

Diuretika u hypertenze

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc., prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Bohuslav Kianička

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Diuretika jsou jedním z nejdéle používaných lékových skupin v léčbě hypertenze, v klinické praxi jsou používány od r. 1957 a za svůj objev vděčí výzkumu v oblasti antibakteriálních sulfonamidů prováděných v 50. letech minulého století v laboratořích firmy Merck Sharp and Dohme.

Klíčová slova: diuretika, hypertenze.

Diuretics in hypertension

Diuretics are one of the longest used drug class in hypertension treatment. In clinical practice they have been used since 1957 and their discovery is due to research in the field of antibacterial sulfonamides conducted during the 1950s in Merck Sharp and Dohme laboratories.

Key words: diuretics, hypertension.

Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 105–110

Dělení diuretik

Diuretika představují nehomogenní skupinu rozdělovanou na saluretika, která zvyšují vylučování NaCl a tím i diurézu a kalium šetřící diuretika. I mezi saluretiky jsou velké rozdíly v intenzitě ovlivnění vylučování sodíku – nejsilnější účinek mají kličková diuretika (někdy označovaná jako silná saluretika – furosemid, bumetanid, torasemid, piretanid), středně silný účinek mají thiazidová diuretika (hydrochlorotiazid a chlorthalidon) a zvláštní skupinu tvoří tzv. slabá saluretika typu indapamidu nebo metipamidu mající spíše vazodilatační účinek. Samostatnou skupinu tvoří tzv. kalium šetřící diuretika, které mají samostatně jen slabý natriuretický účinek (tabulka 1).

Dva nejpoužívanější zástupci mírných diuretik (hydrochlorotiazid a chlorthalidon) mají mnohé vlastnosti velmi odlišné a nethiazidová diuretika typu indapamidu a kalium šetřících diuretik jsou v mnoha vlastnostech zcela odlišné. Hydrochlorotiazid působí diuretický asi

12 hodin, s počátkem účinku kolem 2 hodin s maximem ve 4. hodině. Chlorthalidon není docela přesně thiazidem, ale má podobnou strukturu, má dlouhý poločas (40–60 hodin) a velký distribuční objem v organismu (akumuluje se v erythrocytech, z kterých se pomalu uvolňuje). Účinkuje déle než hydrochlorotiazid, což je zvláště u hypertenze výhodné, ale v běžné praxi je méně využíván pro obavy z kumulace látky a zvýraznění hypokalemie.

Diuretika se rozdělují podle jejich místa účinku na kličková diuretika inhibující reabsorpci sodíku a chloridů ve vzestupném raménku Henleho kličky, thiazidová a thiazidům podobná diuretika působící na distální kanálek a kalium šetřící diuretika působící na distální kanálek nefronu (schéma 1).

Mechanismy účinku thiazidových diuretik

Diuretika thiazidové řady a thiazidům podobné látky inhibují transportní iontové me-

chanizmy vnitřní části horních úseků distálního tubulu, kde zabraňují reabsorpci chloridu sodného inhibicí kontraspportéru Na Cl s následným zvýšením diurézy a zvýšeným vylučováním draslíku a hořčičku. Vylučování vápníku a kyseliny močové naopak snižují. V distálním tubulu se resorbuje jen 5–9% celkového filtrovaného sodíku, jejich účinek na diurézu je proto menší než u kličkových diuretik a pro svůj mírný účinek jsou proto vhodné pro dlouhodobou léčbu hypertenze.

Vliv thiazidových diuretik na krevní tlak může být rozdělen do 3 stadií (tabulka 2): akutní v období 1–2 týdnů, subakutní v období několika týdnů a chronický účinek v období několika měsíců. Hlavní hypotenzí účinek v akutní fázi je snížení extracelulárního objemu tekutiny o 10–15% a srdečního výdeje, který vede k neurohumorální kompenzační aktivaci systému RAAS (renin-angiotensin-aldosteron). V průběhu času se stává tento účinek méně významný a je nahrazen snížením periferní cévní rezistence. Hlavním účinkem diuretik je při dlouhodobém podávání spíše vazodilatace než změna objemu tělesných tekutin. Z toho vyplývá, že hypotenzní a diuretický efekt nejsou zcela totožné. Vlastní antihypertenzní účinek diuretik je dán poklesem natremie, což vede pravděpodobně ovlivněním iontových kanálů v hladkém svalstvu cév k relaxaci periferních arteriol. Ovlivňují také tvorbu renálních prostaglandinů (1). Slabá diuretika typu indapamidu a metipamidu mají na rozdíl od thiazidů minimalizovaný saluretický a diuretický účinek, působí mírně vazodilatačně, ale mají zachovaný kaliuretický účinek. Také úroveň kompenzační neurohumorální aktivace systému RAAS je podstatně slabší.

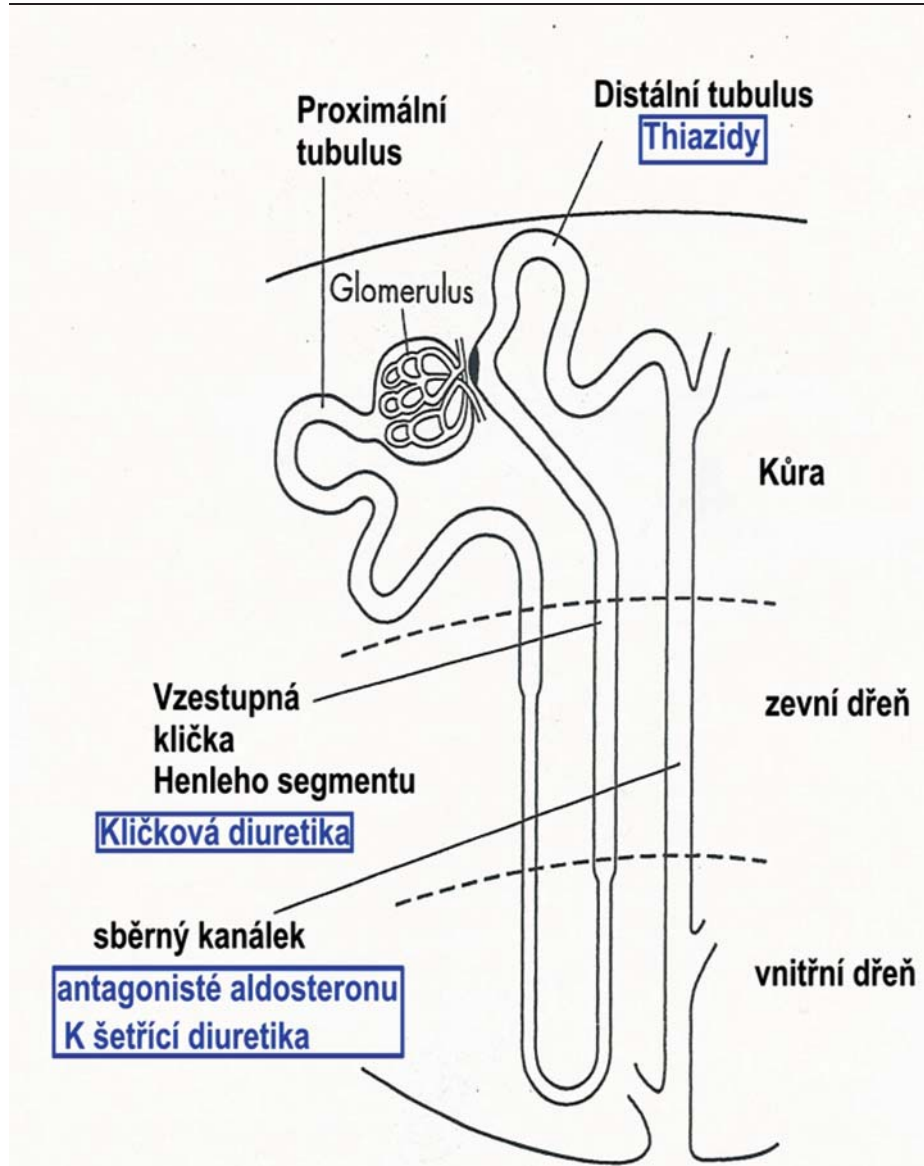
Tabulka 1. Rozdělení diuretik dle místa účinku a podle velikosti saluretického účinku

	místo účinku	klička	distální tubulus	sběrný kanálek
vliv na sekreci				
silný		furosemid		
střední			thiazidy (thiazidům podobné látky)	
malý				K ⁺ šetřící diuretika

Tabulka 2. Vliv thiazidových diuretik na hemodynamiku (TK – krevní tlak, TPR – celková periferní rezistence, PRA – plazmatická reninová aktivita)

	Akutní fáze 1–2 týdny	Subakutní fáze – týdny	Chronická fáze – měsíce
TK	↓↓	↓	↓
Objem plazmy	↓↓↓	↓↓	±
TPR	±	↓↓	↓
PRA	↑↑↑	↑	±

Schéma 1. Mechanismus účinku diuretik



Nevýhodou thiazidů je selhání natriuretického a diuretického účinku při snížené funkci ledvin. Proto v případech renální nedostatečnosti s poklesem glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s (nebo hodnotách kreatininu nad 140 $\mu\text{mol/l}$) a/nebo u těžších forem srdečního selhání volíme při léčbě hypertenze opakovaně podávaný (tj. ve 2–3denních dávkách) furosemid. Kličková diuretika se používají intravenózně v léčbě akutních hypertenzních stavů.

Mechanismy účinku draslík šetřících diuretik

Samostatnou skupinu tvoří tzv. kalium šetřící diuretika, která nepůsobí primárně na vylučování sodíku. Místem jejich účinku je kortikální část sběrného tubulu, kde brání reabsorbci sodíku směnou za draslík a vodíkové ionty. Ve sběrných kanálcích ledvin je resorbováno asi 3% profiltrovaného množství sodíku, proto saluretický účinek je slabý. Antagonisté aldosteronu – spi-

ronolakton a jeho modernější nástupce eplerenon – inhibují receptory aldosteronu v tubulárních buňkách s následnou natriurézou a retencí draslíku. Receptory pro aldosteron se vyskytují i v jiných tkáních (např. v myokardu), a proto mají antagonisté aldosteronu také extrarenální účinek, který je pravděpodobně odpovědný za klinický efekt. Amilorid působí mechanismem nezávislým na aldosteronu.

Thiazidová diuretika a jejich místo v terapii hypertenze

Přes určitý odklon od použití diuretik, který byl dán zavedením nových antihypertenziv do léčebné praxe, zůstávají diuretika základem léčby hypertenze. Diuretikům jako antihypertenzivům prvé volby u většiny nemocných dávají přednost doporučené postupy ze Spojených států amerických (JNC 7). České doporučení kladou antihypertenziva základní řady včetně diuretik na stejnou úroveň.

Jako antihypertenziva prvé volby jsou doporučována u hypertenze starších osob, při současné měštnavé srdeční slabosti a u hypertenze provázené retencí sodíku a vody. Výhodou thiazidových diuretik je především mírný a dlouhodobý účinek objevující se již při nízké dávce, TKs snižují o 8–10 mm Hg (2). Data z klinických studií (STOP-2, INSIGHT, NORDIL), které sledovaly vliv diuretik na léčbu hypertenze, jednoznačně prokázala srovnatelné příznivé výsledky ve srovnání s jinými typy základních antihypertenziv, a to nejen u hyperteniků obecné populace (ALLHAT aj.), ale i u starších nemocných se systolickou hypertenzí (SHEP) (3). Význam využití diuretik v léčbě hypertenze byl podpořen výsledky rozsáhlé studie ALLHAT, která ukázala, že thiazidová diuretika jsou optimální lékovou skupinou pro léčbu hypertenze srovnatelnou s ostatními moderními antihypertenzivy. Mají kromě poklesu úmrtnosti prokázané klinickými studiemi, dostatečnou léčebnou šíři, dlouhodobý účinek umožňující jednodenní podání, relativně dobrou snášenlivost a ze všech antihypertenziv zcela bezkonkurenční postavení z pohledu farmakoekonomického s vynikajícím poměrem náklady/užitek z léčby. V některých parametrech dokonce předčily ostatní moderní antihypertenziva (ovlivnění vzniku srdečního selhání ve srovnání s amlodipinem, výskyt mozkových příhod oproti lisinoprilu). Většina studií s thiazidovými diuretiky a pozitivním výsledkem ovšem používala chlorthalidon (ALLHAT a SHEP) nebo hydrochlortiazid s amiloridem (INSIGHT), mortalitní data pro použití hydrochlortiazidu v nízké dávce jsou méně přesvědčivá. Je otázkou, jestli můžeme výsledky léčby chlorthalididem vzhledem k jeho specifické farmakokinetice vztahovat na celou skupinu thiazidových diuretik jako skupinový efekt (4). Chlorthalidon a hydrochlortiazid působí například odlišně na denní a noční profil krevního tlaku, chlorthalidon dělá mnohem účinnější pokles nočního krevního tlaku ($13,5 \pm 1,9$ mm Hg oproti $6,4 \pm 1,7$ mm Hg) (5). Srovnání hydrochlortiazidu a chlorthalidonu v rozsáhlé klinické studii nelze nyní očekávat.

Použití thiazidových diuretik v monoterapii je limitováno skutečností, že hypotenzní účinek diuretika se projevuje již při nízké dávce a zvyšování dávky diuretika vede především ke zvýšení nežádoucích účinků a jen minimálně k dalšímu snížení krevního tlaku (křivka vztahu mezi dávkou a účinkem je plochá – na rozdíl od kličkových diuretik). Zvyšování dávky thiazidových diuretik z pohledu léčby hypertenze není efektivní, ale naopak dochází ke zvýraznění vedlejších účinků, hlavně hypokalemie, diabe-

togenního vlivu a zhoršení lipidového spektra. V monoterapii se doporučují podávat thiazidová diuretika v kombinaci s draslík šetřícími diuretiky nebo samostatně v nízkých dávkách (tj. 6,25–12,5 mg hydrochlorothiazidu za den, chlortalidon 12,5 mg denně, nebo 25 mg obden), protože jen ty jsou spojeny s minimem nežádoucích metabolických účinků. Při léčbě je nutné sledovat hladinu kalía, sodíku, glykémii, kyselinu močovou alespoň 1× za 6 měsíců, na začátku léčby i častěji.

Kombinační léčba hypertenze a thiazidová diuretika

Hlavní místo diuretik je proto v současné době v kombinační léčbě hypertenze, kde používáme malou nebo střední dávku dvou nebo tří přípravků ovlivňujících různými mechanismy regulaci krevního tlaku, zvláště u hypertoniků s dysfunkcí levé komory srdeční a příznaky srdečního selhávání při diastolické dysfunkci levé komory srdeční, stavů po cévní mozkové příhodě nebo u starších nemocných. S diuretiky lze kombinovat všechny základní skupiny antihypertenziv (β -blokátory, inhibitory ACE, sartany, blokátory kalciových kanálů, inhibitory reninu) a diuretika aditivním nebo synergickým účinkem potencují jejich účinek. Stupeň hypotenzního účinku je při kombinační léčbě podobný jako při použití diuretik v monoterapii o 6/3 mm Hg respektive 8/4 mm Hg při dávkách 1× resp. 2× vyšších než nejnižší doporučená dávka. Poslední metaanalýzy ukazují, že účinek kombinace je překvapivě nezávislý na druhu prvního antihypertenziva, i když při použití nízkých dávek hydrochlorothiazidu byl pokles tlaku nejvyšší při kombinaci s ACE inhibitory nebo sartany než při použití blokátory kalciových kanálů (BKK) (6). Kombinace diuretik a blokátorů RAAS je typickým příkladem synergie dvou látek navzájem doplňující své nevýhody (diuretika jsou účinné u nízkoreninové hypertenze, ale sekundárně aktivují RAAS, ACE inhibitory účinkují méně u nízkoreninové, ale tlumí RAAS systém a některé metabolické poruchy vyvolané diuretiky – hypokalemii), klinický účinek této kombinace byl příznivě dokumentován, např. ve studii LIFE ve srovnání s beta blokátory. Zvláště u starších hypertoniků s vysokým výskytem diastolické dysfunkce levé komory je kombinace látek blokujících RAAS s diuretiky účinná v ústupu příznaků a zlepšení funkce levé komory srdeční (7). Na našem trhu je řada kombinovaných přípravků obsahujících většinou dávku 12,5 hydrochlorothiazidu společně s ACE inhibitory nebo se sartany, menší část obsahuje dávku 25 mg hydrochlorothiazidu.

Na trhu jsou i přípravky kombinující 6,25 mg nebo 12,5–25 mg hydrochlorothiazidu s beta blokátory. Chlortalidon, s kterým bylo dosaženo nejlepších výsledků v klinických studiích není na našem trhu v kombinovaných přípravcích s ostatním hypotenzivem zastoupen.

Místo diuretik v dvojkombinační léčbě hypertenze bylo testováno u vysoce metabolicky rizikových nemocných (60% z nich mělo diabetes mellitus) ve studii ACCOMPLISH, která byla dokončena za krátkou dobu po studii ALLHAT. Studie ACCOMPLISH srovnávala fixní kombinaci ACEI a diuretika (12,5–25 mg hydrochlorothiazidu) s fixní kombinací ACEI a BKK. Kombinace diuretika a ACE inhibitoru se podávala i u metabolicky kompromitovaných nemocných s poruchami glukozového metabolismu (u kterých je podávání diuretik nevhodné), a proto se ukázalo, že léčba kombinací BKK amlodipinu a ACE inhibitoru benazeprilu snižuje mortalitu/morbidity o 20% u rizikových nemocných ve srovnání s použitím ACE inhibitoru a nízké dávky hydrochlorothiazidu při stejném poklesu tlaku v obou podskupinách. Pro diuretika (resp. pro hydrochlorothiazid) negativní výsledky studie ACCOMPLISH byly podpořeny i výsledky studie STAR, která ukázala, že kombinace ACEI a BKK zabraňuje rozvoji nového diabetu u nemocných s metabolickým syndromem účinněji než kombinace AT1 blokátoru a diuretika (8).

Postavení diuretika zůstává zachováno při použití trojkombinace antihypertenziv u nemocných s nedostatečně kompenzovaným krevním tlakem a v léčbě tzv. rezistentní hypertenze. Zatím není k dispozici dostatek dat podložených klinickými studiemi, která hypotenziva jsou optimální volbou jako preparáty třetí, čtvrté nebo páté volby, nicméně existuje shoda v tom, že nízká dávka diuretika by měla být vždy součástí léčebného schématu u rezistentní hypertenze.

Nethiazidová diuretika a jejich místo v léčbě hypertenze

Indapamid – nethiazidové sulfonamidové diuretikum působí podobným mechanismem jako thiazidy, ale jeho saluretická fáze účinku je minimalizována a neovlivňuje významně plazmatický objem, průtok krve ledvinami ani glomerulární filtraci. V důsledku toho je menší neurohumorální aktivace, nicméně je zachován kaliuretický účinek. Pro svoji lipofilitu se více váže do cévní stěny s následným vazodilatačním účinkem zprostředkovaným jiným nediuretickým mechanismem (9). V běžných dávkách 2,5 mg/den má více vazodilatační než diuretický efekt. Má menší vedlejší účinky, zvláště při ní-

kém dávkování (1,5 mg/den). Vzhledem k lepšímu metabolickému profilu je doporučován do léčby hypertenze u diabetiků, méně zhoršuje lipidový profil a nemá nepříznivý vliv na glykémii. Kromě mírného diuretického účinku má i přímé účinky vazodilatační, redukuje albuminurii a hypertrofii levé komory srdeční. Indapamid bychom měli upřednostňovat před thiazidovými diuretiky u nemocných s metabolickými poruchami, tj. hlavně u nemocných s metabolickým syndromem, s dyslipidemiemi, s prediabetem a diabetem. Nelze jej použít u nemocných s klinickými známkami retence vody a sodíku, protože má minimální natriuretický účinek. Indapamid byl použit v nízké dávce v kombinaci s ACE inhibitorem jako antihypertenzivum ve studiích PROGRESS (u nemocných po CMP), ADVANCE (u diabetiků) (10) a HYVET (u seniorů) s jasným benefitem této kombinace.

Draslík šetřící diuretika

Amilorid – draslík šetřící diuretikum inhibující zpětnou resorpci sodíku a sekreci draslíku. Účinek je nezávislý na aldosteronu, inhibuje sodíkové kanály ve sběrném tubulu ledviny, je užíván v kombinaci se saluretiky hydrochlorothiazidem nebo chlortalidonem.

Spirolonolaktone je steroidní antagonist aldosteronu, který se v játrech metabolizuje na aktivní kanreonát. Nežádoucí účinky jsou GIT symptomatologie (dyspepsie, průjmy), a endokrinní účinky jako gynekomastie u mužů, poruchy potence a menstruace vznikající vazbou spironolaktone na progesteronové a androgenní receptory. Nový derivát eplerenon má selektivní vazbu na mineralokortikoidní receptor a nemá výše uvedené vedlejší endokrinní účinky. Používají se v kombinaci se saluretiky (klíčkovými či thiazidovými diuretiky) k zabránění vzniku hypokalemie a k prohloubení natriuretického účinku. Na českém trhu je řada kombinovaných přípravků s poměrně vysokou dávkou – 50 mg hydrochlorothiazidu s amiloridem. Kombinace chlortalidonu s kalium šetřícími diuretiky je zastoupena přípravkem Amiclodon. Působení antagonistů aldosteronu je závislé na zvýšené hladině aldosteronu, a proto je v léčbě hypertenze používán při primárním nebo sekundárním hyperaldosteronismu (v dávce 25–75 mg), ale snižuje krevní tlak i u nemocných bez hyperaldosteronismu a používají se v kombinační léčbě i u rezistentní hypertenze (v dávce 25 mg). Spirolonolaktone i eplerenon byly relativně úspěšně zkoušeny v monoterapii i kombinační léčbě hypertenze u celkem asi 3 000 nemocných (11). Nejznámější je rok trvající studie

Tabulka 3. Přehled nežádoucích účinků diuretik

Exkretční	hypovolemie
	hypokalemie
	hypomagnesemie
	ztráta vodíkových iontů a chloridů – metabolická alkalóza
	retence bikarbonátů
	hyperkalemie (K ⁺ šetřící diuretika)
Metabolické	porucha tolerance glukózy – diabetogenní vliv – není u indapamidu
	hyperurikemie
	porucha lipidového metabolismu – zvýšení chol., triglyceridy, LDL – není u indapamidu
Neurohumorální	kompenzační aktivace renin-angiotenzinového systému

Eplerenon verus Enalapril in Hypertension, kde byl eplerenon stejně účinný jako enalapril v poklesu krevního tlaku (12) a studie 4E (Eplerenon, Enalapril and Eplerenon/Enalapril combination Therapy in Patients with Left Ventricular Hypertrophy), kde eplerenon vedl ke stejnému poklesu hmotnosti levé komory jako enalapril a v kombinaci byl ještě účinnější (13). Retrospektivní subanalýza studie ASCOT-BPLA u celkem 1 411 pacientů, kterým byl přidán spironolakton k trojkombinaci antihypertenziv při průměrné délce léčby 1,3 roku vedl k výraznějšímu poklesu tlaku o 21,9/9,5 mm Hg (14). Spironolacton ani eplerenon nebyly zařazeny mezi základní antihypertenziva pro léčbu hypertenze, protože nemáme výsledky žádné mortalitní studie u hypertoniků.

Nežádoucí účinky diuretik

Nežádoucí účinky diuretické léčby lze rozlišit do oblastí sekrece iontů, a v oblasti metabolické a neurohumorální (tabulka 3). Zvyšování dávků thiazidových diuretik s cílem dosažení většího poklesu krevního tlaku nevede ke zvýšení účinku, ale zvyšují se nežádoucí účinky, které jsou na dávce závislé. Diuretika jsou někdy označována jako metabolicky negativní antihypertenziva. Minimalizace denní dávky diuretik je hlavní přístup k vyloučení negativních metabolických důsledků.

Nežádoucí iontové poruchy

Hlavním nebezpečím při použití thiazidů je hypokalemie a často přehlížená hypomagnesemie s nebezpečím vzniku arytmií. I slabá saluretika typu indapamidu a metipamidu vyvolávají hypokalemii. Hypomagnesemie je relativně obtížně hodnotitelná, protože korelace mezi plazmatickou hladinou magnezia a jeho intracelulárním obsahem je složitá, proto deplece magnezia nemusí být spojena s poklesem jeho sérové hladiny. Vyššími dávkami diuretik navozený pokles hladiny kalia byl spojován s vý-

skytem komorových arytmií (např. maligní forma komorové tachykardie typu torsade de pointes), zvláště při prodloužení intervalu QT navozeného např. některými farmaky, ale při použití nízkých dávek diuretik výskyt arytmií závisí hlavně přítomnosti hypertrofie levé komory (15). Prevencí poruch rytmu je kombinace saluretik s kalium šetřícím diuretikem a hodnocení délky QT intervalu EKG křivky by mělo být součástí léčby, zvláště v přítomnosti hypertrofie levé komory a diastolické dysfunkce levé komory. Ve studii SHEP u podskupiny nemocných s hypokalemií snížení krevního tlaku nevedlo ke snížení kardiiovaskulárních komplikací – hypokalemie je rizikovým faktorem pro kardiiovaskulární mortalitu (16). Výskyt těchto iontových poruch je závislý na dávce a s používáním nízkých dávek četnost těchto vedlejších účinků klesá. Některá poslední data ukazují, že použití nízkých dávek diuretik nevede k hypokalemii, která by ohrožovala nemocné – ve studii ALLHAT při 4ročním sledování byla sérová hladina K o 0,3 mmol/l nižší při dávce chlorthalidonu 12,5–25 mg než u nemocných léčených amlodipinem, který je považován za metabolicky neutrální (17). Možné depleci draslíku (u nízkých dávek méně časté) čelíme restrikcí příjvodu soli a zvýšeným přívodem draslíku v potravě v kombinaci s kalium šetřícím diuretikem.

Nevýhodou podávání diuretik je zvýšená aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), která vzniká jednak aktivací intrarenálních baroreceptorů a také zvýšením nálože sodíku v oblasti macula densa. Aktivace systému RAA se podílí také na zvýšené sekreci kalia. Zhruba u 4 z 5 nemocných s esenciální hypertenzí diuretika stimulovala aktivita sekrece reninu vede ke zvýšení hladin angiotenzinu II a aldosteronu se všemi svými negativními účinky. Při dlouhodobém podávání diuretik při dominujícím vazodilatačním účinku se aktivita RAAS vrací k hodnotám před zahájením diuretické léčby.

Nežádoucí metabolické vlivy

Z metabolických poruch vyvolávaných diuretiky je to vliv na plazmatické koncentrace lipoproteinů se zvýšením celkového, LDL a VLDL cholesterolu a zvýšením hladin triglyceridů. Vliv thiazidových diuretik na lipidový profil je pozorovatelný za 4–8 týdnů léčby a je závislý na dávce. Nízké dávky diuretik používané v dnešní době mají podstatně menší vliv na lipidy nebo jsou neutrální na lipidový profil.

Většina diuretik zvyšuje hladinu kyseliny močové v důsledku interference a poklesu exkrece urátů v proximálním tubulu, proto je kontraindikací thiazidových diuretik dna a diuretika se kombinují s některými urikosurickými antihypertenzivy jako např. s losartanem (18). Thiazidy naproti tomu příznivě ovlivňují osteoporózu snížením vylučování vápníku.

Nejvíce je thiazidovým diuretikům vyčítána možnost urychlené manifestace diabetu v důsledku zvýšení inzulínové rezistence. V patofyziologii diuretiky vyvolané hyperglykemie je hlavní role přisuzována hypokalemii a stimulací systému RAAS (19). Ve studii ALLHAT byl výskyt nových případů diabetu 11,6%, 9,8% a 8,1% ve skupině léčené chlorthalidonem, amlodipinem a lisinopilem a tyto výsledky byly potvrzeny i v jiných projektech, např. ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) nebo INSIGHT (20). Ve studii SHEP a některých jiných nebyl nepříznivý vliv na glycidový metabolismus pozorován. Ve studii ALLHAT se během 5letého sledování klinický význam vyššího výskytu diabetu klinicky neprojevil, nicméně 5leté sledování není příliš dlouhé ke klinické manifestaci těchto negativních vlivů. Použití nízkých dávek diuretik a jejich kombinace s ACE inhibitory nebo sartany a prevence hypokalemie jsou hlavní léčebné přístupy v eliminaci diabetogenního vlivu diuretik. Metabolický syndrom a poruchy glukózového metabolismu jsou relativní kontraindikace použití thiazidových diuretik a jejich použití je odůvodněné až při trojkombinaci antihypertenziv.

Novější typy diuretik, jako jsou metipamid a indapamid mají méně vyjádřené negativní metabolické vlivy jako ostatní thiazidová diuretika a můžeme je využít u diabetiků (nejčastěji jako součást kombinace antihypertenziv) nebo u nemocných s hyperlipoproteinemií.

U starších osob diuretika zvyšují riziko dehydratace a ortostatické hypotenze, které mohou způsobit u nemocných náchylnost k pádům a při silnějším natriuretickém účinku může dojít k hyponatremii. Je nutno kontrolovat TK i ve stoje a při změně polohy. Mohou se vyskytovat

i křeče svalstva dolních končetin a impotence způsobené iontovou nerovnováhou.

Závěry

Diuretika jsou základním antihypertenzivem používaným v léčbě hypertenze pro svoji schopnost snížení hodnot krevního tlaku. Zdá se, že nemůžeme mluvit o diureticích jako o jednotné lékové skupině, ale vždy udávat konkrétní typ diuretik. Nejvíce pozitivních výsledků získaných z klinických studií založených na postupech „evidence based medicine“ máme pro chlorthalidon a pro indapamid. Údajů pro hydrochlorotiazid máme podstatně méně a jsou nepřesvědčivá, přesto, že hydrochlorotiazid je nejrozšířenějším diuretikem v léčbě hypertenze. Hlavní indikací diuretik je léčba hypertoniků s dysfunkcí levé komory ať diastolického nebo systolického typu a příznaky srdečního selhání, stavů po cévní mozkové příhodě, u starších hypertoniků a v kombinační léčbě závažné nebo rezistentní hypertenze nebo hypertenze spojené s retencí tekutin. Nežádoucím metabolickým účinkům se snažíme vyhnout minimalizací dávky diuretika, substitucí draslíku společně s hořčíkem a kombinací s léky blokujícími nežádoucí účinky diuretik.

Literatura

- Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2004; 5(4): 155–160.
- Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E, Turner ST. Predictors of antihypertensive response to a standard dose of

hydrochlorothiazide for essential hypertension. *Kidney Int*. 2002; 61: 1047–1055.

- 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.
- Sica DA. Chlorthalidone: Has It Always Been the Best Thiazide-Type Diuretic? *Hypertension*. 2006; 47: 321–322.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JG, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006; 47: 352–358.
- Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- Yip GWK, Wang M, Chan S, Fung JWH, et al. Heart failure and cardiomyopathy: The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008; 94: 573–580.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
- Schini VB, De Mey J, Vanhoutte PM. Effect of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65: 7H–10H.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
- Wolf RL, Mendlowitz M, Roboz J, Styan GP, Kornfeld P, Weigl A. Treatment of hypertension with spironolactone. *JAMA*. 1966; 198: 1143–1149.
- Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al. Efficacy of eplerenone vs enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol*, 2004; 93: 990–996.
- Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, et al. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension

and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E–Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation*. 2003; 108: 1831–1838.

- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 1–7.
- Papademetriou V, Burris JF, et al. Thiazide Therapy Is Not a Cause of Arrhythmia in Patients With Systemic Hypertension. *Arch Intern Med*. 1988; 148(6): 1272–1276.
- Franse LV, Pahor M, DiBari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in SHEP. *Hypertension*. 2000; 35: 1025–1030.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981–2997.
- Nikas S, Rizos E, Milionis H, Bairaktari E, Kalaitzidis R, et al. The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 289–291.
- Carter BL, Einhorn PT, Brands M, He J, Cutler JA, Whelton PK, Bakris GL, Brancati FL, Cushman WC, Oparil S, Wright JT Jr. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension*. 2008; 52: 30–36.
- Lindholm LH, Persson M, Alanpovic P, Carlberg BO, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensive: Results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE). *J Hypertens* 2003; 21: 1563–1574.

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

*II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
jiri.spac@fnusa.cz*