

A diuretikumok helye a hipertonia kezelésében napjainkban

Csiky Botond

THE PLACE OF DIURETICS IN MODERN HYPERTENSION TREATMENT

A hazai és nemzetközi terápiás útmutatók alapján a tiazid típusú diuretikumok első vonalbeli antihipertenzív gyógyszernek minősülnek. Kis dózisban alkalmazva, illetve kombinációs terápia részeként eredményesen csökkentik a vérnyomást számottevő mellékhatás nélkül, mérséklik a cardiovascularis rizikót, ráadásul bizonyos vérnyomáscsökkentőkkel együtt adva szinergista hatást is tapasztalunk. Az indapamid gyakorlatilag metabolikus mellékhatásoktól mentes tiazidszerű diuretikum.

A diuretikumok bizonyos társbetegségek, célszervkárosodások esetén (szívelégtelenség, hypervolaemia stb.), illetve időskorban különösképpen ajánlottak.

Megfelelő indikáció esetén alkalmazásuk a hypertoniás célszervkárosodások, szövődmények megelőzéséhez és a betegek életminőségének javulásához vezet.

According to national and international guidelines, thiazide diuretics are considered first-line antihypertensive agents. They lower blood pressure and cardiovascular risk efficiently without serious side effects in low-dose monotherapy or in combination with other antihypertensives. Furthermore, when given in combination with certain antihypertensive agents, a synergistic effect develops. Indapamide is a thiazide-like diuretic, virtually without metabolic side effects. Diuretics may have special benefit in the elderly and in certain target organ damage or concomittant disease (heart failure, hypervolaemia, etc).

Adequate use of diuretic therapy can prevent hypertensive end-organ damage and other complications, and improves the patients' quality of life.

hypertonia, diuretikum, tiazid, indapamid

hypertension, diuretics, thiazide, indapamide

dr. Csiky Botond (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, FMC Dialízis Centrum, Pécs/Medical University of Pécs, Nephrological Center and 2nd Department of Medicine, FMC Dialysis Center; H-7624 Pécs, Pacsirta u. 1. E-mail: botond.csiky@gmail.com

Érkezett: 2006. október 13.

Elfogadva: 2006. november 28.

A hipertonia a cardiovascularis betegségek jelentős rizikófaktora, évente mintegy 7,1 millió idő előtti haláleset oka (1). A magas vérnyomás kezelése a stroke rizikóját 35-40%-kal, a coronariabetegségét 20-25%-kal mérsékli (2).

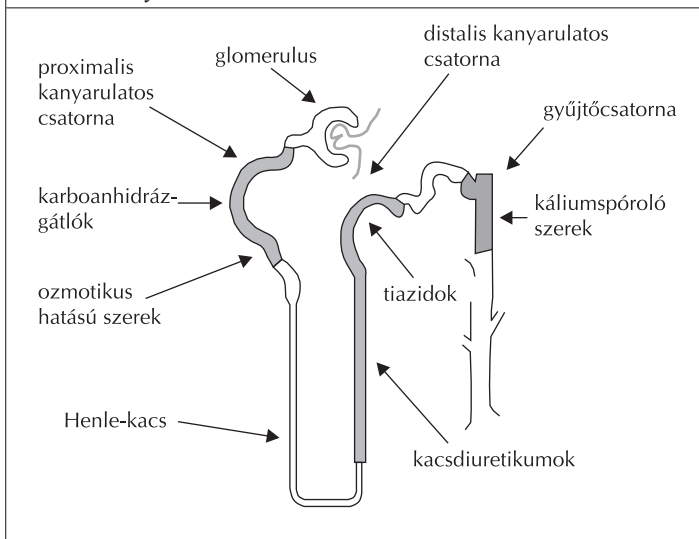
A hypertoniakezelés cardiovascularis rizikót csökkentő hatásáról a diuretikumokat (és általában a β -blokkolókkal is) alkalmazó kezdeti nagy tanulmányok szolgáltatták az alapvető tudományos információkat. A vizelethajtók a legrégebben használt vérnyomáscsökkentő gyógyszereink közé tartoznak. Megbízhatóságukat, tolerálhatóságukat, hatékonyságukat a cardiovas-

cularis morbiditás és mortalitás csökkentésében közel fél évszázados tapasztalat, és több mint 47 000 betegen végzett prospektív, randomizált vizsgálatok eredményei igazolják. Használatukat a közelmúltban a mellékhatások bizonyos fokig visszavetették, azonban az ezzel kapcsolatos korábbi aggályok a kisebb dózisok, illetve az indapamid alkalmazásával részben indokolatlanná váltak.

Az egyre alacsonyabb célvérnyomásértékek elérésének érdekében a hypertoniás betegek nagy részénél kombinációs kezelésre van szükség. A diuretikumok ilyen szempontból is igen kedvező lehetőséget nyújta-

1. ÁBRA

A különböző diuretikumok nátriumreabszorpcióra kifejlett hatásának helye a tubularis rendszerben



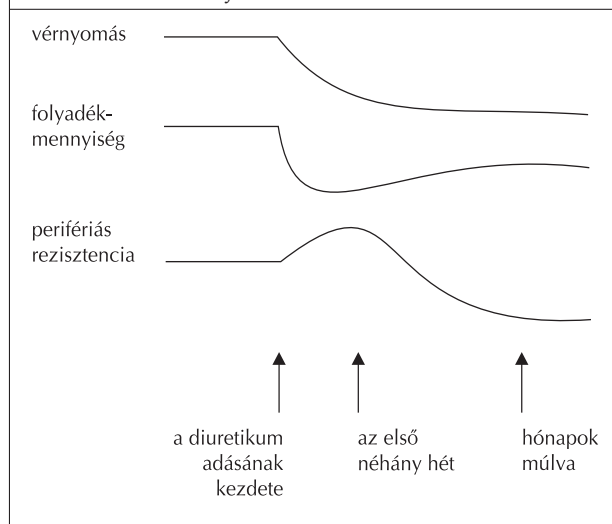
nak, mivel minden elsőként választandó vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel kombinálhatók; az antihipertenzív hatások összeadódnak vagy erősítik egymást (3–6).

Hatásmechanizmus és felosztás

A diuretikumok közös hatásmechanizmusa a gyógyszercsoport különböző tagjai esetén változó mértékben érvényesül, annak függvényében, hogy a csoport képviselői a tubularis rendszer melyik részének működését befolyásolják. Ez határozza meg hatásuk erősségét, és ez képezi a diuretikumok felosztásának alapját is (1. ábra).

2. ÁBRA

A diuretikus kezelés során megfigyelhető vérnyomáscsökkentő hatásért felelős hemodinamikai változások



Karboanhidráz-gátlók

A proximális kanyarulat csatornák területén ható karboanhidráz-gátlóknak igen gyenge a diuretikus hatása, illetve nincs vérnyomáscsökkentő hatásuk. Az extrarenális karboanhidráz-gátlás eredményeképpen glaucomában csökkentik az intraocularis nyomást.

Tiazidok

A tiazid diuretikumok gátolják a Na^+/Cl^- kotranszportot a distális kanyarulat csatornák korai szegmentumában, ahol normális esetben a filtrált nátrium 5-8%-a szívódik vissza (6). Hatásukra csökken a plazma- és az extracelluláris volumen, és mérséklődik a szív perctérfogata (7). Az ennek következtében aktiválódó humorális és renális ellenregulációs mechanizmusok következtében három–kilenc napon belül újra egyensúlyba kerül a nátriumbevitel és -kiválasztás a kiindulási értékhez képest csökkent testösszfolyadék-mennyiség mellett (8). A diuretikumok tartós szedése során a plazmavolumen közelít a normálshoz, azonban a perifériás ellenállás a kiindulási értékhez képest csökken, és ekkor már elsősorban ez tehető felelőssé az antihipertenzív hatásért (9) (2. ábra).

A diuretikumok hatására bekövetkező vérnyomáscsökkenés mértékét befolyásolja, hogy a csökkenő extracelluláris volumen következtében milyen mértékben aktiválódnak az ellenregulációs mechanizmusok, elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer. Azok a betegek, akiknek plazmarenin-aktivitása (PRA) szuprimált, és diuretikum hatására is csak kismértékben fokozódik, nagyfokú vérnyomáscsökkenéssel válaszolnak a vízajtó kezelésre. A kevésbé jól reagáló betegek esetében, akiknek a vérnyomása a kezdeti érték 10%-ánál kisebb mértékben csökken a diuretikum hatására, plazmavolumen-depléciót találtak, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) nagyobb fokú aktivitásával, és az utóbbi következtében kialakuló magasabb perifériás rezisztenciával. A RAAS reaktív aktivitásának gátlása [például angiotenzinkonvertáz (ACE-) gátlóval vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB)] potenciózza a vérnyomáscsökkentést (10).

A tiazidok vérnyomáscsökkentő hatása tartósabb, mint gyorsan lecsengő vizelethajtó hatásuk. A hidroklorotiazid egyszeri szokványos dózisa 24 órán át biztosítja az alacsonyabb vérnyomást. A SHEP vizsgálatban a klórtalidonból 12,5 mg elegendő volt a célvérnyomás eléréséhez a betegek közel felében (11).

Napjainkban, az 1960-as években alkalmazott, akár napi 200 mg-os tiaziddózisoknál jóval kisebb adagokat adunk: 6,25–12,5, esetleg 25 mg-ot naponta, leggyakrabban kombinációs terápia részeként. Veseelégtelenségben nem szenvedő betegekben ilyen kis dózissal is elérhetjük a kívánt vérnyomáscsökkenést, ugyanakkor lényegesen ritkább a hypokalaemia és a metabolikus mellékhatások előfordulása. A tiazidok napi adagját 25 mg fölé emelve a vérnyomás csak kismértékben csökken tovább, a mellékhatások előfordulása azonban számotte-

vően fokozódik. A betegek egy részében négy hétre is szükség lehet a teljes vérnyomáscsökkentő hatás kialakulásához, így a kis dózisú tiazidterápia elkezdésekor szükség van a beteg és kezelőorvosa türelmére (12).

Klinikai tapasztalatok tiazid diuretikumokkal

Rendkívül sok klinikai tapasztalattal rendelkezünk a diuretikumokkal kapcsolatban. Az első evidenciákat az antihipertenzívumok cardiovascularis rizikót csökkentő hatásáról tulajdonképpen a tiazidokkal és β -blokkolókkal végzett vizsgálatok szolgáltatták (HDFP, VACS, MRC). Az újabb tanulmányok (STOP-2, INSIGHT) is megerősítették ezeknek a gyógyszercsoportoknak a cardiovascularis rizikócsökkentő hatását.

A több mint 30 000, nagy kockázatú hypertoniás betegen végzett, kettős vak ALLHAT tanulmányban azt vizsgálták, hogy az újabb gyógyszerek, mint a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin és az ACE-gátló lizinopril, valamint a klórtalidon miként befolyásolja a koszorúér-betegségből eredő halálozást és a nem vezetett szívinfarktust mint primer végpontot. Az elsődleges végpont tekintetében sem a modern kalciumantagonista, sem az ACE-gátló nem volt kedvezőbb, mint az ősrégi diuretikum, sőt, bizonyos szekunder végpontok vonatkozásában (szívelégtelenség, stroke) a diuretikum előnyösebbnek bizonyult. Kétségtelen azonban, hogy bár nem monoterápiák összehasonlítására került sor a vizsgálatban, az ASCOT-BPLA tanulmány eredményei szerint a kalciumantagonista és ACE-gátló kombinációja hatékonyabban tudta megelőzni a hypertoniás betegek cardiovascularis eseményeit a klasszikus β -blokkoló és tiazid kombinációjánál (13–15).

Javallatok

A tiazidok elsőként javasolt gyógyszerek nem komplikált esetekben az időskori (>65 év) és az izolált szisztolés hypertonia kezelésére. Előnyös hatásukat igazolták bizonyos társbetegségek egyidejű fennállása esetén is.

Szívelégtelenségben a folyadékretenció kialakulása miatt egyébként is indokolt a diuretikumok alkalmazása, társult hypertonia esetén pedig a vérnyomás csökkentése következtében mérséklődik a szív terhelése, ezáltal a dekompenzáció.

Osteoporosisban előnyös lehet a tiazidok szérumszintet növelő hatása; tartós alkalmazásuk esetén csökkenhet a csonttörések gyakorisága.

2-es típusú diabetes mellitusban a hyperinsulinaemia következtében nátrium- és folyadékretenció alakul ki. A tiazid diuretikumok kis dózisban képesek ezt korrigálni a szisztémás vérnyomás csökkentése mellett. Diabeteses betegeknek különösképpen nem ajánlott nagy adagban adni tiazid diuretikumokat, mivel fokozzák az inzulinrezisztenciát, hyperlipidaemiát és hypokalaemiát okozhatnak. Kis adag tartós alkalmazásakor ezek a káros metabolikus hatások nem tűnnek jelentősnek, amit számos, diuretikumra alapozott vérnyomáscsökkentéssel foglalkozó tanulmány (HDFP, VACS, SHEP, STOP-1, STOP-2, INSIGHT) igazol.

Krónikus, progresszív vesebetegségekben a hypertonia, illetve a hypervolaemia miatt lehet szükség diuretikus kezelésre. A tiazidok csak akkor hatásosak, ha a veseműködés még nem szűkült be jelentős mértékben, vagyis ha a kreatininclearance 25 ml/perc feletti, illetve a szérumszint nem magasabb, mint 200–250 μ mol/l. Ha ennél jelentősebb fokban romlik a vese-funkció, akkor csak a kacsdiuretikumok hatásosak (3, 4, 5, 15, 16).

A vérnyomáscsökkentő hatékonyság

Monoterápia

Monoterápiában vérnyomáscsökkentő hatékonyságuk hasonló a többi antihipertenzívuméhoz. Idős betegek általában jobban reagálnak diuretikumra, mint a fiatalabbak (és érdekes módon az afroamerikai típus is jobban reagál, mint a kaukázusi) (15).

Kombinációs terápia

A vérnyomáscsökkentő kezelés napjainkban érvényes szakmai ajánlásai egyre alacsonyabb célvérnyomás-értékeket fogalmaznak meg. Ezek eléréséhez, nagy tanulmányok tanúsága szerint, a betegek döntő többségénél kombinált vérnyomáscsökkentő kezelésre van szükség. A diuretikumok minden más csoportba tartozó vérnyomáscsökkentő gyógyszer hatását fokozzák: a hatások vagy egyszerűen összeadódnak, vagy erősítik egymást (4, 5, 16).

A nem diuretikum típusú vérnyomáscsökkentők reaktív renalis nátriumretenciót, ezáltal folyadékretenciót okozhatnak, így mérséklődhet hatékonyságuk. Essentialis hypertoniában a nyomás-natriuresis görbe eltolódása miatt a vérnyomás csökkenése esetén folyadékretenció alakul ki. A vasodilatációt okozó gyógyszerek hatására kompenzatorikusan fokozódik a renin-kiválasztás, az aldoszteron hatása révén renalis nátriumretenció alakulhat ki és nő a plazmavolumen. Ez a folyamat is csökkenti az antihipertenzív gyógyszerek hatékonyságát. A vázolt mechanizmust szem előtt tartva logikus és eredményes választás, ha diuretikumot kombinálunk más hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentővel. Ezt a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása is megerősíti (4, 5, 15, 16).

Kis dózisú tiazid fix kombináció részeként is több formában elérhető a mindennapi gyakorlat számára.

Mellékhatások

A mellékhatások többsége az alkalmazott diuretikum dózisától és az alkalmazás időtartamától függ.

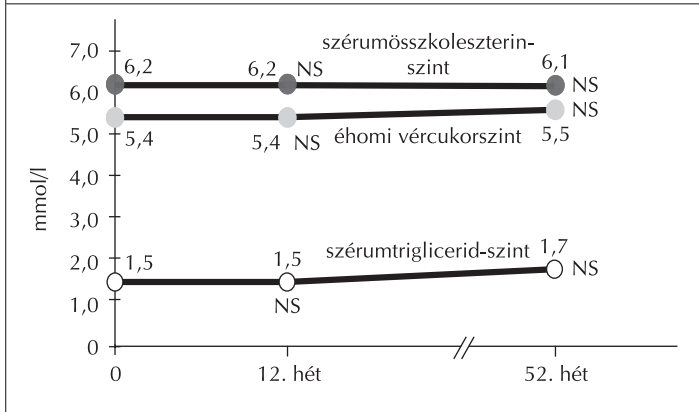
Hypokalaemia

A hatékony diuretikumok közös, dózisfüggő sajátossága, hogy hypokalaemiát okozhatnak, amely kamrai rit-

A hazai és nemzetközi terápiás útmutatók alapján a tiazid típusú diuretikumok első vonalbeli antihipertenzív gyógyszerek.

3. ÁBRA

Indapamidkezelés hatása a vércukor- és lipidszintekre



muszavarok kialakulásához, akár hirtelen halálhoz is vezethet. Ronthatja az inzulinérzékenységet, sőt, vérnyomásemelő hatása is lehet (17, 18). A stroke incidenciájának emelkedését is eredményezhetik (19), de az ártalmatlanabb mellékhatások fordulnak elő gyakrabban, mint például az izomgyengeség vagy polyuria (15). A hypokalaemia veszélyét csökkenthetjük vagy elkerülhetjük, ha mérsékeljük a diéta nátriumtartalmát, emeljük a káliumtartalmát, illetve káliumpótlással, vagy ha a tiazidokat káliumspóroló diuretikumokkal kombináljuk. Hatékony lehet e tekintetben a kis dózisú tiazid és ACE-gátló vagy angiotenzinreceptorblokkoló kombinációja is (15).

ha a tiazidokat káliumspóroló diuretikumokkal kombináljuk. Hatékony lehet e tekintetben a kis dózisú tiazid és ACE-gátló vagy angiotenzinreceptorblokkoló kombinációja is (15).

Hypomagnesaemia

Előfordul, hogy a hypokalaemiának tulajdonított mellékhatások hátterében hypomagnesaemia áll, és ilyenkor nem segít a káliumpótlás. Klinikai tünetek: gyengeség, hányinger, neuromuscularis irritabilitás, ritmuszavarok (a hypokalaemia tüneteivel hasonlóan). Kisebb tiaziddózisok alkalmazása mellett ritkábban alakul ki (15).

Hyponatraemia

Elsősorban idősebbeknél és nőknél fordul elő gyakrabban, az ő esetükben feltétlenül gondolni kell rá (15).

Hyperurikaemia

A szérumhúgysavszint a kezeletlen hypertóniás betegek 30%-ában magas, és fontos meghatározója lehet ezen betegek cardiovascularis rizikójának (20). A tiazidkezelés fokozza a hyperurikaemia veszélyét, és köszvény kialakulásához is vezethet. Ez a mellékhatás is dózisfüggő (15).

Hypercalcaemia

Tiazidkezelés hatására fokozódik a renalis kalciumvisszaszívás; ennek eredményeképpen gyakran észlelhető a szérumkalciumszint emelkedése. Súlyos hyper-

calcaemia alakulhat ki hyperparathyreoidismus, illetve D-vitamin-kezelés esetén. A csontokban kalciumretenció jöhet létre a tiazidkezelés hatására, amely védelmet nyújthat az osteoporosissal és a törésekkel szemben (15, 21).

Lipidszintek változása

Ötven mg-nál nagyobb hidroklorotiazid-dózis alkalmazása esetén szignifikánsan emelkedett a szérumösszcholeszterin-, az -LDL-choleszterin- és -triglicerid-szint, míg a HDL-choleszterin értéke nem változott jelentősen (22). A napjainkban alkalmazott alacsony tiaziddózisok (6,25, 12,5 mg) mellett a lipidszintek számottevő változása ritkább, de ezek ellenőrzése feltétlenül ajánlott.

Inzulinrezisztencia

Nagy dózisú tiazidkezelés mellett inzulinrezisztencia alakul ki, romlik a diabetes kontrollja. Egy, 12 500 hypertóniás beteget követő prospektív tanulmányban a napjainkban alkalmazott alacsonyabb dózisok mellett nem észlelték a diabetes incidenciájának növekedését (23).

Erectilis diszfunkció

Gyakrabban fordul elő diuretikumok, mint más vérnyomáscsökkentők használata mellett (15).

Indapamid

A diuretikumok használatának legnagyobb gátját ma is a metabolikus mellékhatások jelentik. Az indapamid egy tiazidszerű diuretikum, amely azonban a klasszikus tiazidoktól lényegesen különbözik. Szerkezetét tekintve klórszulfonamid-származék, nagyon jó vérnyomáscsökkentő hatékonysággal és tolerabilitással (24, 25). Diuretikus hatása igen gyenge, a vérnyomást döntően direkt vascularis hatása révén csökkenti. A tiazidoknál lényegesen kevésbé fokozza a kálium- és magnéziumürítést. Nem változtatja meg a lipidmetabolizmust, nem okoz inzulinrezisztenciát, illetve nem fokozza ennek mértékét 2-es típusú diabeteses betegekben (3. ábra) (26–29). A lassú felszívódású forma egyenletes, 24 órás vérnyomáscsökkentést biztosít (30). Hatásosan csökkenti hypertóniás betegek esetében a balkamra-hypertrophiát (31), valamint 2-es típusú diabeteses, hypertóniás betegeknek a microalbuminuriát (32).

Az indapamid, szemben a klasszikus tiazidokkal, jelentős mértékben beszűkült vesefunkció esetén is hatásos vérnyomáscsökkentő gyógyszer (33).

A tiazidokhoz hasonlóan jól kombinálható más vérnyomáscsökkentőkkel.

Kacsdiauretikumok

A kacsdiauretikumok a nátrium-kálium-klorid kóstranszport rendszert gátolják a Henle-kacs vastag fel-

szálló szárán (1. ábra), ahol a filtrált nátrium igen tekintélyes része (35–45%-a) szívódik vissza. Ez magyarázza, hogy igen erőteljes vizelethajtók. Hatásuk a tiazidokénál gyorsabb, erőteljesebb, viszont rövidebb ideig tart. A fenti okok miatt nem alkalmasak vérnyomáscsökkentésre. Jelentős mértékben beszűkült vesefunkció esetén viszont gyakran van szükség ezekre a gyógyszerekre a hypervolaemia rendezésére, speciális esetekben a vérnyomás csökkentése céljából is (15).

Káliumspóroló diuretikumok

A káliumspóroló diuretikumok aldosteronantagonistaként vagy a káliumszekréción gátolva fejtik ki hatásukat a distális tubulusokban, illetve a gyűjtőcsatornában. Önmagukban gyenge húgyhajtók és vérnyomáscsökkentők. Helyük az antihypertenzív terápiában a tiazidokkal való kombinációban lehetséges, ahol mérséklék a tiazidok okozta káliumvesztést. A jelenleg ajánlott kis dózisz tiazidok alkalmazása esetén, különösképpen, ha ACE-gátlóval vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval kombinálva alkalmazzuk őket, általában nincs szükség káliumpótlásra.

A káliumspóroló diuretikumok alkalmazásakor mind a hypokalaemiára, mind a hyperkalaemiára figyelni kell (15).

Aldoszterongátlók

A csoport első tagjához, a spironolaktonhoz hasonlóan hatásos, de annál lényegesen szelektívebb aldosteronreceptor-blokkoló az eplerenon. A spironolaktonhoz hasonló mértékben gátolja a mineralokortikoid-, de kevésbé blokkolja az androgén- és progeszteronreceptorokat (34). Eplerenon hozzáadása a szokványos terápiához javította a myocardialis infarctust elszenvedett, balkamradiszfunkcióban szenvedő betegek túlélését (35). Az eplerenon vérnyomáscsökkentő hatékonysága az ACE-gátlókéhoz és a kalciumantagonistákéhoz hasonló; főleg időskorban jótékony hatású (36). Mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint a spironolactonoké (15).

Összegzés

A kezdeti lelkesedést követő visszaesés után a diuretikumok mára bizonyítottan jó hatású, első vonalbeli vérnyomáscsökkentő gyógyszerek. Kis dózisz tiazid vagy indapamid alkalmazása esetén a gyakorlatban alig találkozunk metabolikus mellékhatásokkal. Megfelelő indikáció esetén alkalmazásuk a hypertoniás célszervkárosodások, a szövődmények megelőzését és a betegek életminőségének javulását eredményezi. Különösképpen ajánlottak a magas vérnyomás kombinált gyógyszeres kezelése részeként.

IRODALOM

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life (online). URL: <http://www.who.int/whr/2002/en/index.html> (Accessed 2004 Jun 13)
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
3. De Chatel R. Diuretikumok. In: A hypertonia kézikönyve. Farsang Csaba (ed.). Budapest: Medintel Könyvkiadó; 2002.
4. Magyar Hypertonia Társaság. A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. *MOTESZ Magazin* 2006/1 Suppl.
5. European society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.
6. Puschett JB. Diuretics and the therapy of hypertension. *Am J Med Sci* 2000;319:1-9.
7. Wilson IM, Freis ED. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 1959;20:1028-36.
8. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension. Thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. *J Clin Hypertens* 2004;6:661-4.
9. Conway J, Lauwers P. Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* 1960;21:21-6.
10. Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E, Turner ST. Predictors of antihypertensive response to a standard dose of hydrochlorothiazide for essential hypertension. *Kidney Int* 2002;61:1047-55.
11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final result of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3254-64.
12. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996;101:535-60S.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2981-97.
14. Dahlöf 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.
15. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension. *Lippincott Williams & Wilkins* 2006.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
17. Coca SG, Perazella MA, Buller GK. The cardiovascular implications of hypokalaemia. *Am J Kidney Dis* 2005;45:233-47.
18. Lazangford HG, Cutter G, Oberman A, et al. The effect of thiazide therapy on glucose, insulin, and cholesterol metabolism and of glucose on potassium. *J Hum Hypertens* 1990;4:491-500.
19. Levine SR, Coull BM. Potassium depletion as a risk factor for stroke: will a banana a day keep your stroke away? *Neurology* 2002;59:302-3.
20. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149-54.
21. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
22. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-41.
23. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
24. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;28(3):189-235.
25. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure res-

- ponses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996;77(6):12-16b.
26. *European Study Group*. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998;16(11):1677-84.
 27. *Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al*. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001;19(2):343-50.
 28. *Weidmann P*. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001;24(15):1155-65.
 29. *Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, et al*. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):37-46.
 30. *Kyncl J, Oheim K, Seki T, et al*. Antihypertensive action of indapamide: comparative studies in several experimental models. *Arzneimittelforschung* 1975;25(10):1491-5.
 31. *Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al*. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18(10):1465-75.
 32. *Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, et al*. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613-22.
 33. *Acchiardo SR, Skoutakis VA*. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983;106(1Pt2):237-44.
 34. *Funder JW*. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Heart J* 2002;144(5Suppl):S8-S11.
 35. *Pitt B, Remme W, Zannad F, et al*. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 36. *Weinberger MH*. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:342-5.



5. MAGYAR MIKROKERINGÉS KONGRESSZUS

Időpont: 2007. április 20–21. (péntek–szombat).

Helyszín: Balatonkenese, Honvédüdülő – Hotel Napfény, 8173 Balatonkenese, Tompa Mihály u. 1.

Fő témák:

- Mikrokeringést javító infúziós terápia az obliteratív verőérbetegségekben
- A mikrocirkuláció élettani és kórélettani kérdései
- A mikrokeringés kísérletes műtéti vizsgálatai
- A trombózis-hemosztázis és mikrokeringés kapcsolata kóros körülmények között
- Kardiológiai és stroke-betegségek mikrokeringési, rheológiai vonatkozásai
- Hipertóniabetegség és keringés
- Diabetes és keringés
- Alsó végtagi obliteratív folyamatok, a vénás rendszer a kóros mikrocirkuláció és rheológia kapcsolata, kezelési lehetőségek
- Mikrokeringést javító gyógyszerek
- A mikrocirkuláció diagnosztikájában alkalmazott műszerek
- Aktuális kérdések

A jelentkezési lap és az absztrakt beküldési határidője: 2007. február 15.

Szervezők: dr. Bernát Sándor Iván. Mobil: (30) 251-6506. E-mail: bernat@rubicom.hu; dr. Pongrácz Endre. Telefon: (1) 462-5637. Mobil: (30) 954-4704. E-mail: epongacz@bm.gov.hu

Levelezési cím: Rheomed – kongresszusszervezés. 1124 Budapest, Thomán I. 16. V. fszt. 2.

A kongresszus továbbképző, pontszerző, akkreditált fórum, a kreditpontérték elbírálása folyamatban van.