

Jak je to s dávkováním diuretik v léčbě hypertenze?

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc., MUDr. Bohuslav Kianička

2. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Diuretika jsou jednou z nejdéle používaných základních lékových skupin v léčbě hypertenze, v klinické praxi jsou používána od r. 1957 a i v dnešní době pro svoji schopnost účinného snížení hodnot krevního tlaku. Jejich hlavní místo v léčbě hypertenze je použití v kombinaci s ostatními antihypertenzivy v nízkých dávkách. Zvyšování dávky thiazidových diuretik z pohledu léčby hypertenze není efektivní a nevede ke zvýšení účinku, ale naopak dochází ke zvýraznění vedlejších účinků. Minimalizace denní dávky diuretik a použití v kombinaci s lékovými skupinami, které snižují jejich negativní metabolický účinek, jsou jedny z hlavních přístupů ke snížení negativních vlivů diuretik.

Klíčová slova: léčba hypertenze, diuretika.

On the dosage of diuretics in hypertension treatment

Diuretics are among the longest-used major drug groups in hypertension treatment, having been used in the clinical practice since 1957 until now for their capacity to effectively reduce blood pressure levels. In hypertension treatment, they are primarily used in combination with other antihypertensive drugs in low doses. Increasing the dose of thiazide diuretics is not effective in terms of hypertension treatment and does not result in increased effect; on the contrary, there is accentuation of side effects. Minimizing the daily dose of diuretics is one of the main approaches in order to prevent negative metabolic consequences.

Key words: hypertension treatment, diuretics.

Interní Med. 2011; 13(4): 182–185

Kdy používat diuretika u hypertenze

Diuretika zůstávají i v dnešní době základním antihypertenzivem. Jsou doporučována do kombinací s ostatními antihypertenzivy a v monoterapii jako antihypertenzivum první volby u některých specifických stavů. Diuretika 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.

Diuretika v monoterapii

Diuretikům jako antihypertenzivům první volby u většiny nemocných dávají přednost doporučené postupy ze Spojených států amerických (JNC 7), v Evropě je jejich použití v monoterapii méně doporučováno a je víceméně vyhrazeno pro některé specifické situace, jako je léčba 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 a terapeutická odpověď je příznivější u nemocných s nízkou hladinou reninu než u nemocných s vysokoreninovou hypertenzí (1).

Data z klinických studií (STOP-2, INSIGHT, NORDIL), která sledovala vliv diuretik na léčbu hypertenze (HT), jednoznačně prokázala srovnatelné příznivé výsledky ve srovnání s jinými typy základních antihypertenziv, a to nejen u hypertoniků obecné populace (ALLHAT), ale i u starších nemocných se systolickou hypertenzí (SHEP) (2). V některých parametrech dokonce předčily ostatní moderní antihypertenziva (ovlivnění vzniku srdečního selhání ve srovnání s amlodipinem, výskyt mozkových příhod oproti lisinoprilu ve studii ALLHAT).

Diuretika v kombinační léčbě

Hlavní místo diuretik je proto v současné době v kombinační léčbě hypertenze. Při použití malé nebo střední dávky dvou nebo tří různých antihypertenziv ovlivňujících různými mechanismy regulaci krevního tlaku přidání malé dávky diuretika účinně prohlubuje antihypertenzní účinek, 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) i s centrálními sympatolytiky a diuretika s aditivním nebo synergickým efektem potencují jejich účinek. Nejlépe je kombinovat diuretika s léky,

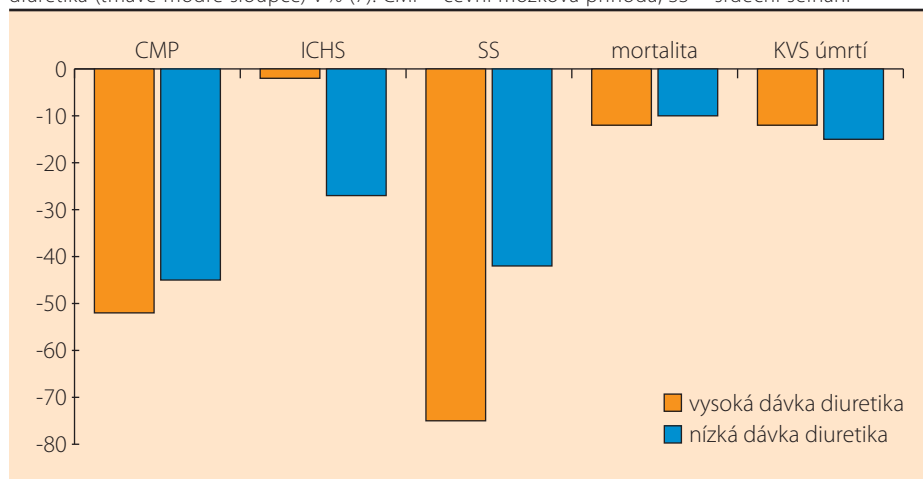
kteří neprohlubují jejich negativní metabolický vliv, tj. s ACE inhibitory nebo se sartany, event. s metabolicky neutrálními blokátory kalciových kanálů, nevhodná je kombinace s betablokátory, jak prokázala studie ASCOT, kde bylo diuretikum přidáváno k betablokátoru (3). Metabolický syndrom a poruchy glukozového metabolismu jsou relativní kontraindikace použití thiazidových diuretik a jejich použití je odůvodněné až při trojkombinaci antihypertenziv.

Při použití trojkombinace antihypertenziv by diuretikum mělo být v této kombinaci vždy zastoupeno. V tomto léčebném schématu je použití diuretik nezastupitelné u nemocných s nedostatečně kompenzovaným krevním tlakem a v léčbě tzv. rezistentní hypertenze. Zatím není k dispozici dostatek dat podložených klinickými studiemi, která antihypertenziva 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.

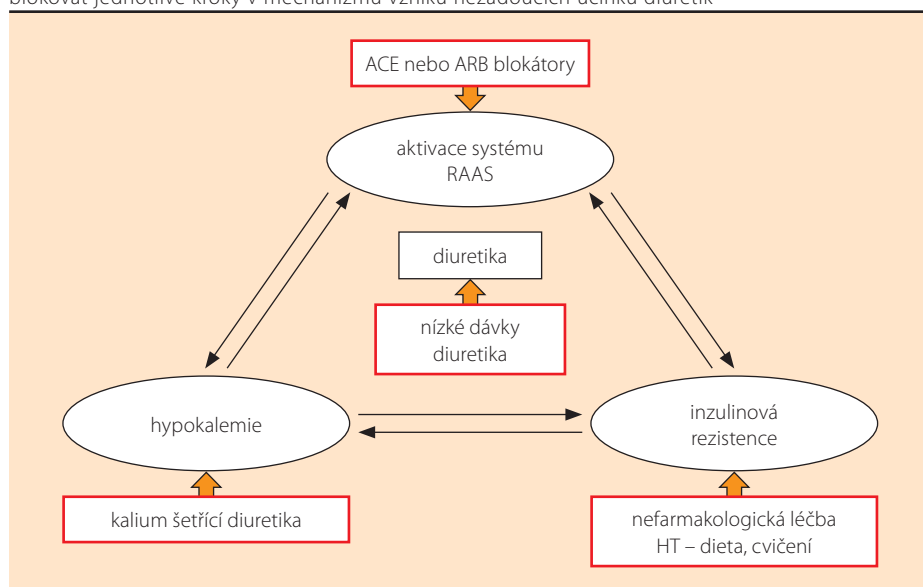
Jsou všechna diuretika stejná?

V léčbě hypertenze (HT) jsou používána diuretika s menším nebo lépe minimálním saluretickým účinkem (tj. pokud možno méně ovlivňující vylučování sodíku), ale i mezi těmito diuretiky jsou rozdíly pramenící z jejich rozdílné farmakokinetiky a dynamiky. V doporučeních odborných společností jsou diuretika řazena

Obrázek 1. Snížení výskytu příhod při léčbě vysokou dávkou (světle modré sloupce) a nízkou dávkou diuretika (tmavě modré sloupce) v % (7). CMP= cévní mozková příhoda, SS = srdeční selhání



Obrázek 2. Vztah mezi aktivací RAAS a nežádoucími účinky diuretik. Tenké šipky značí vzájemnou aktivaci jednotlivých složek, červeně orámované položky a silné šipky označují, jak a kde můžeme blokovat jednotlivé kroky v mechanismu vzniku nežádoucích účinků diuretik



do jedné skupiny, ale při použití u konkrétního jedince je potřeba brát v úvahu i rozdílnosti mezi jednotlivými přípravky, které jsou často velké. K podobným účinkům jako léčba diuretiky vede také omezení sodíku ve stravě při neslané dietě.

Většina klinických studií s kladným ovlivněním sledovaných parametrů při použití thiazidových diuretik ovšem používala chlorthalidon (ALLHAT a SHEP) nebo hydrochlorthiazid s amloridem (INSIGHT), mortalitní data pro použití hydrochlorthiazidu v monoterapii v nízké dávce jsou méně přesvědčivá. Je otázkou, jestli můžeme výsledky léčby chlorthalidonem vztahovat na celou skupinu thiazidových diuretik jako skupinový efekt (4). Chlorthalidon a hydrochlorthiazid 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). Přímé srovnání hydrochlorthiazidu a chlorthalidonu v rozsáhlé klinické studii nelze očekávat a máme jen výsledky metaanalýz (6, 7). Nejnovější metaanalýza ukazuje, že hydrochlorthiazid by neměl být používán v monoterapii jako lék první volby v léčbě hypertenze a jeho využití je jen v kombinální léčbě (8).

Relativně novější skupina nethiazidových sulfonamidových diuretik, jako je indapamid, 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). 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.

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 $\mu\text{mol/l}$) anebo u těžších forem srdečního selhání volíme při léčbě hypertenze opakovaně podávaný (tj. ve 2–3 denních dávkách) furosemid. Kličková diuretika se používají intravenózně v léčbě akutních hypertenzních stavů.

Samostatnou skupinu tvoří tzv. kalium šetřící diuretika, která nepůsobí primárně na vylučování sodíku. Místem jejich účinku je kortikální část sběrného tubulu, kde brání reabsorpci sodíku směnou za draslík a vodíkové ionty. Působení antagonistů aldosteronu je závislé na zvýšené hladině aldosteronu, a proto jsou v léčbě hypertenze používány při primárním nebo sekundárním hyperaldosteronizmu (v dávce 25–75 mg), ale snižují krevní tlak i u nemocných bez hyperaldosteronizmu a používají se v kombinální léčbě i u rezistentní hypertenze (v dávce 25 mg). Spironolakton i eplerenon byly relativně úspěšně zkoušeny v monoterapii (v běžné praxi spíše výjimečně) i při kombinální léčbě hypertenze. Amilorid působí mechanismem nezávislým na aldosteronu.

Dávky diuretik

V dnešní době je jasné prokázáno, že diuretika bychom měli podávat v nízkých dávkách, a výsledky starších metaanalýz ukazují příznivý trend na mortalitní a další prognostické parametry (10) (obrázek 1). 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 a nevede ke zvýšení účinku, ale naopak dochází ke zvýraznění vedlejších účinků, které jsou na dávce závislé, hlavně aktivace renin angiotenzinového systému (RAAS), která se podílí na vzniku hypokalemie, diabetogenního vlivu, zhoršení lipidového spektra a zvýšení hladiny kyseliny močové (obrázek 2). Diuretika jsou někdy označována jako metabolicky negativní antihypertenziva. Minimalizace denní dávky di-

uretik je jeden z hlavních přístupů k vyloučení negativních metabolických důsledků.

Druhým postupem snižujícím výskyt potenciálního diabetogenního vlivu diuretik je kombinace s ACE inhibitory nebo sartany a prevence hypokalemie s použitím kombinací léčby s kalium šetřícími diuretiky.

V monoterapii se doporučují podávat thiazidová diuretika v kombinaci s draslík šetřícími diuretiky nebo samostatně v nízkých dávkách (tj. 6,25–12,5 mg hydrochlorotiazidu za den, chlortalidon 12,5 mg denně, nebo 25 mg obden), protože jen ty jsou spojeny s minimem nežádoucích metabolických účinků. Použití dávek hydrochlorotiazidu vyšších než 12,5 mg nebo chlortalidonu vyšších než 12,5 mg denně bychom měli omezit a raději sáhnout ke kombinaci antihypertenziv.

Na našem trhu je řada kombinovaných přípravků obsahujících dávku od 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazidu společně s ACE inhibitory (nejčastěji s ramipilem nebo enalapilem), nebo 12,5 mg s cilazapilem, quinalapilem, fosinopilem nebo se sartany – nejčastěji s losartanem v kombinaci 12,5–25 mg hydrochlorotiazidu, nebo dávku 12,5 mg hydrochlorotiazidu s valsartanem, telmisartanem. Kombinace indapamidu v nízké dávce 0,625 mg–1,25 mg je k dispozici v kombinaci s ACE inhibitorem perindopilem. Na trhu jsou i přípravky kombinující 6,25 mg nebo 12,5–25 mg hydrochlorotiazidu s betablokátory.

Draslík šetřící diuretika se používají v kombinaci se saluretiky (kličkovými 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 hydrochlorotiazidu s amiloridem.

Chlortalidon, s kterým bylo dosaženo nejlepších výsledků v klinických studiích, není na našem trhu v kombinovaných přípravcích s ostatními třídami antihypertenziv zastoupen, je k dispozici jen kombinace chlortalidonu s kalium šetřícím diuretikem amiloridem v přípravku Amiclon (11). Při léčbě diuretiky je nutné sledovat hladinu kalia, sodíku, glykemii, kyselinu močovou alespoň 1× za 6 měsíců, na začátku léčby i častěji.

*Práce vznikla za podpory grantu
MŠMT č. MSM0021622402*

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding

bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

4. Sica DA. Chlorthalidone: Has It Always Been the Best Thiazide-Type Diuretic? *Hypertension* 2006; 47: 321–322.
5. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–358.
6. Kaplan NM. The Choice of Thiazide Diuretics: Why Chlorthalidone May Replace Hydrochlorothiazide Hypertension 2009; 54(5): 951–953.
7. Psaty M. Meta-analysis of Health Outcomes of Chlorthalidone-Based vs Nonchlorthalidone-Based Low-Dose Diuretic Therapies. *JAMA* 2004; 292: 43–44.
8. Messerli F, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of HCTZ as evaluated by ABPM. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 590–600.
9. 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.
10. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health Outcomes Associated With Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9): 739–745.
11. Souček M. Léčba hypertenze fixní kombinací. *Interní Med.* 2009; 11(9): 369–373.

*Článek přijat redakcí: 3. 11. 2010
Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2011*

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

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