

Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomásban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai

VÁLYI PÉTER

THIAZIDE- OR THIAZIDE-LIKE DIURETICS SHOULD BE USED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSION? PARTICULARITIES OF THE SITUATION IN HUNGARY

A diuretikumok az 1960-as években történt széles körű elterjedésük óta is alapvető antihipertenzív gyógyszerek maradtak. A magas vérnyomás kezelését tárgyaló 2018. évi ESC/ESH irányelv nem tesz különbséget a tiazid és a tiazidszerű vizelethajtók között a magas vérnyomás kezelésében, elismerve, hogy szemtől szembe nem hasonlították össze ezeket a gyógyszer-csoportokat véletlenszerű betegbeválasztásos vizsgálatokban, valamint, hogy a hydrochlorothiazid az egyik leggyakoribb összetevője a forgalomban lévő, engedélyezett fix antihipertenzív gyógyszer-kombinációknak. A 2018. évi magyar irányelv az indapamidot tartja a leghatékonyabb diuretikumnak a hipertóniában szenvedő betegek terápiájában. Közleményünk célja, hogy áttekintsük a tiazid vagy tiazidszerű vizelethajtóknak, elsősorban a ma Magyarországon elérhető hydrochlorothiazidnak és indapamidnak, valamint kombinációs készítményeik korszerű alkalmazását a magasvérnyomás-betegségben szenvedő beteg kezelésében.

Diuretics have remained the cornerstone of the antihypertensive treatment since their widespread use in the 1960s. According to the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, in the absence of evidence from direct comparator trials and recognizing that many of the approved single-pill combinations are based on hydrochlorothiazide, this drug and thiazide-like indapamide can be considered suitable antihypertensive agents. In the 2018 Hungarian guidelines indapamide is named as the most efficacious diuretic in the treatment of patients with hypertension. The aim of the publication is redefining thiazide- and thiazide-like diuretic use in the treatment of hypertensive patients, with particular attention to presently available hydrochlorothiazide and indapamide, and their combination drugs in Hungary.

magas vérnyomás, hipertension, a magas vérnyomás kezelése, management of hypertension, vizelethajtók szerepe, tiazidok, the role of diuretics, thiazides, tiazidszerű vízajtók, thiazide-like diuretics, hydrochlorothiazid, indapamid, hydrochlorothiazide, indapamide, kombinált vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, fixed drug combinations, magyarországi helyzet situation in Hungary

dr. VÁLYI Péter (levelezési cím/correspondence): VALYTERÁPIA BT., Érgondnok Szakrendelő, Sopron; Soproni Erzsébet Kórház és Rehabilitációs Intézet, Kardiológiai Rehabilitációs Osztályok, Ambulancia/VALYTERÁPIA Health and Service Deposit Company; Psychiatric Residential Home; H-9012 Győr, Forráskút u. 25. E-mail: tabage@kabelnet.hu

Érkezett: 2019. augusztus 29. Elfogadva: 2019. szeptember 24.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.043>

Magyarországon a születéskor várható élettartam 2018-ban a nők között 79,19 év, férfiaknál 72,57 év volt, 131 674 ember halt meg, 65 598 (48,7%) személy halálát a keringési rendszer betegségei okozták (1). Hazánkban a nők várható élettartama és az egészsé-

gesen leélhető időszaka között közel 18, a férfiak esetében 13 év a különbség, azaz átlagosan ennyi időt küzdenek betegségekkel az életük során. 2017-ben a háziorvosok nyilvántartásai szerint 3 millió 155 ezer 19 éves és annál idősebb, és közel 11 ezer 19 évesnél fiatalabb beteget kezeltek

magasvérnyomás-betegséggel. A 19 évesnél fiatalabbak 0,6%-a (a lányok 0,4, a fiúk 0,7%-a), az annál idősebb népesség négytizede (a nők 42, a férfiak 37%-a) küzdött a betegséggel, az érintettség azonban ennél is nagyobb lehet, mivel a betegség sokáig nem okoz tüneteket, illetve a betegek egy része nem fordul orvoshoz. A magas vérnyomás szövődményei a leggyakrabban előforduló betegségek között is ott vannak. A nők érintettsége nagyobb – a felnőtt betegek 56%-a nő. A legtöbb magasvérnyomás-betegségben szenvedő beteg Borsod-Abaúj-Zemplén, Csongrád, Somogy és Tolna megyében él (2).

A magas vérnyomás nemcsak az egyik leggyakoribb betegség, de egyike a legeredményesebben kezelhető kórképeknek, ami a hypertoniával kapcsolatos szövődmények jelentős csökkenéséhez is vezethet. A magas vérnyomás kezelésében fontos szerepe van az életmódi kezelésnek, aminek a nem megfelelő eredményessége esetén gyógyszeres terápiára is szükség van. A magas vérnyomás kezelésének jelenleg a diuretikumok, a renin-angiotenzin rendszert gátlók (angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók) és a kalciumcsatorna-gátlók az alapgyógyszerei, és a kombinált vérnyomáscsökkentő kezeléskor is ezeket társítjuk. A többi vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoportot (β -blokkolók, α -1-receptor-gátlók, imidazolin-1-receptor-agonisták, egyéb centrális hatású szerek, direkt hatású vasodilatator szerek) csak speciális indikáció vagy az alapgyógyszerek nem megfelelő hatása esetén adjuk.

Közleményünk célja, hogy összefoglaljuk a magas vérnyomásban szenvedő beteg kezelésében a vízhajtók szerepét a jelenlegi magyarországi körülmények között. A magas vérnyomás kezelésében a vizelethajtók jelentőségével az elmúlt években több hazai közlemény is részletesen foglalkozott (3–9). A nemzetközi és a hazai, a hypertonia kezelését tárgyaló irányelvekben időről időre változik a diuretikumok szerepének a megítélése. A magyarországi gyógyszerbefogadási rendszer, a finanszírozási szabályok gyakran módosulnak, a gyógyszerek hazai alkalmazási előírásai és a kezelési irányelvek sincsenek mindig összhangban. Mindez indokolja, hogy még egy olyan, évtizedek óta rendelkezésre álló hatástani gyógyszer-csoport esetében is, mint a diuretikumok, rendszeresen át kell tekinteni a terápiás alkalmazhatóságukat.

Előjáróban meg kell említeni: 1. bár a *clonidine* hazai forgalomban van, ezzel a tiazidszerű vizelethajtóval nem végezték el a cardiovascularis végpontokra és a mortalitásra gyakorolt hatásait vizsgáló véletlenszerű, kontrollált, kettős vak tanulmányokat; 2. a legtöbbet vizsgált, több nem-

RÖVIDÍTÉSEK

ACE-gátló: angiotenzin-konvertálóenzim-gátló
 ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
 HCTZ: hydrochlorothiazid
 HCTZ SR: elhúzódó kioldódású (sustained release) hydrochlorothiazid
 IND: indapamid
 IND IR: (immediate release) azonnali felszívódású indapamid
 IND SR: lassú kioldódású (slow release) indapamid

zetközi irányelv szerint a magas vérnyomás kezelésében a leginkább javasolható tiazidszerű diuretikum, a *chlorthalidon* monoterápiában nem, csak egyetlen, β -blokkolóval kombinált készítményben érhető el Magyarországon, ezért ezeket a vízhajtókat nem tárgyaljuk. A Henle-kacs szálló szárának a vastag szegmentumában ható vizelethajtók („kacsdiuretikumok”: furosemid, illetve igen kivételes esetekben, főleg szulfonamid-allergia esetén, az etakrinsav) csak igen előrehaladott veseelégtelenség esetén jönnek szóba vérnyomáscsökkentőként. A káliummegtakarító diuretikumok közül a mineralokortikoid-receptorokat gátló vizelethajtókat (*spironolacton*, *epleronon*) elsősorban a rezisztens vagy a szívélgtelenséggel együtt járó hypertonia kezelésében alkalmazzuk, a *triamteren* itthon nincs forgalomban, az *amilorid* csak hydrochlorothiaziddal fix kombinációban áll rendelkezésre, aminek nagyon szűk az indikációs köre. Mindezek figyelembevételével, a napi gyakorlat számára elsősorban a tiazidok közül a *hydrochlorothiazidnak* (a továbbiakban HCTZ), a tiazidszerű vízhajtók közül az *indapamidnak* (a továbbiakban IND), valamint ezen vizelethajtók fix gyógyszer-kombinációinak a magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésében játszott szerepét foglalkozunk össze.

A HCTZ és az IND hatásmechanizmusát, farmakokinetikáját, mellékhatását a két gyógyszerrel végzett kettős vak, véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálatokat, az eredményeiket összesítő metaanalíziseket a korábban már idézett magyar nyelvű közlemények részletesen ismertetik. Néhány fontos összefoglaló munkára is utalok (10–16). Ezeket a témákat csak akkor és csak olyan mértékben érintem, amennyire a jelenlegi okfejtéshez az feltétlenül szükséges.

Egy újabb közlemény, számos friss adatot is figyelembe véve, foglalja össze a tiazidoknak és a tiazidszerű diuretikumoknak a hypertonia kezelésében játszott szerepét, jelentőségét, a két vízhajtó gyógyszer-csoport külön-külön tárgyalásának a fontosságát hangsúlyozva (17).

Fontos szempontok a klinikai vizsgálatok eredményeinek értékelésekor

A vérnyomáscsökkentő kezelésben, különösen a diuretikumok alkalmazásakor, közvetlen bizonyítékok hiányában, gyakran közvetett, nem is összehasonlítható adatok, eredmények alapján foglalnak állást az egyes szerek alkalmazhatóságáról. Az orvosi közvéleményt és gyakorlatot is befolyásoló közlemények, terápiás irányelvek gyakran indirekt összehasonlítások adatait veszik figyelembe, ráadásul a HCTZ-t és az IND-ot indirekt módon összehasonlító tanulmányok túlnyomó részét az 1960-as-1980-as években végezték.

Az 1996-ig publikált klinikai tanulmányok eredményei mai szemmel csak jelentős kritikai elemzést követően vehetők figyelembe, mert a vizsgálatok végzése, értékelése nem mindenben felelt meg a mai követelményeknek. Nem véletlen, hogy 1996-ban megjelentek a CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) kritériumok, amelyek pontosan meghatározták, hogyan kell közölni a véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálatok tervezését, elvégzését, a vizsgálati eredmények feldolgozását, értékelését (18). A CONSORT-kritériumokat azóta már többször korszerűsítették. A kritériumok alapján értékelve, az 1996 előtt tervezett és végzett tanulmányokban jelentős volt a bevonási kritériumok és a vizsgálati személyek klinikai jellemzőinek az egyenetlensége, kiegyensúlyozatlansága, az alkalmazott statisztikai módszereknek a heterogenitása, nem megfelelő érzékenység az esetleges adattorzításokra, ezért az ezeket az adatokat összegző metaanalízisek eredményei is csak nagy fenntartással értékelhetők. Mivel csak 1996 után válhatott általánossá, hogy a klinikai tanulmányok tervezése, végrehajtása, értékelése is megfelelt a mai szigorú elvárásoknak, valójában a 2006-tól publikált vizsgálati eredmények, az azokat összefoglaló metaanalízisek azok, amelyek a jelenlegi korszerű klinikai gyakorlat alapját képezhetik.

A tudományos publikációkat szemlélő és a kinyert adatokat metaanalízis formájában összesítő közleményekkel szemben is elvárásokat fogalmaztak meg, amelyeket a PRISMA- (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) kritériumok tartalmazzák (19).

A GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) munkacsoport 2004-ben publikálta először a mindennapi orvosi tevékenységet befolyásoló klinikai irányelveket megalapozó bizonyítékok szintjei-

nek és az ezeket figyelembe vevő diagnosztikai és terápiás javaslatoknak az osztályozási rendszerét (20). A 2013-ban megjelent GRADE kézikönyv útmutatásai alapján lehet ma „bizonyítékokon alapuló” korszerű klinikai gyakorlatot folytatni (21).

Az orvosi munkához a legerősebb bizonyítékokat a véletlenszerű betegbesorolásos, kontrollcsoportos, kettős vak klinikai tanulmányok és az ezeknek az adatait összesítő, speciális eljárási rend szerint végzett metaanalízisek szolgáltatják. A magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésének az irányelveiben a legfontosabb bizonyítékot azok a tanulmányok jelentik, amelyek az egyes kezelési módoknak nemcsak vérnyomáscsökkentő hatását, hanem a hipertónia következményeként jelentkező cardiovascularis, cerebrovascularis és renalis végpontokra kifejtett hatásokat is elemzik. Ezeknek a „kérmény” végpontoknak a definícióját is folyamatosan korszerűsítik (22). Hangsúlyozni kell azonban, hogy a klinikai vizsgálatokat előre meghatározott kritériumok szerint bevont betegcsoportokon, szigorúan definiált célokkal és körülmények között végzik, amelyek a napi orvosi gyakorlatban ritkán teljesíthetők, ezért az egyes betegek kezelésekor az irányelveket valóban vezérfonalnak, és nem utasításnak kell tekinteni. Ugyancsak fontos, hogy a klinikai vizsgálatok „statisztikailag szignifikáns” eredményei a mindennapi orvoslásban nem mindig jelentenek valóban fontos különbséget, legfeljebb tendenciát, amelyek csak ismételt kimutatásuk esetén, számos vizsgálat eredményének igen szigorú feltételrendszer szerinti összefoglalásakor indokolhatják az addigi gyakorlat megváltoztatását.

A magas vérnyomásban szenvedő beteg kezelésének célja

A magas vérnyomásban szenvedő beteg optimális kezelésének a célja, hogy ne csak a vérnyomást csökkentse, hanem mérsékelje a cardiovascularis morbiditást és mortalitást is, előnyösen befolyásolja, de legalábbis ne rontsa a többi kockázati tényezőt, csökkentse vagy gátolja a magas vérnyomással összefüggő anatómiai és funkcionális károsodások kialakulását, ne legyen kedvezőtlen hatása a társuló betegségekre és állapotokra, összességében csökkentse az egészségkárosodás

Jelenleg Magyarországon a diuretikumok közül széles körben csak a HCTZ és az IND, valamint kombinációs készítményeik állnak rendelkezésre a hipertóniás betegek kezelésére.

mértékét, illetve előzze meg az egészségi állapot további romlását, javítsa, de legalább ne korlátozza a funkcióképességet (munkaképességet), a társadalmi feladatok ellátásának a képességét.

Mennyire felelnek meg a diuretikumok, konkrétan a HCTZ és az IND ezeknek a céloknak? A hazai gyógyszerválasztási lehetőségek mennyire alkalmasak a személyre szabott kezelés kiválasztásában?

Történelmi áttekintés – a mai gyakorlatra is kiható tanulságokkal

1937-ben fedezték fel, hogy a kiváló antibakteriális hatással rendelkező szulfonamidok a karboanhidráznak a proximális tubulusban történő gátlása miatt fokozzák a bikarbonát ürítését, acidaemiát okoznak és kis mértékben növelik a diuresist (14). A kutatást az irányban folytatták, hogy a karboanhidrázt erősebben gátló, jelentősebb salureticus hatással rendelkező szert fejlesszenek ki. 1957-ben állították

A vizelethajtók tartós antihipertenzív és diuretikus hatása között nincs szoros összefüggés.

elő a kettős gyűrűt tartalmazó benzotiazidiazin-származékot (már akkor az egyszerűbb nevét, a tiazidot használták), a chlorothiazidot, amely jelentősen növelte a nátrium- és a klórkiválasztást. Néhány magas vérnyomásban szenvedő betegnél egészítették ki a vérnyomáscsökkentő kezelést *chlorothiaziddal*, a kombinált antihipertenzív hatás „drámai” volt (23). A chlorothiazid gyenge lipidoldékonysága miatt rosszul szívódott fel, per os nagy adagban (napi 500–1000 mg) kellett adni, ez a tiazid volt az egyetlen, amelyet parenterálisan is lehetett adni. Számos kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságú tiazidot állítottak elő, az első a *hydrochlorothiazid* volt, amelynek az alkalmazásáról 1959-ben jelent meg közlemény: napi 50 mg-mal 11 beteget (10 hypertoniást, egy szívelégtelenségben szenvedőt) kezeltek (24). Hamarosan a hatásmechanizmus tisztázását célzó klinikai vizsgálatról is beszámoltak (25). Az '60-as, '70-es években még azt gondolták, hogy a salureticus és a vérnyomáscsökkentő hatás szorosan összefügg, sőt az antihipertenzív hatás intenzitását a szérumban a nátriumszintjének a csökkenése alapján szándékozták ellenőrizni. Ezért a HCTZ-ből nagy adagot, naponta 50–200 mg-ot adtak, az első klinikai betegkövetéses tanulmányokat is ilyen dózissal végezték. A kezdeti klinikai vizsgálatok során még elsősorban a diasztolés vérnyomást csökkentő hatást tar-

tották fontosnak, mert a célszervkárosodásokért (főleg az agyi és renalis szövödményekért) a magas diasztolés nyomást tartották felelősnek, valamint még évekig uralkodott az a korábbi nézet is, hogy a magasabb szisztolés vérnyomás kompenzatórikusan „elősegíti” az ismeretlen eredetű magas vérnyomásban szenvedő beteg életfontosságú szerveinek a vérellátását („essenciális” hypertonia). A nagyobb adagok javaslatát az is befolyásolta, hogy a tiazidok a szisztolés vérnyomást jobban csökkentik, mint a diasztolés értéket, ezért az utóbbi csökkentéséhez nagyobb gyógyszeradagra volt szükség (10, 12). A fokozatosan összegyűlt epidemiológiai, klinikai vizsgálati adatokból egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a szisztolés vérnyomás csökkentésének is nagy jelentősége van. A klinikai vizsgálatokból és a pontosabb farmakológiai, elsősorban a placebo-hatással korrigált tanulmányokból az is kiderült, hogy a tartós antihipertenzív és a diuretikus hatás között nincs szoros összefüggés. A vérnyomás szignifikáns mértékű csökkentéséhez monoterápiában legalább napi 25 mg HCTZ-t kell adni, a maximális mértékű antihipertenzív hatás 50 mg-mal érhető el, az ennél nagyobb adagok már nem fokozzák a vérnyomáscsökkentő hatást, csak a diuresist, egyre jelentősebb metabolikus mellékhatásokat (hypokalaemia, hypomagnesemia, glükóztolerancia romlása, dyslipidaemia, hyperuricaemia, kalciumszint növekedése stb.) okoznak, növelve a szívritmuszavarok, a hirtelen halál kockázatát (14, 17, 26, 27, 29). Ezt követően a kisebb adagú HCTZ-vel történő antihipertenzív kezelés terjedt el. A megfelelő vérnyomáscsökkentő hatáshoz a klinikai vizsgálatokban a HCTZ-t kálium megtakarító diuretikumokkal, reserpinnel, α -metildopával, hydralazinnal, később β -blokkolókkal, majd a megjelenő egyre korszerűbb antihipertenzív szerekkel kombinálták (10, 12, 14). A mai napig csak a nagyobb adagú (napi 50 mg vagy több) HCTZ-ről bizonyították be, hogy monoterápiában nem csak a vérnyomást csökkenti, hanem a cardiovascularis események számát is. A hypertonia kezelését tárgyaló korszerű irányelvek a magas vérnyomás kezelésére a vizelethajtóknak a kis adagban (HCTZ-ből általában napi 12,5–25 mg, csak egyes irányelvekben 50 mg) történő alkalmazását javasolják. Ilyen kisadagú HCTZ-vel monoterápiában eddig nem végeztek véletlenszerű betegbesorolásos kontrollált, a cardiovascularis végpontokra gyakorolt hatást elemző vizsgálatokat, ezért nem ismert, hogy a mérsékelt vérnyomáscsökkentő hatás elegendő-e a cardiovascularis események számának a csökkentéséhez.

Az 1970-es évek második felében a HCTZ vált a lépcsőzetes antihipertenzív kezelés elsőként választott gyógyszerévé (10, 12, 14–16, 28). Ezt

1. táblázat. A hydrochlorothiazid és az indapamid hatása a vérnyomásra és a metabolikus paraméterekre (placebóval összehasonlítva) (29)

	HCTZ (mg)				Indapamid (mg)			
	12,5	25	50	100	1,25	2,5	5	1,5SR
Vérnyomáscsökkentő hatás (Hgmm)	6,3/3,1	8,0/3,3	10/5,0	9,9/3,9	7,4/3,6	11,9/5,3	9,6/4,0	9,4/4,0
<i>Metabolikus hatás</i>								
Kálium (mmol/l)	-0,16	-0,3	-0,48		-0,3	-0,41	-0,65	
Húgysav (μmol/l)	+33	+47			+36	+52	+57	
Kreatinin (μmol/l)	*	*	*		*			
Glükóz (mmol/l)	-0,1*	+0,01*	-0,5*		+0,25*	+0,31*	+0,25*	
Koleszterin (mmol/l)	-0,04	+0,21			+0,12			
Triglicerid (mmol/l)	-0,11*	+0,16*	+0,23					
HDL-koleszterin (mmol/l)	+0,04*	-0,05						

* nincs változás vagy nem szignifikáns mértékű

követően az újonnan fejlesztett vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatását is a HCTZ-vel hasonlították össze.

A más vérnyomáscsökkentőkkel végzett összehasonlító tanulmányok eredményeinek az értékelésekor a legerősebb antihipertenzív hatással rendelkező legalább 50 mg HCTZ-t és annak a metabolikus mellékhatásait kell ekvipotensnek tekinteni (28–31).

A kis adagú (12,5–25 mg) HCTZ-nek nincs 24 órás vérnyomáscsökkentő hatása, ugyanakkor a ma már túlzott adagúnak tartott 50 mg HCTZ-nek a 24 órás vérnyomáscsökkentő hatástartama megegyezik a tiazidszerű vizelethajtók, az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (a továbbiakban ACE-gátlók), az angiotenzinreceptor-blokkolók (a továbbiakban ARB-k) vagy a tartós hatású kalciumcsatorna-gátlók hatástartamával (azaz azonos mértékű és tartamú antihipertenzív hatáshoz ekvivalens dózissal van szükség) (32, 33). Nem tarthatók helyénvalónak azok a vélemények, amelyek a biztosan nem megfelelő hatáserősségű és tartamú HCTZ-től várják el a csak nagyobb adagú HCTZ-re jellemző hatásokat (32, 34–37).

A HCTZ elhúzódó kioldódású (sustained release) formája, a HCTZ SR, jelenleg kifejlesztés alatt áll, érdemes lesz azzal is elvégezni az összehasonlító vizsgálatokat (38).

A HCTZ-től szerkezetileg eltér az indapamid, egy indolgyűrűt tartalmazó szulfonamid származék. Gyorsan kioldódó (immediate release, IR) formájával (IND IR) 1974-ben, azaz a HCTZ megjelenése után 15 évvel végezték az első vizsgálatokat oedemás betegeken, napi 5–40 mg-os adaggal. A hatás az adag emelésével kezdetben meredeken nőtt, majd fokozatosan ellapult (39). 1975-ben már az antihipertenzív hatását hasonlították össze furosemiddel (40 mg) és chlorothiazid nagy (napi 500 mg) adagjával (40). A HCTZ-

vel szerzett 15 éves tapasztalat alapján az IND-dal végzett tanulmányok célratörőbbek voltak, már elkerülték a HCTZ-vel végzett tanulmányok vargabetűit. Az IND IR esetében is nyilvánvaló lett, hogy a vérnyomáscsökkentő adagja jelentősen kisebb az oedema mérsékléséhez szükségesnél. A maximális mértékű antihipertenzív hatást napi 2,5 mg IND IR mellett figyelték meg. Az IND IR legkisebb, a vérnyomást már szignifikáns mértékben csökkentő adagja monoterápiában 1,25 mg (29, 41). Az ekkor még elsőként választandó HCTZ-vel végzett összehasonlító vizsgálatokból kiderült, hogy azonos vérnyomáscsökkentő hatás legalább 20-szor kisebb adagú IND IR-rel érhető el, azaz 1,25 mg IND IR vérnyomáscsökkentő hatásának az eléréséhez legalább 25 mg HCTZ-t kell adni, 2,5 mg indapamid IR-nek több mint 50 mg HCTZ felel meg (29, 42–44). Az IND IR metabolikus mellékhatásai, a placebóval összehasonlítva, megegyeztek a vérnyomást azonos mértékben csökkentő HCTZ mellékhatásaival (29). Az összehasonlító eredmények az 1. táblázatban láthatók. Az IND IR erőteljesebb vérnyomáscsökkentő hatásával párhuzamosan jelentkező metabolikus (főleg hypokalaemiát okozó) mellékhatások miatt az 1990-es évek elején fejlesztették ki az elhúzódó kioldódású (slow release, SR), kisebb csúcshatású, tartósabb, de „lágyabb” antihipertenzív hatású IND SR-t. Ebből 1,5 mg fejt ki a 2,5 mg IND IR-nek megfelelő vérnyomáscsökkentő hatást, a metabolikus mellékhatásai viszont a placebóval mutatnak egyezést (45). Következésképpen, az 1,5 mg IND SR vérnyomáscsökkentő hatását több mint 50 mg HCTZ-vel lehet csak összehasonlítani, de csak az IND SR tartható metabolikus szempontból semleges hatásúnak (1. táblázat).

Míndezek figyelembevételével a klinikai gyakorlat szempontjából nehezen értelmezhető az azoknak az összehasonlító vizsgálatoknak és az

ezeket összesítő metaanalíziseknek az eredményei, amelyek szerint az IND legalább 5 Hgmm-rel hatékonyabban csökkenti a szisztolés vérnyomást (a túlnyomóan 2,5 mg IND IR-t vagy 1,5 mg IND SR-t 12,5–25 mg HCTZ-vel összehasonlító tanulmányok eredményei alapján) (34–36).

A mai klinikai gyakorlatot is befolyásoló, a terápiás irányelvek összeállításakor is figyelembe vett klinikai vizsgálatokat 1,25–2,5 mg IND IR-rel (gyakran perindoprillal kombináltan) vagy 1,5 mg IND SR-rel (gyakran perindoprillal kombináltan) végezték.

A korábban említett, kifejlesztés alatt álló HCTZ SR hatásait – értelemszerűen – még nem hasonlíthaták össze az IND IR vagy az IND SR antihipertenzív, az anyagcsere vagy a magas vérnyomással kapcsolatos szervkárosodás(ok)ra kifejtett hatásával, illetve a cardiovascularis végpontokra gyakorolt hatást sem hasonlíthaták össze.

Fontos azt is megjegyezni, hogy a HCTZ-t és az IND-ot közvetlenül összehasonlító, a cardiovascularis eseményekre és a mortalitásra gyakorolt hosszú távú hatásukat vizsgáló klinikai tanulmányt eddig nem végeztek.

A magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésekor az esetek túlnyomó részében sem a kisadagú tiazid, sem a tiazidszerű diuretikumokkal, de más csoportba tartozó antihipertenzív gyógyszerekkel sem lehet a kívánatos mértékben csökkenteni a vérnyomást, általában már igen korán vagy kezdettől fogva kombinált antihipertenzív kezelésre van szükség. Az egyetlen gyógyszerben több hatóanyagot állandó kombinációban tartalmazó szerek a kezelést egyszerűbbé teszik, a betegek együttműködési készségét javítják (46). A legújabb, a magas vérnyomás kezelésével foglalkozó irányelvek jelentős része is előnyben részesíti az állandó gyógyszer-kombinációkat tartalmazó szerek használatát. Az Egészségügyi Világszervezet 2019. július 9-én a fix dózisú, kombinált antihipertenzív gyógyszereket az alapvető gyógyszerek listájára vette (47). Egyre több fix kombinációs gyógyszert hoznak forgalomba.

A Magyarországon forgalomban lévő gyógyszerekről később lesz szó.

A diuretikumok helye a magas vérnyomás kezelésében, a legújabb terápiás irányelvek alapján

Az Amerikai Egyesült Államokban 2017-ben megjelent irányelvekben a diuretikumokat, az ACE-inhibitorokat, az ARB-eket és a kalciumcsa-

torna-gátlókat tekintik a magas vérnyomás kezelése alapgyógyszereinek. A diuretikumok közül a HCTZ-t 25-50 mg, az IND-ot 1,25-2,5 mg adagban javasolják. Külön felhívják a figyelmet arra, hogy különösen a hármas fix kombinációkban a diuretikumok adagja elégtelen lehet (48).

A 2018. évi kanadai irányelvekben a tiazid/tiazidszerű diuretikumokat (közülük a tartósabb hatásút), az ACE-gátlókat, az ARB-eket, a kalciumcsatorna-gátlókat, 60 éves életkor alatt a β -blokkolókat és az állandó kombinációt tartalmazó szereket is első vonalbeli vérnyomáscsökkentőnek javasolják. Cardiovascularis és/vagy vesebetegséggel és/vagy cardiovascularis kockázati tényezőkkel társuló diabetes mellitus esetén ACE-gátlót vagy ARB-t javasolnak első szerként. Egyéb esetekben a hipertóniás, diabeteses betegeknek az ACE-gátló, az ARB, a tiazid vagy tiazidszerű diuretikum, a dihidropiridin kalciumcsatorna-gátló is választható első szerként. Nem megfelelő mértékű vérnyomáscsökkenés esetén, amennyiben az első antihipertenzív gyógyszer ACE-gátló volt, második szerként a dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlót részesíti előnyben a diuretikummal szemben (49).

Az Európai Hypertonia Társaság/Európai Kardiológusok Társasága 2018. évi irányelvei szerint az ACE-gátlók, az ARB-k, a kalciumcsatorna-gátlók, a diuretikumok és a β -blokkolók egyaránt elsővonalbeli vérnyomáscsökkentő gyógyszernek tekinthetők. Nem tesznek különbséget a tiazid és a tiazidszerű vizelethajtók között a magas vérnyomás kezelésében, elismerve, hogy szemtől szembe nem hasonlították össze ezeket a gyógyszer-csoportokat véletlenszerű betegbeválasztásos vizsgálatokban, valamint, hogy a HCTZ az egyik leggyakoribb összetevője a forgalomban lévő, engedélyezett fix antihipertenzív gyógyszer-kombinációknak. A hipertonia gyógyszeres kezelésének a szükségessége esetén már korán, gyakran kezdeti terápiaként javasolja a fix gyógyszer-kombinációt tartalmazó készítmények alkalmazását (50).

A Magyar Hypertonia Társaság 2018. évi irányelvei a magas vérnyomás kezelésére az európai irányelvekben javasolt alapgyógyszereket ajánlja. A diuretikumokat alapvető fontosságú szerekeknek tartja, kiemelve közülük az indapamidot mint a leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatású vizelethajtót (51). Az irányelv a magas vérnyomás kezelésekor korán javasolja a fix kombinációt tartalmazó gyógyszereket.

Az Egyesült Királyságban most kiadott irányelvekben a szövődménymentes hipertonia kezelésére kezdeti gyógyszerként ACE-gátlót (intolerancia esetén ARB-t) vagy kalciumcsatorna-gátlót javasolnak az életkortól, a rassztól vagy a

diabetes jelenlététől/hiányától függően. Diuretikumot akkor ajánlanak, ha a kalciumcsatorna-gátló mellékhatást okoz, a tiazidszerű vizelethajtót (indapamid, chlorthalidon) előnyben részesítik a tiazid vízajtókkal szemben (52).

Mikor részesítendőek előnyben a vizelethajtók a vérnyomáscsökkentő kezelésében?

Elsősorban akkor javasolhatók a diuretikumok kezdeti vagy első kombinációs szerekként a magas vérnyomás kezelésére, amikor feltételezhető, hogy a patogenezisben a nátrium- és a volumenretenció szerepet játszik. Elsőként *de Châtel* és munkatársai közölték, hogy 2-es típusú diabetes mellitusban megnő a test kicserélhető nátriumtartalma, aminek fontos szerepe van a cukorbetegségben szenvedő betegeknél gyakran előforduló magas vérnyomás kialakulásában, még veseszövődmény vagy macrovascularis károsodás hiányában is (53). Később az is kiderült, hogy elhízás esetén, inzulinrezisztenciával járó állapotokban, nőknél főleg a klimax után, időskorban, gyakran izolált szisztolés hipertóniával társulva, vesekárosodásban (még normális glomerularis filtrációs rátával), fekete bőrű személyeknél, a valódi terápiaerzékenység hipertóniában jelentős a sóérzékenység, nátriumretenció, volumenexpánzió észlelhető, alacsony reninszinttel (17). Gyakori terápiás hiba, hogy ezekben az esetekben is a patogenetikai szempontból nem megfelelő ACE-gátló vagy ARB egyre növekvő adagjával, nem megfelelő hatás esetén dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlóval, majd β -blokkolóval, esetleg további vasodilatator hatású vérnyomáscsökkentővel, a fix kombinációs készítményekben található kisadagú vízajtóval próbálják elérni a vérnyomás mérséklődését. Az első teendő a konyhasóbevitel jelentős megszorítása, ami már önmagában is enyhén-mérsékeltlen csökkenti a vérnyomást. Általában azonban megfelelő adagú diuretikum nélkül nem mérsékelhető a vérnyomás, gyakori, hogy szinte „át kell törni” a kezdeti terápiaerzisztenciát. Egyes esetekben az IND SR vagy a 2,5 mg IND IR-t tartalmazó fix kombinációk adása segíthet, amelyek azután tartósan is javasolhatók. Gyakoribb, hogy átmenetileg, néhány napig nagyobb adagú HCTZ-ra (50–200 mg napi 2-3 adagra elosztva) vagy naponta 2-3-szor 20–40 mg furosemidre lehet szükség, gyakran spironolactonnal vagy amiloriddal kombinálva, a PATHWAY-2 tanulmány eredményeit is figyelembe véve (54). A mindennapi gyakorlatban a

testsúly és a vérnyomás párhuzamos csökkenése jelzi a nátrium- és a volumenretenció mérséklődését, majd megszűnését. Ezt követően fokozatosan lehet áttérni a fenntartó kombinált antihipertenzív kezelésre, aminek „kötelező” összetevője a megfelelő adagú tiazid vagy tiazidszerű vizelethajtó, gyakran spironolactonnal vagy amiloriddal együtt adva. A hazai forgalomban levő, a HCTZ-t kis adagban (12,5–25 mg) tartalmazó kombinált gyógyszereknek, az 1,25 mg IND IR kombinációs készítményeknek nem elégséges a diuretikus hatása a kezdeti terápiához, de szerepük lehet a fenntartó kezelésben.

Időskori izolált szisztolés hipertóniában a tiazid- és a tiazidszerű diuretikumok kedvező hatása, hogy a szisztolés vérnyomást erőteljesebben csökkentik, mint a diasztolést, ezért a pulzusnyomást is mérsékelik. Ezt a hatást erősítheti a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlókkal történő kombinált kezelés.

Pangásos tünetekkel járó szívelégtelenséggel társuló magas vérnyomásban egyértelmű, hogy a megfelelő adagú, a volumenretenciót is megszüntető diuretikum az első választandó vérnyomáscsökkentő gyógyszer vagy az addigi antihipertenzív kezelést megfelelő adagú vizelethajtóval is ki kell egészíteni. Csökkent bal kamrai ejectió frakcióval járó szívelégtelenségben csak a pangásos tünetek megszűnése után lehet felépíteni az ACE-gátló/ARB/ARNI és β -blokkoló terápiát. A szívelégtelenség prevenciójában a diuretikumok a leghatásosabb antihipertenzív szerek.

Krónikus vesebetegségben, 30 ml/perc/1,73 m²-nél alacsonyabb kreatininclearance (C_k) esetén a tiazidok és a tiazidszerű vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása jelentősen gyengül. Az ok: nem választódnak ki a proximális tubulusban (a romló vesefunkció miatt felhalmozódó szerves savaknak az organikus aniontranszportereken érvényesülő kompetitív hatása miatt) olyan mennyiségben a tiazidok és tiazidszerű vegyületek, amely elegendő lenne ahhoz, hogy a distalis kanyarulat tubulusban a szükséges mértékben gátlódjon a diuretikus hatásához szükséges nátrium-klór szimporter (11, 15). Kezdetben a HCTZ adagjának az emelése (veseelégtelenségben a hatástartama meghosszabbodik, akár 24 órát meghaladó is lehet), előrehaladott veseelégtelenségben naponta 2-3-szor adott furosemid biztosíthatja a 24 órás vérnyomáscsökkentő hatást.

25 mg vagy kisebb adagú HCTZ-vel monoterápiában nem végeztek randomizált, kontrollált, a cardiovascularis végpontokra gyakorolt hatást elemző vizsgálatokat.

Korábban említésre került, hogy az egyes klinikai vizsgálatok eredményeit a mindennapi orvosi gyakorlat szempontjából részletekbe menően kell elemezni. Az ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) tanulmányban a cardiovascularis eseményekre nagy kockázatú hypertoniás betegeket benazepril + HCTZ vagy benazepril + amlodipin fix gyógyszer-kombinációkkal kezelték. Összességében a benazepril + amlodipin hatékonyabb volt a cardiovascularis események megelőzésében. Ez olyan mértékben „átment” az orvosi köztudatba, hogy gyakran minden magas vérnyomásban szenvedő betegnél az ACE-gátló/ARB + amlodipin kombinációt preferálják. Az ACCOMPLISH tanulmány alcsoport-elemzésének az eredményei szerint azonban az elhízott személyek kezelésében a két gyógyszer-kombináció azonos hatékonyságú volt, a benazepril + amlodipin

Az IND IR metabolikus mellékhatásai, a placeboval összehasonlítva, meg-egyeznek a vérnyomást azonos mértékben csökkentő HCTZ mellékhatásaival.

csak a normális testsúlyú és a túlsúlyos betegek csoportjaiban volt kedvezőbb hatású. Mindez azt támasztja alá, hogy az elhízással társuló magas vérnyomásban a volumenretenció játszhat fontos szerepet, aminek a kezelésében a diuretikumnak, a hypertoniás, normális testsúlyú és túlsúlyos személyeknél az alapvető patogenetikai szerepet játszó fokozott perifériás rezisztencia miatt az azt csökkentő gyógyszernek (kalcium-csatorna-gátlónak) van fontos szerepe (55).

Az antihipertenzív kezelés céljából alkalmazott diuretikumok életminőséget befolyásoló egyes mellékhatásai

A kis adagban adott (általában nem megfelelően hatásos) diuretikumoknak általában kevés, az IND SR-nek elhanyagolható metabolikus mellékhatásai vannak, amelyek közismertek. A metabolikus mellékhatások csak közvetve befolyásolják az életminőséget (például a hypokalaemia, hypomagnesaemia gyengeséget, fáradékonyságot, súlyosabb esetben szívritmuszavart okoz).

Antihipertenzív kezelésként diuretikumot szedő betegeknél mindig kérdezzünk rá a szexuális életre, a vizeleési panaszokra. Közvetlen életminőség-romlással jár, hogy már a kis adagú vízajtó is erectilis diszfunkciót, libidócsökkenést okozhat. A tartós hatás miatt ez a panasz az IND-ot tartal-

mazó gyógyszerek szedése esetén gyakoribb, a reggel bevett 25 mg HCTZ és a kombinációs gyógyszerei ritkábban okoznak ilyen mellékhatást.

Az elhúzódó hatású diuretikumok nycturiát okozhatnak, különösen prostatahypertrophia vagy vizelettartási zavar esetén. Csökkentheti a beteg ilyen irányú panaszait, ha monoterápiában 25 mg HCTZ-t vagy a 25 mg HCTZ kombinált gyógyszereit reggel adjuk, az egyébként a vérnyomást tartósabban csökkentő IND-készítményeket mellőzzük.

A diuretikumot is magába foglaló vérnyomáscsökkentő kezelés, ha nem vesszük figyelembe a beteg életvitelét, napi aktivitását, hamar járhat a kezelés elutasításával vagy nem bevallott elhagyásával, terápiás pszeudorezisztenciával.

Korábban felvetették, hogy az éveken át nagy adagban szedett HCTZ ajakrákot, húgyhólyagrákot okozhat. Az adatok részletes elemzésekor nem lehetett egyértelmű ok-okozati összefüggést kimutatni, illetve az összesített adatok eredeti forrásai, a módszerek igen heterogének voltak, legfeljebb a hosszú éveken át szedett nagy adagú HCTZ hajlamosító szerepe vetődhet fel. Dán szerzők adatai szerint 50 000 mg kumulatív dózisú HCTZ szedése 30%-kal gyakrabban okoz bazálsejtes bőrrákot és 4-szer gyakrabban elszarusodó laphámrákot. 200 000 mg halmozott dózis esetén az előfordulás 1,5-szörös, illetve 7,4-szeres is lehet. Az 50 000 mg halmozott adag napi 25 mg HCTZ 5,5 évig, a 200 000 mg kumulatív dózis napi 25 mg HCTZ 22 évig tartó folyamatos szedését tételezi fel.

Más vizelethajtók esetében nem tudták kimutatni ezt a mellékhatást (56). A HCTZ mellékhatásáért a fotoszenzitivitást okozó hatása lehet a felelős, a benzotiadiazin kettősgyűrű két szulfonamid-struktúrát is tartalmaz. A hosszan tartó napozás kerülésével, fényvédőkrém használatával jelentősen csökkenthető a mellékhatás. Gyanús bőrelváltozás esetén minél előbb szakorvoshoz kell fordulni. Az indapamid és a furosemid is tartalmaz szulfonamidcsoportot, ezért okozhatnak fotoszenzitivitást.

A tiazid és a tiazidszerű vízajtók zárt zűgű glaucomás rohamot provokálhatnak.

Hydrochlorothiazidot és indapamidot tartalmazó, Magyarországon forgalomban lévő gyógyszerek

A HCTZ-monoterápiára 25 mg-os és 100 mg-os kiszerezésben érhető el, mindkét tableta felezhető. 50 mg HCTZ 5 mg amiloriddal kombináltan kapható, a tableta felezhető.

50 mg-nál kisebb adagú HCTZ-vel nem végeztek olyan klinikai vizsgálatot, amelyben a cardiovascularis, a cerebrovascularis vagy a renalis végpontokra kifejtett hatását vizsgálták.

Kis adagú (12,5–25 mg) HCTZ kettős kombinációban számos ACE-gátlóval, ARB-vel, β -blokkolóval, hármas kombinációban ARB-vel és amlodipinnel áll rendelkezésre.

Az IND IR (1,25 mg és 2,5 mg) monoterápiára nincs forgalomban, kettős kombinációban az ACE-gátló perindoprillal, hármas kombinációban perindoprillal és amlodipinnel együtt kapható, más mechanizmusú antihipertenzív szerekkel nincs kombinációs készítménye. Az IND SR monoterápiában és néhány éve amlodipinnel fix kombinációban érhető el. Mind az IND IR-rel, mind az IND SR-rel számos olyan klinikai vizsgálatot végeztek, amelyekben bebizonyosodott, hogy a vérnyomás csökkentése mellett mérsékelik a cardiovascularis, a cerebrovascularis események, a renalis végpontok gyakoriságát.

Bár a társadalombiztosítási támogatásban részesülő vérnyomáscsökkentő gyógyszerek egyévesen 80%-os támogatást kapnak, az ugyanaz (oka)t a hatóanyagot/hatóanyagokat tartalmazó készítmények alapárainak a különbözősége miatt a beteg által fizetendő térítési díjban akár 4–6-szoros eltérés is lehet. A beteg-együttműködés és a gyógyszerhűség szempontjából is fontos, hogy a beteg a tartósan megfizethető gyógyszerhez jusson hozzá. Az amerikai, a kanadai és a brit terápiai irányelvek külön kiemelik, hogy a hipertóniás személyeket, akik a társbetegségek miatt gyakran más gyógyszerek szedésére is kényszerülnek, a megbízható, megfizethető árú generikus készítményekkel kezeljük.

A hazai és a nemzetközi irányelvek már első választandó kezelésként is javasolják a hatóanyagok állandó mennyiségét tartalmazó gyógyszereket a magas vérnyomás kezelésére. Az itthoni gyógyszeralkalmazási leírásokban a következő megjegyzések szerepelnek: „a fix dózisú kombináció nem alkalmas kezdeti terápiára” vagy „olyan betegek számára javasolt, akik az azonos dózisú összetevők mellett már egyenúlyban vannak” vagy „amennyiben lehetséges, az egyéni dózisztitrálást az egyes összetevőkkel javasolt elvégezni”, még ugyanazokat a hatóanyagokat tartalmazó kombinált készítmények esetén is. Egyes alkalmazási előírásokban olyan kis adagú gyógyszer-kombinációk (például: Perindopril-tozilát/indapamid 2,5 mg/0,625 mg; perindopril/amlodipin 3,5 mg/2,5 mg; perindopril/amlodipin 2,85 mg/2,5 mg, benazepril/hydrochlorothiazid 5 mg/6,25 mg) elsőként történő adását javasolják, amelyeknek a placeboval korrigált, szignifikáns mértékű, 24 órás

vérnyomáscsökkentő hatását eddig még nem bizonyították be.

Mindezek alapján itthon a legtöbb, a vérnyomást hatékonyan csökkentő fix gyógyszer-kombináció első vérnyomáscsökkentő szerként történő javaslata eltérést jelenthet a gyógyszeralkalmazási előírástól.

A magas vérnyomásban szenvedő betegek személyre szabott kezelésének a lehetőségei a Magyarországon rendelkezésre álló vizelethajtókkal és kombinációikkal

Ismételten ki kell emelni, hogy a hipertónia kezelése szempontjából HCTZ-ből 25 milligramm, IND IR-ből 1,25 mg a legkisebb, a vérnyomást a placeboval összehasonlítva szignifikáns mértékben csökkentő adag. A 24 órás antihipertenzív hatásához normális veseműködés esetén legalább 50 mg HCTZ-t kell (egy adagban vagy két adagra elosztva) adni (a veseműködés csökkenése meghosszabbítja a csak a vesén keresztül változatlan formában ürülő HCTZ hatástartamát, ilyenkor 25 mg is elegendő adag lehet). Milligramm-egyenértékben 25 mg HCTZ felel meg 1,25 mg IND IR-nek, 50 mg HCTZ-től várható 2,5 mg IND IR-nek vagy 1,5 mg IND SR-nek megfelelő vérnyomáscsökkentés. Az adatok a rögzített mennyiségű gyógyszer-kombinációkban található vízajtókra is vonatkoznak.

Monoterápiában legfeljebb időskorban, az izolált szisztolés hipertónia kezdeti kezelésére javasolunk diuretikumot. Erre a hazai gyógyszer-törzsből az indapamid SR a megfelelő készítmény az anyagcsere-paraméterek gyakorolt minimális hatása miatt, figyelembe véve a HYVET tanulmány eredményeit is (57). A vérnyomás nem megfelelő csökkenése esetén az IND SR-t és az amlodipint tartalmazó kettős kombináció javasolható. Az IND SR-rel egyenértékű 50 mg HCTZ az anyagcsere-re kifejtett mellékhatásai miatt nem javasolható, bár klinikai vizsgálatban csökkentette a cardiovascularis események gyakoriságát (58).

A szulfonamid-szerkezetű diuretikum(ok) mellékhatása(i) esetén az etakrinsav adható vérnyomáscsökkentő diuretikumként monoterápiában vagy más antihipertenzív gyógyszerekkel

1,5 mg IND SR vérnyomáscsökkentő hatását több mint 50 mg HCTZ-vel, illetve 2,5 mg IND IR-rel lehet csak összehasonlítani, de csak az IND SR tartható metabolikus szempontból semleges hatásúnak.

együtt adva. A megfelelő mértékű vérnyomás-csökkentéshez a mineralokortikoid-receptorokat gátló vizelethajtókból vagy az amiloridból monoterápiában jelentős mellékhatásokat okozó nagy adagot kellene adni, ezért a kombinált antihipertenzív kezelésben van szerepük, főleg rezisztens hipertóniában.

A HCTZ-t és az IND-ot közvetlenül összehasonlító, a cardiovascularis eseményekre és a mortalitásra gyakorolt hosszú távú hatásukat vizsgáló klinikai tanulmányt eddig nem végeztek.

A valódi terápia rezisztens hipertónia kezdeti kezelésében kedvező hatású lehet az 50 mg HCTZ kettős kombinációja 5 mg amiloriddal (kezdetben akár naponta 2-szer adva, majd csökkentve az adagot), az IND SR más rögzített összetételű gyógyszer-kombinációkkal kiegészítve vagy a 2,5 mg IND IR-t, perindoprilt, szükség esetén amlodipint is tartalmazó gyógyszer-kombinációk. Megfelelő salureticus-

aqueticus hatás hiányában a kezdeti terápiára nem alkalmasak sem a 12,5–25 mg HCTZ-t, sem az 1,25 mg IND IR-t tartalmazó gyógyszer-kombinációk, de a vérnyomás szükséges mértékű csökkenése után, a fenntartó kezelésben a 25 mg HCTZ-vel vagy az IND IR 1,25 mg-mal fix kombinációban kapható gyógyszerek is megfelelőek lehetnek.

A beteg-együttműködés szempontjából kedvező, hogy az IND IR 1,5 mg és az IND IR 2,5 mg különböző adagú perindoprillal, szükség esetén amlodipinnel kombinálva kaphatók állandó összetételű készítményekként. ACE-gátló intolerancia esetén, mivel az IND IR-nek nincs ARB-vel fix kombinációja, célszerű a 25 mg HCTZ-t és az ARB-k széles választékát tartalmazó antihipertenzív gyógyszerek valamelyikére áttérni. A 25 mg HCTZ valsartannal és amlodipinnel hármas kombinációban is rendelkezésre áll, de társadalombiztosítási támogatása nincs, ezért kevés beteg tudja megfizetni.

Posztinfarktusos állapotban, bal kamrai szisztolés diszfunkcióban, csökkent ejeciós frakcióval járó szívelégtelenségben, hipertóniával társulva vagy annak hiányában eddig nem végeztek perindoprillal véletlenszerű betegbesorolások kontrollált vizsgálatokat, ezért az ezekben a betegségekben szenvedő betegek kezelésére ez az ACE-gátló a nemzetközi irányelvekben nem szerepel javasoltként. Mindezek figyelembevételével, a felsorolt állapotokkal társuló magas vérnyomás kezelésére az indapamid IR-rel kombinált perindoprilt tartalmazó készítmények nem jönnek szóba. Számos más, nagyszámú beteget bevonó tanulmányban bizonyítottan kedvező hatású

ACE-gátlók vagy azok intoleranciája esetén ARB-k érhetők el 25 mg HCTZ-vel kombinálva, ezért ezeket kell a betegeknek javasolni.

A cerebrovascularis események primer és szekunder megelőzésére a megfelelő adagban előírt HCTZ és IND egyaránt alkalmas.

Egyes metaanalízisek eredményei szerint krónikus vesebetegségben az IND hatékonyabban csökkentheti a vesebetegség progresszióját, mint a HCTZ, de gyakori, hogy az összegezett tanulmányokban nem ekvipotens antihipertenzív adagban adták a két gyógyszert.

Hypertónia és diabetes mellitus együttes előfordulásakor az IND SR előnyben részesítendő az IND IR-rel és a HCTZ-vel és kombinált gyógyszerekkel szemben, mert az előzőnek a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatása semleges, az utóbbiak a vérnyomáscsökkentő hatásuk erősödésével párhuzamosan rontják a glükózházartást.

A magas vérnyomásban szenvedő személyek diuretikummal és kombinációs szereikkel történő kezelésekor figyelembe kell venni a beteg életvitelét, aktivitását, napirendjét, munkabeosztását, a társadalmi szerepvállalással kapcsolatos tevékenységét is. Ellenkező esetben a rendszeres napi életvitel megzavaró diuretikumot a beteg el fogja hagyni, a magas vérnyomás pedig „terápia rezisztenssé” válhat.

Összefoglalva a fentieket, a magas vérnyomás kezelésében a diuretikumok még ma is alapgyógyszernek számítanak, amelyek más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel jól kombinálhatók. Magyarországon jelenleg a mindennapi gyakorlat szempontjából szinte csak a hydrochlorothiazid vagy az indapamid (az utóbbiból azonnali kioldódású és elhúzódó kioldódású), valamint a kettős és hármas gyógyszer-kombinációik állnak rendelkezésre. Fontos, hogy a magas vérnyomás eredményes kezelésére megfelelő adagú és hatástartamú vízajtót (25–50 mg HCTZ-t vagy 1,25–2,5 mg IND IR-t vagy 1,5 mg IND SR-t) adjunk. A hydrochlorothiaziddal és az indapamiddal eddig nem végeztek olyan vizsgálatot, amelyben a cardiovascularis, a cerebrovascularis és a renalis végpontokra gyakorolt hatásukat közvetlenül hasonlították össze. A közvetett adatokon alapuló összehasonlítások és az ezeket összefoglaló metaanalízisek eredményei a mindennapi gyakorlat számára csak korlátozottan értékelhetők. A magas vérnyomás kezelését tárgyaló 2018. évi magyar irányelv összhangban van a nemzetközi irányelvekkel. A hazai gyógyszer-törzsben szereplő diuretikumokkal és kombinációs készítményeikkel a magas vérnyomásban és társbetegségekben szenvedő betegek személyre szabott kezelése csak korlátozott mértékben, kompromisszumokkal valósítható meg.

Irodalom

1. http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001b.html?down=915 (letöltve: 2019.08.04).
2. *Központi Statisztikai Hivatal*. Magyarország 2018. Budapest 2019. www.ksh.hu/polc (letöltve: 2019. 08. 04.)
3. Radó J. Diuretikumok antihipertenzív hatásmechanizmusa. *Hypertonia és Nephrologia* 1998;2(1):3-7.
4. Csiky B. A diuretikumok helye a hypertonia kezelésében napjainkban. *LAM* 2007;17(1):13-8.
5. Alföldi S. A diuretikumok közti különbségek jelentősége a hypertonia kezelésében. Fókuszban az anyagcsere-szempesség. *LAM* 2010;20(2):121-3.
6. Barna I. Diuretikumok hypertoniában - 2010. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14(4):203-10.
7. Malomvölgyi B, Nádházi Z. Tiazidok és tiazidszerű diuretikumok az antihipertenzív terápiaiban - Tények, vélemények és tanulságok. *Cardiologia Hungarica* 2012;42(7):118.
8. Nagy VL. Klasszikus vérnyomáscsökkentők: diuretikumok. *Orv Hetil* 2017;158(11):403-8. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30705>
9. Ambrus Cs. Gondolatok a krónikus vesebetegek hypertóniájának kezeléséről. *LAM* 2019;29(04-05):217-27. <https://doi.org/10.33616/lam.29.023>
10. Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(22):2153-64.
11. Kecskeméti V. A veseműködésre ható szerek. In: A farmakológia alapjai. Szerk: Gyires K, Fürst Zs. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2011. pp. 277-94.
12. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(4):527-47. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.879118>
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195-211. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000447>
14. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: A review and update. *Amer J Hypertens* 2016;29(10):1130-7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw030>
15. Jackson EK. Drugs AFFECTING RENAL EXCRETORY FUNCTION. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's Pharmacologic Basis of Therapeutics. 13th edition. McGraw-Hill Education 2018. pp. 445-70.
16. Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's Pharmacologic Basis of Therapeutics. 13th edition. McGraw-Hill Education 2018. pp. 501-26.
17. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension - why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 2019;37(8):1574-86. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002088>
18. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540080059030>
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
20. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>
21. GRADE Handbook. Ed: Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. Updated 2013. <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>. Letöltve: 2019.08.20.
22. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al on behalf of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* 2018;137(9):961-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033502>
23. Beyer KH. Chlorothiazide. How the THIAZIDES EVOLVED AS ANTIHYPERTENSIVE THERAPY. *Hypertension* 1993;22(3):388-91. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.22.3.388>
24. Vertes V, Sopher M. Clinical studies on hydrochlorothiazide - antihypertensive and metabolic effects. *JAMA* 1959;170(11):1271-3. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03010110019004>
25. Januszewicz W, Heinemann HO, Demartini FR, Laragh JH. A clinical study of the effects of hydrochlorothiazide on the renal excretion of electrolytes and free water. *N Engl J Med* 1959;261:264-9. <https://doi.org/10.1056/nejm195908062610602>
26. Mizgala HF. Newer drugs in the treatment of hypertension. *Can Med Assoc J* 1965;92:918-22.
27. Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic Treatment of Hypertension. *Diabetes Care* 2011;34(Supplement 2):S313-S319. <https://doi.org/10.2337/dc11-s246>
28. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 1977;237(3):255-61. <https://doi.org/10.1001/jama.237.3.255>
29. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD003824. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003824.pub2>
30. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001841.pub3>
31. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Pui L, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD000028. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000028.pub3>
32. Messerli FH, Bangalore S. Half a Century of Hydrochlorothiazide: Facts, Fads, Fiction, and Follies. *Amer J Med* 2011;124(10):896-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.05.009>
33. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole AV M, Kshirsagar PP, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Amer Coll Cardiol* 2016;6(4):379-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.083>
34. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone. Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65(5):1041-6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.05021>
35. Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide (HCTZ) is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol* 2015;30(4):361-5. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000178>
36. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide like diuretics versus thiazide type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017;21(11):2634-42. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
37. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-8/Thiazide-diuretics-in-hypertension>. (Letöltve: 2019.08.03.)
38. Chemsá SI, Maiza A, Arnaud P. Sustained-release tablets of hydrochlorothiazide, a slightly water-soluble molecule using glyceryl behenate. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2018;52(1):15-8. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1758-9>
39. Witchitz S, Kamoun A, Chiche P. A double-blind study in hypertensive patients of an original new compound, indapamide. *Current Medical Research and Opinion* 1975;3(1):1-8. <https://doi.org/10.1185/03007997509113637>
40. Milliez P, Tcherdakoff P. Antihypertensive activity of a new agent, indapamide: a double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 1975;3(1):9-15. <https://doi.org/10.1185/03007997509113638>
41. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Indapamid. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;28:189-235. <https://doi.org/10.2165/00003495-198428030-00001>

42. Morledge JH. Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am Heart J* 1983;106(1 Pt 2):229-32. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90121-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90121-7)
43. Plante GE, Robillard C. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. *Curr Med Res Opin* 1983;8(Suppl 3):59-66. <https://doi.org/10.1185/03007998309109837>
44. Plante GD, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Amer J Med* 1988;84(1;S2):98-103. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)91305-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(88)91305-8)
45. Asmar R, Guez D, Malbezin M, Brault Y, de Cordoue A, Barrandon S, et al. Therapeutic benefit of a low dose of indapamide: results of a double-blind against placebo European controlled study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88(8):1083-7.
46. Salam A, Raju K, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;37(9):1768-74. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002096>
47. Benjamin EJ, Kreuzer R, Olsen MH, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Frieden TR, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. *Lancet* 2019;394(10199):637-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31629-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31629-0)
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122220>
49. Nerenberg KN, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Canad J Cardiol* 2018;34(5):506-25. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>
50. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041. <https://doi.org/10.1201/b17072-61>
51. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvei. 11, módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk.: Farsang Cs, Járai Z. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(SUPPL 5):S1-S36. <https://doi.org/10.33668/hypertonia-es-nephrologia>
52. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline, Published: 28 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Letöltve: 2019.08.28.
53. de Châtel R, Tóth M, Barna I. Exchangeable body sodium: its relationship with blood pressure and atrial natriuretic factor in patients with diabetes mellitus. *J of Hypertension* 1986;4(6):S526-S528.
54. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(6):464-75. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30071-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30071-8)
55. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381(9866):537-45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61343-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61343-9)
56. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(4):673-81.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>
57. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0801369>
58. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruytere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1(8442):1349-54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91783-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91783-0)



HÍR

FELHÍVÁS

A Hemingway Alapítvány 2020. évi Dr. Szabó György ösztöndíj jelölésére

A Hemingway Alapítvány kuratóriuma felhívja a hazai egészségügyi ellátásban, az orvosi kutatásban részt vevő intézmények és intézetek munkatársainak figyelmét, hogy a Dr. Szabó György ösztöndíjra felterjesztést lehet tenni. A díjat évente a hazai orvostudomány egy kiemelkedő egyéniségének adományozza az Alapítvány, mely kuratóriumának tagjai: Dr. Vizi E. Szilveszter, Dr. Mikola István, Dr. Jakab Ferenc, Dr. Rosivall László, Dr. Szabó Dezső, Dr. Fazekas Árpád, Dr. Surján László és Dr. George F. Hemingway. Az írásban benyújtott – rövid szakmai javaslattal és curriculum vitae-vel ellátott – jelölések beküldési határideje 2019. december 15.

Cím: Hemingway Alapítvány
1037 Budapest, Montevideo u. 2/B
E-mail: hemgroup@aol.com

A Hemingway Alapítvány Dr. Szabó György ösztöndíját a beérkezett jelölések és a kuratórium döntése alapján ünnepélyes keretek között adják át. Az ösztöndíj 1 300 000 Ft.