore S. i wsp. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension*. June 12–16; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
4. Kaplan N.M. The choice of thiazide diuretics: why chlortalidone may replace hydrochlorothiazide? *Hypertension* 2009; 54: 951–953.
5. van Brummelen P., Man in't Veld A.J., Schalekamp M.A. Hemodynamic changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension in responders and nonresponders. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27: 328–336.
6. Pickkers P., Hughes A.D., Russel F.G., Thien T., Smits P. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998; 32: 1071–1076.
7. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006; 66: 257–271.

8. Holland O.B., Gomez-Sanchez C.E., Kuhnert L.V., Poin-dexter C., Pak C.Y. Antihypertensive comparison of furosemi-de with hydrochlorothiazide for black patients. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139: 1015–1021.
9. Ernst M.E., Carter B.L., Zheng S., Grimm R.H. Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothia-zide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 440–446.
10. Emeriau J.P., Knauf H., Pujadas J.O. i wsp. European Stu-dy Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in el-derly hypertensive patients: a randomized double-blind con-trolled study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 343–350.
11. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchange-ability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
12. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L., Debensason D., Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihyperten-sive drugs in reducing blood pressure. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2005; 5: 131–140.
13. MRFIT Investigators. Mortality after 10 1/2 years for hy-pertensive participants in the Multiple Risk Factor Interven-tion Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616–1628.
14. Medical Research Council Working Party. Medical rese-arch council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–412.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with iso-lated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hy-pertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
16. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlor-thalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
19. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. i wsp. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
20. Chen J.M., Heran B.S., Wright J.M. Blood pressure lowe-ring efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Oct 7; (4): CD007187. 10.
21. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 290–300.
22. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scan-dinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
23. Patel A. and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macro-vascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised con-trolled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
24. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOM-PLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
25. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh Re-port of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
26. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Gu-idelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the Eu-ropean Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.