

Diuretikumok a kardiológiában: adjuk vagy szedjük?

Nagy Viktor

A diuretikumok a gyógyszeres kezelés alapvető eszközei. Hatékonyan csökkentik a vérnyomást és – ahogyan azt számos hypertoniatanulmány igazolta – eközben csökkentik a cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást. Fontos összetevői a szívelégtelenség kezelésének akkor, ha már a pangás jelei is észlelhetők. A szívelégtelenség enyhe stádiumában thiazidok, súlyosabb fokozataiban kacsdiuretikumok ajánlottak. A kacsdiuretikumok és a thiazidok gyakran okoznak hypokalaemiát, ez igazoltan nem annyira jóindulatú jelenség, mint azt korábban hitték. A diuretikum indukálta hypokalaemia, úgy tűnik, aldosteronfüggő. Az aldosteronszint emelkedik a diuretikus kezelés során. Az aldosteronantagonisták egyedülállóak a diuretikumok között, mert a nátriummetabolizmusra kifejtett hatástól függetlenül javítják a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélését. A kardiológiában alkalmazott diuretikus kezelés ezért manapság a reneszánszát éli.

diuretikumok, szívelégtelenség, kezelés

**DIURETICS IN CARDIOLOGY:
PRESCRIBE OR USE?**

Diuretics are essential therapeutic tools. They effectively reduce blood pressure and have been shown in numerous hypertension clinical trials to reduce both cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. In addition, they are important components of the treatment of heart failure with apparent signs of congestion. While thiazides are recommended in mild forms, loop diuretics are used in the severe stages of congestive heart failure. Loop diuretics and thiazides often induce hypokalaemia, which has been demonstrated to be not as benign as thought before. Diuretic-induced hypokalaemia seems to be aldosterone dependent. Aldosterone levels increase during diuretic therapy. Aldosterone antagonists are unique among diuretics in that they improve survival of patients with heart failure independent of their effect on sodium metabolism. Because of this, diuretic treatment lives its renaissance in cardiology.

diuretics, congestive heart failure, treatment

dr. Nagy Viktor (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, II. Department of Internal Medicine;
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

Érkezett: 2007. január 9.

Elfogadva: 2007. január 23.

Bár higanyvegyületet vízajtóként már Paracelsus is alkalmazott, híres mondását („A mennyiség teszi a mérget.”) talán kevesen vették komolyan akkoriban, pedig ez manapság is igaz, úgy a higanya, mint a vízajtókra.

A higanyos diuretikumok klinikai alkalmazása több mint 80 évre tekint vissza, de a modern vízajtó terápia kezdete mégis az első antibiotikus hatású gyógyszer-csoport, a szulfanilamidok bevezetéséhez köthető. A szulfanilamidokkal végzett kezelés közben megfigyelték, hogy a proximalis tubulusokban gátlódik a karboanhidráz enzim, ezért közvetve csökken a Na⁺ reabszorpciója és nő a vizelet mennyisége. A karboanhidráz-bénítók azonban elég gyenge diuretikumok, el-

sősorban alkalikus pH mellett hatnak, a vérnyomást pedig alig csökkentik.

A klinikailag valóban hatékony diuretikumokat 40-50 éve használják. Indikációs területükön belül – a folyadékretenciával együtt járó állapotokban és hypertóniában – óriási a terápiás hasznuk. Időben ez az első olyan vérnyomáscsökkentő csoport, amely a tenzió túl a cardiovascularis mortalitást és morbiditást is csökkenti. Ebben az értelemben véve a hypertonia kezelésének úgynevezett régi gyógyszerei. A diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának összefoglalása után (1) az egyéb kardiológiai indikációkat ismertetem. A gyógyszer-család kiemelt szerepet tölt be a szívelégtelenség kezelésében, hiszen a mortalitást csökkentő

gyógyszerek (ACE-gátló, béta-receptor-blokkoló) alkalmazásának sorrendjét a szervezet só-víz háztartásának pillanatnyi helyzete dönti el. A diuretikus kezelés egyik érdekessége az, hogy míg más szerek dózisát többé-kevésbé a maximálisan tolerált szintig növeljük, addig a diuretikumokkal kapcsolatban megelégszünk a szükségletnek megfelelő minimálisan hatékony dózissal.

Felosztás, hatásmechanizmus

A diuretikumok heterogén gyógyszer csoport, mindenestre a nephronon fellépő közös mechanizmus – a húgyhajtás –, ha változó mértékben is, de a csoport minden tagjában érvényesül. Felosztásuk és rövid jellemzésük a következő (1. táblázat) (2):

– *Karboanhidráz-bénítők*: csak enyhe alkalosisban, a proximalis tubulusban ható gyenge diuretikumok. A klinikai gyakorlatból a ritka, alkalosissal szövődött szívelégtelenségen és a lokális szemnyomáscsökkentésen kívül kizorultak.

RÖVIDÍTÉSEK

ACE-gátló: angiotenzinkonvertáló enzim gátló.

JNC 7.: a Joint National Committee hypertóniával kapcsolatos, Egyesült Államokra vonatkozó 7. jelentése.

ESH-ESC 2003: a European Society of Hypertension és a European Society of Cardiology 2003-as közös ajánlása.

MHT 2005: a Magyar Hypertonia Társaság 2005-ös ajánlása.

– *Nagy hatású kacsdiuretikumok (etakrinsav, furosemid)*: a Henle-kacs felszálló vastag szegmentumában ható kiváló vízajtók, ám gyenge vérnyomáscsökkentők. Hazánkban jelenleg csak rövid hatástartamú készítményeket forgalmaznak. Vérnyomáscsökkentőként csupán beszűkült vesefunkció esetén ajánlott adásuk. Ha nem intermittálva – legalább egy nap szünet beiktatásával – alkalmazzák, akkor húgyhajtó hatásuk

1. TÁBLÁZAT

A diuretikumok felosztása és jellemzői

Diuretikum	A hatás helye és mechanizmusa	Hatás a vizelet elektrolitjaira	Extrarenalis hatás	Főbb melléhatások
<i>Nagy hatású diuretikum</i> Kacsdiuretikum (furosemid, etakrinsav)	a Henle-kacs felszálló vastag szegmentumában gátolja a $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2KCl}$ kotranszportert	nő: Na^+ -, Ca^{++} -, Cl^- -koncentráció	csökken a preload, akut hatásként nőhet az afterload	hypokalaemia, hyponatraemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, hyperurikaemia, hyperglykaemia, dehidráció, hypovolaemia, csontvelő-károsítás, toxikus bőrkiütések, lipidabnormalitások, ototoxicitás
<i>Enyhe diuretikum</i> Thiazid/thiazidszerű (szulfonamid-tartalmú) diuretikum (hydrochlorothiazid, chlorthalidon)	a distalis tubulus Henle-kacshoz közeli kezdeti szakaszán gátolja a Na^+/Cl^- kotranszportert	nő: Na^+ -, K^+ -, HCO^- -, Cl^- -koncentráció	csökken a preload, dóziszfüggően nő a vércukorszint és átmenetileg az LDL- és trigliceridszint	hypokalaemia, hyponatraemia, hypomagnesaemia, hypercalcaemia, hyperurikaemia, pancreatitis, toxikus bőrkiütések, impotencia, kisebb változások
Indapamid	+vasodilatator	kisebb változások		
<i>Káliumpóroló</i> Spironolacton, eplerenon	aldoszteronantagonista	nő: Na^+ -, Cl^- -, csökken: K^+ -koncentráció	antiandrogén	hyperkalaemia, gynecomastia (spironolacton)
Triamteren, amilorid	gátolja a Na^+/K^+ cserét	nő: Na^+ -, HCO^- -, Cl^- -koncentráció csökken: K^+ -koncentráció		hyperkalaemia

fokozatosan gyengül, vagyis gyakran szükséges a dózis emelése.

– *Thiazidszerű mérsékelt hatású diuretikumok (chlorthalidon, clopamid, hydrochlorothiazid, indapamid):* a distalis tubulus Henle-kacshoz közeli kezdeti szakaszán ható gyenge diuretikumok, de kiváló vérnyomáscsökkentők. Amennyiben a szérumkreatinin-szint meghaladja a 250 μmol/l-t, hatásuk gyakorlatilag megszűnik.

– *Káliumpóroló diuretikumok (amilorid, triamteren, spironolacton, eplerenon):* a distalis tubulus végső szakaszán és a gyűjtőcsatornáknak ható valódi káliumpórolók; az aldosteronantagonisták önmagukban gyenge diuretikumok és vérnyomáscsökkentők, de a káliumvesztést okozó víz-hajtókkal kombinálva az esetenként fellépő káliumhiányt kivédhetik, a vérnyomáscsökkentés mértékét pedig fokozzák.

Alkalmazási alapelvek

A diuretikumok húyhajtó hatása elvileg egyszerű: a nephron különböző szakaszainak funkcióját gátolják úgy, hogy ennek eredményeként erőteljesen megnő a vizelet mennyisége. Ebből a meglehetősen mechanisztikus magyarázattól csak egyvalami következik logikusan: szívelégtelenségben vagy májcirrhosisban a víz-hajtó kezelés lépcsőzetes bővítése egyre hosszabb nephronszakaszt bénít, s ürít ki egyre nagyobb mennyiségű retineált folyadékot. Amennyiben a szívelégtelenség már folyadékretenciával jár, akkor kezdetben, enyhe esetekben thiazidok is adhatók, később a folyamat előrehaladtával azonban mindenképpen kacsdiuretikum beállítása szükséges (3).

Mindennapos kacsdiuretikus kezelés alkalmával gyakran terápiareszisztencia figyelhető meg, amelynek számos oka lehet a diuretikum felszívódásának zavarától kezdve a tubulusba jutás zavaráig, de a háttérben leggyakrabban a hypovolaemia áll. A víz-hajtók salureticus hatásúak, hypovolaemizálnak, ez pedig aktiválja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert. Ennek egyik következménye a distalis tubulusok hypertrophiája, amely valószínűleg aldosteronhatás eredménye. Így a nephron azon szakaszán, ahol a kacsdiuretikum eleve nem hat, fokozott a nátriumreabszorpció (ez máris logikusan megmagyarázza a thiaziddal vagy az antialdoszteron hatású szerekkel való kombinációt). Megnövelhető a kiürített folyadék mennyisége, ha a víz-hajtókat – legyen az thiazid vagy kacsdiuretikum – egy-két nap szünet beiktatásával alkalmazzuk. A diuretikumreszisztencia lehetséges okait és a megoldásokat a 2. táblázat tartalmazza (2, 4).

A diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának

2. TÁBLÁZAT

A diuretikumreszisztencia lehetséges okai és megoldásuk

A diuretikumreszisztencia lehetséges okai

A diuretikum csökkent felszívódása, illetve csökkent kiválasztása a hatás helyén (tubulus lumenébe).

Kompenzációs nátriumretenció a diuretikum hatástartama után.

A distalis tubulus epithelsejtjeinek hypertrophiája és hyperplasiája.

Túl kicsi perctérfogat, alacsony vérnyomás, illetve glomerulusfiltrációs ráta, hypovolaemia.

Elektrolitzavar (hyponatraemia, hypocalcaemia).

Folyamatos és túlzottan nagy adag diuretikum.

A diuretikumreszisztencia áttörésének lehetőségei

A konyhasó és a főlegesen nagy mennyiségű folyadékbevitel korlátozása.

Az interakciót okozó gyógyszerek kihagyása (például nem szteroid gyulladásgátló).

A diuretikum dózistát a veselaesio mértékéhez kell igazítani.

A felszívódási zavar áttörése parenteralis készítményekkel.

A postdiureticus sóretenció gátlása a kacsdiuretikum tartós infúziójával.

Kacsdiuretikum kombinációja thiaziddal és antialdoszteron hatású szerrel.

Amennyiben a rezisztencia folyamatos adásra vezethető vissza, akkor egy-két nap szünet beiktatása.

magyarázata már korántsem fogalmazható meg ilyen könnyedén. A thiazidok alapvetően renalis hatásmechanizmussal, a natriuresis és a diuresis fokozásával csökkentik az intravasalis és extracelluláris folyadéktérfogatot (2). Ritkán bár, de ez a volumencsökkenés

mégsem mutatható ki mindenkiben (5). Egyes feltételezések szerint eközben mérséklődik az arteriolák falának oedemája és nátriumtartalma (6). Végül hosszabb idő elteltével csökken a teljes vascularis rezisztencia, miközben normalizálódik a verővolumen.

A thiazidkezelés okozta hypovolaemia ellenregulációs mechanizmusokat provokál (2, 7, 8):

– a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódását (vasoconstrictio, nátriumretenció) és

– a sympathoadrenerg rendszer aktiválódását (tachycardia).

Ezek azonban nem olyan erőteljesek, hogy veszélyeztetnék a vérnyomás csökkenését, mindazonáltal tálcán kínálják a kombinációs kezelést (hozáadott ACE-gátló, angiotenzin-II-receptor-blokkoló, béta-receptor-blokkoló) lehetőségét. Vérnyomáscsökkentésre a kacsdiuretikumok csak beszűkült vesefunkciók esetén alkalmasak. Az optimális víz-hajtó hatás elérésnek lehetőségeit a 3. táblázat tartalmazza (2, 4).

A nagy dózisú thiazidkezelés számos mellékhatással jár együtt, ráadásul kiderült az is, hogy a várható cardiovascularis kockázat sem csökken elegendő mértékben (9–11). Ezzel ellentétben a maximum 25 mg hydrochlorothiaziddal ekvivalens kis dózisok mellett hátérbe szorult az egyik kellemetlen mellékhatás, a káliumvesztés. Manapság például a rutinszerű káliumpótlás megalapozatlan. Mindenesetre a szérumkáliumszintet az individuális reakálás miatt a kezelés elején több

A mindennapos kacsdiuretikus kezelés alkalmával sokszor megfigyelhető terápiareszisztencia hátterében leggyakrabban hypovolaemia áll.

3. TÁBLÁZAT

A diuretikus kezelés legfontosabb szempontjai

Vérnyomáscsökkentőként continuous thiazidkezelés adandó, kacsdiuretikum pedig nem.
 A thiazidok dóziszemelése jóval inkább növeli a mellékhatások gyakoriságát, mint a vérnyomáscsökkentés nagyságát.
 Húgyhajtóként a kacsdiuretikum (csak enyhe folyadékretencióban választható thiazid) intermittáló dozírozása szükséges.
 Tünetmentes bal kamrai szisztolés funkciózavarban az ACE-gátló kezelés előbbre való, mint a diuretikum adása.
 Veseelégtelenségben a thiazidok általában nem ajánlottak, hanem kacsdiuretikumot kell adni, gyakran azonnal a normális dózis kétszeresét.
 Hypokalaemiában a diuresis növelése érdekében káliumspóroló diuretikumot kell választani káliumpótlás helyett.
 Megfelelő antialdoszteron hatás már kis dózisu spironolactonnal is elérhető.

alkalommal tesztelni kell, és káliumhiány észlelése esetén KCl (azért -klorid, mert a thiazid okozta hypokalaemia alkalosissal jár együtt), vagy még a vérnyomáscsökkenés mértékét is fokozó káliumspóroló diuretikum, illetve káliumspóroló hatású ACE-gátló/angiotenzin-II-receptor-blokkoló kombináció adása javasolható. Végül tudni kell azt is, hogy akkor lép fel a legnagyobb káliumvesztés, ha diuretikus kezelés közben nem szorítjuk meg a nátrium étrendi bevitelét. A mellékhatások csökkentésének lehetőségeit foglalja össze a 4. táblázat (2, 4).

Klinikai tapasztalatok

A diuretikummal végzett korai tanulmányokban tisztázták, hogy a vérnyomás csökkenése következtében megelőzhető a kezeletlen hypertonia legsúlyosabb szövödményei, a stroke, a szívinfarktusz és a szívelégtelenség kialakulása. 1986-ban *MacMahon* és munkacsoportja publikálta az első olyan metaanalízist, amelyben a vérnyomáscsökkentő kezelések hasznos-

ságát elemezték (12). Kiderült, hogy csupán néhány higanymilliméteres (5-6 Hgmm-nyi!) diasztolés vérnyomáscsökkentés 35-40%-kal mérsékelte a stroke-incidenciát, ez végül is megfelelt a várakozásoknak. Az epidemiológiai előrejelzések azonban a coronariabetegség kockázatának 20-25%-os csökkenését sugallták, de az eredmény jócskán elmaradt a várakozástól, mindössze 8-14% lett. Felmerült annak gyanúja, hogy a szerényebb teljesítmény hátterében valamilyen, a diuretikumokra visszavezethető metabolikus mellékhatás állna. Bár ezt az elképzelést az adatok újabb elemzése nem igazolta, azóta jóval kisebb dózisokat alkalmaznak.

Tíz évvel később megismételték az akkor rendelkezésre álló vizsgálatok metaanalízisét, külön elemezve a béta-receptor-blokkolókat, a nagy és kis dózisu diuretikumokat, valamint az erélyes és a szokásos vérnyomáscsökkentő kezelés (HDFP tanulmány) hatását a cardiovascularis eseményekre (13). Összesen 24 294 beteg részesült aktív kezelésben, 23 926 beteg szerepelt kontrollként. A béta-receptor-blokkoló kezelés hatékonyan előzte meg a szélütést és a pangásos szívelégtelenséget. Akik első lépésként nagy dózisu diuretikus kezelést kaptak, szintén jól jártak, hiszen körükben csökkent a stroke és a szívelégtelenség rizikója. A kis dózisu diuretikum azonban nemcsak a stroke és szívelégtelenség kockázatát csökkentette szignifikáns mértékben, hanem a coronariabetegségét és a teljes mortalitását is!

Egy metaanalízisben 42 tanulmány – diuretikummal, ACE-gátlóval, kalciumcsatorna-gátlóval, béta-receptor-blokkolóval, alfa-receptor-blokkolóval, angiotenzin-II-receptor-gátlóval és placeboval kezelt – közel 200 000 betegének sorsát vizsgálták a cardiovascularis kimenetel szempontjából. Ebből mintegy 17 000 beteg

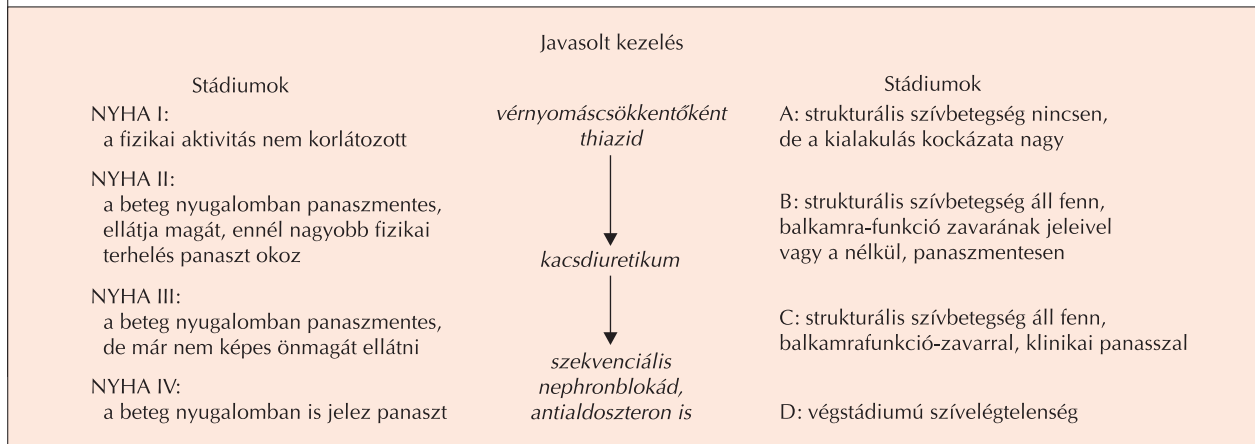
4. TÁBLÁZAT

A diuretikumok mellékhatásainak minimalizálása

Az individuális kezelésre alkalmas legkisebb lehetséges dózis.
 A hypokalaemia lehetősége csökkenthető ACE-gátló, angiotenzin-II-receptor-blokkoló, béta-receptor-blokkoló vagy káliumspóroló diuretikum hozzáadásával.
 Kacsdiuretikum aminoglikoziddal való együttes alkalmazása növeli az ototoxicitás kockázatát, ezért általában kerülendő.
 A csökkentett konyhasóbevitel (<2,4 mg/nap) és folyadékmegszorítás (<1,5 l/nap) mellett szívelégtelenségben elkerülhető a fölöslegesen nagy dózis adása.
 A nem szteroid gyulladáscsökkentők tompítják a diuretikumok és az ACE-gátlók hatását, ezért kerülendő az együttes adásuk.
 Theophyllinszármazékokkal együtt adva fokozódik a hyperurikaemia esélye.
 Idős betegeknek különösen ajánlott a dóziscsökkentés, vagy az eleve kevés mellékhatást okozó indapamid.
 Alacsony vérnyomással társuló szívelégtelenség kezelése célszerűbb kacsdiuretikum-infúzióval, mint intravénásbólussal.
 Hypertonia kezelésére inkább ajánlott a közepes hatású diuretikum (például a 12-18 órás hatástartamú hydrochlorothiazid), mert a tartós hatású gyógyszerek (például chlorthalidon) nagyobb káliumvesztést okoznak. A nagyobb dózisu káliumpótlás csökkenti a laxánsok hatását.

1. ÁBRA

A szívelégtelenség különböző súlyosságú stádiumaiban alkalmazható diuretikus kezelés felépítése (New York Heart Association: NYHA)



hat randomizált placebo-kontrollos tanulmányában a kis dózisú diuretikus kezelés (kezdő dózis 12,5–25 mg/nap hydrochlorothiazid, chlortalidon vagy ezzel ekvivalens antihipertenzív hatású diuretikum) minden vizsgált végpontban kedvezőbb kimenetelt biztosított a placebónál, ezért a többi szert – amelyek többségével placebo-kontrollos vizsgálat már nem is lehetett – a legmeggyőzőbben igazolt cardio- és cerebroprotektív hatású, kis dózisú diuretikus kezeléshez viszonyították. Kiderült, hogy a kis dózisú diuretikum alkalmazásához képest, bármely egyéb kezelés egyik vagy másik végpontban kedvezőtlenebb, egyenértékűnek csupán az angiotenzin-II-receptor-blokkoló bizonyult (14).

Alkalmazás szívelégtelenségben

A szívelégtelenség által okozott funkcionális korlátozottság két egymást tulajdonképpen kiegészítő stádiumbeosztással írható le. A közismert New York Heart Association (NYHA) I–IV. osztály mellett 2001 óta használatos az új ACC/AHA stádiumbesorolás (1. ábra) (15). A funkcionális stádiumok ismeretében határozható meg a diuretikus kezelés indikációja. Szívelégtelenségben a kezelés lépcsőzetes felépítése szükséges, ennek az alapját az ACE-gátlók alkalmazása képezi. Ha nincs folyadékretenció, akkor a béta-receptor-blokkoló monoterápia is az ACE-gátlókéval egyező életkilátásokat biztosít, bár a folyamat előrehaladtával párhuzamosan úgyis a két szer kombinációjára kerül sor. A diuretikumok alkalmazásának abszolút indikációja az oedema megjelenése (NYHA II stádium vagy C és D stádium), vagyis a beteg ekkor már vagy kap ACE-gátlót és a béta-receptor-blokkoló alkalmazhatóságának érdekében kell a diuretikumot is bevezetni, vagy pedig már eleve gyógyszer-kombinációt szed (ACE-gátlót és béta-receptor-blokkolót), de az alapbetegség progresszióját folyadékretenció jelzi. A diuretikumok megszüntetik a beteg panaszait és tüneteit, csökkentik a dyspnoét, hatásukra az oedema kiürül, nő a terhelhetőség (3). Több kisebb, rövid ideig tartó,

randomizált, placeboval kontrollált tanulmány meta-analíziséből kiderült, hogy a diuretikus kezelés csökkenti a mortalitást (három tanulmány, 202 résztvevő, OR=0,24; CI=0,07–0,83; p<0,02) és a szívelégtelenség progresszióját (két tanulmány, 169 résztvevő, OR=0,07; 95% CI=0,01–0,52; p=0,01). E vizsgálatok azonban csupán addig tartottak, amíg a béta-receptor-blokkolók bevezetésére nem került sor és a hosszú távú biztonság tanulmányozására nincs sok esély (16).

Miközben a káliumspóroló szerek kiválóan ellensúlyozzák a kacsdidiuretikumok káliumot ürítő hatását, szívelégtelenségben elsősorban kedvező endokrin hatásuk miatt alkalmazzák az aldoszteronantagonistákat. Arról van szó, hogy a szívelégtelenség patofiziológiai folyamatában aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer. Az aldoszteronszaporulat nátriumretenciót okoz, ezért nő a vízreabszorpció, a keringő térfogat, a szív előterhelése, súlyosbodik a szívelégtelenség. NYHA IV. stádiumban ACE-gátló és diuretikum standard kezelés mellé adott spironolacton (a betegek egy része béta-receptor-blokkolót és digitáliszt is kapott) mintegy 30%-kal csökkentette az összhalálozást, 35%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizációt és javította a betegek funkcionális besorolását. Az alkalmazott átlagos dózis nem volt nagy, 26 mg/nap (17). Balkamrai szisztolés funkciózavarral, szívelégtelenséggel vagy diabetes mellitussal járó akut szívinfarktuszban az eplerenon szignifikáns mértékben csökkentette az összhalálozást, a korai hirtelen halált és a hospitalizációt (18). Az aldoszteronantagonistákkal kapcsolatosan természetesen külön ki kell emelni a kontraindikációkat, elsősorban a hyperkalaemiát (szérumkáliumszint >5 mmol/l) és a besűkült vesefunkciót (szérumkreatinin-szint >220 µmol/l férfiakban, >170 µmol/l nőkben), hiszen sosem felejtendő el az, hogy a beteg már eleve kap ACE-gátlót.

Mindig a legkisebb hatékony dózis, valamint a gyógyszer-kombinációk alkalmazására kell törekedni, hiszen csak így minimalizálhatók a mellékhatások.

5. TÁBLÁZAT

A diuretikumok dozírozása és hatástartamuk

Diuretikum	Dózis hypertóniában	Hatástartam (óra)
<i>Thiazid/thiazidszerű, szívelégtelenségben csak kiegészítésre</i>		
Chlorthalidon	1×12,5–25 mg	48–72
Clopamid	1-2×2,5–10 mg	felezési idő: 8–12 óra
Hydrochlorthiazid	1×6,25–25 mg	6–12
Indapamid	1×1,25–2,5 mg	16–36
<i>Kacsiuretikum (hypertóniában csak >250 µmol/l szérumkreatininszint esetén)</i>		
Furosemid	1-2×10–80 mg, szívelégtelenségben maximum 2000 mg/nap összdózis	4–5
Etakrinsav, furosemidallergia esetén vagy kiegészítésként	1-2×25–100 mg, szívelégtelenségben maximum 200 mg/nap összdózis	6–8
<i>Káliumpóroló</i>		
Spironolacton	1×12,5–50 mg (szívelégtelenség) 25–100 mg (hypertónia)	72–120
Eplerenon	1×25 mg, majd négy hét múlva 50 mg szívelégtelenségben (25–400 mg napi egy vagy két részletben hatékony vérnyomáscsökkentő, de erre nincs hazai törzskönyvezése)	felezési idő: 4–6 óra
Amilorid	1×2,5–20 mg	6–24
Triamteren	1-2×25–200 mg	8–12

A szérumelektrolitok és a vesefunkció a kezelés elején három-öt naponta, később egy-, majd háromhavonta ellenőrizendők (2–4). Nem javasolt aldosteronantagonista adása a várható mellékhatások miatt abban az esetben, ha a beteg nem kap kacsiuretikumot. Ez a kombinációs kezelés sajnos nagyfokban elősegíti a hypotonia fellépését.

Szívelégtelenségben a diuretikumok alkalmazhatóságát korlátozza a kardiológiai szempontból súlyos prognózist jelző túlzott hypotonia, hypovolaemia, hypokalaemia és az azotaemia. Ez a tünetegyüttes ugyanis szimpatikus tónusfokozódással jár együtt, megnövelve a hyperdynam ritmuszavarok kialakulásának esélyét.

A szívelégtelenség kialakulásának prevenciója a kockázati tényezők, ezen belül a hypertónia, a diabetes mellitus és az atherosclerosis megfelelő kezelésével érhető el. A felsoroltak közül hypertóniában alkalmazunk diuretikumokat. A SHEP vizsgálatban például a diuretikumalapú kezelés a legidősebb korcsoportban különösen hatékonyan védte ki a kórházban kezelt halálos vagy nem halálos szívelégtelenséget (19). Gyakran túlzottan hangsúlyozzák azt, hogy az Egyesült Államokban azért sikeres a diuretikumokkal végzett vérnyomáscsökkentő kezelés, mert a tanulmányokba

sok afroamerikait vonnak be. A zömmel európai résztvevőkkel szervezett INSIGHT tanulmányban 30 mg nifedipin GITS (3157 beteg) cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra kifejtett hatását hasonlították össze a 25 mg hydrochlorthiazid+2,5 mg amilorid tartalmú kombinációval (3164 beteg). Azonos vérnyomáscsökkenés mellett az elsődleges kombinált végpontban (mortalitás+szelütés+szívinfarktus+szívelégtelenség) nem mutatkozott különbség, de az egyes összetevők elemzésekor kiderült, hogy a diuretikumcsoportban ritkább volt a halálos szívinfarktus és a nem halálos szívelégtelenség előfordulása. Mellékhatások tekintetében azonban kétségtelen, hogy a diuretikumot a betegek kevésbé tolerálták, mint a kalciumcsatorna-gátlót (20).

Célszervkárosodások mérséklése

A tartós hypertónia károsítja az úgynevezett célszervek (szív, agy, vese, szem stb.) működését. Számos vérnyomáscsökkentő e célszervkárosodások fellépésének kockázatát csökkenti, sőt, regressziót, alkalmanként pedig valódi reparációt hoz létre. A JNC 7, az ESH-ESC 2003 és az MHT 2005 ajánlások szerint a kontraindikációk betartása mellett a thiazid tí-

pusú diuretikumok elsőként ajánlott vérnyomáscsökkentő szerek (9–11):

- bármely hypertóniásnak, de különösen időseknek, a fekete rasszba tartozóknak;
- szívelégtelenség, diabetes mellitus, izolált szisztolés hypertónia egyidejű fennállásakor;
- ha nagy a cardiovascularis kockázat;
- ACE-gátlóval kombinálva szekunder stroke-prevencióra;
- általában a kombinációs kezelés egyik összetevőjeként;
- a balkamra-hypertrophia, valamint 2-es típusú diabetes mellitusban a microalbuminuria csökkentésére indapamid.

Bár a vérnyomás csökkenése gyakran önmagában elegendő a célszervkárosodások regressziójához, két tanulmányban (LIVE, NESTOR) mégis azt találták, hogy az indapamid az enalaprilnál erőteljesebben és szignifikáns mértékben ($p < 0,001$) csökkentette a balkamra-hypertrophiát (21), illetve 2-es típusú diabetes mellitus okozta nephropathiában vele megegyező, a kiinduláshoz képest szignifikáns mértékben ($p < 0,05$) a microalbuminuriát (22). Két tanulmányban (PATS, PROGRESS) az indapamid önmagában vagy az

ACE-gátló perindoprilhoz hozzáadva csökkentette a szélütés kockázatát (23, 24). Az eredmény azért figyelemre méltó, mert mindkét tanulmányba nagyszámban válogattak be normális vérnyomású beteget is. Az indapamid amúgy nem a megszokott indolgyűrűt tartalmazza, és a feltételezések szerint erre az eltérő szerkezetre vezethető vissza – unikumként – több extrarenalis hatása, amelyek részben fokozzák a vérnyomáscsökkentést, részben pedig igazolni látszóan antiremodelláló hatásúak (25).

Egyéb alkalmazási területek

Diuretikum alkalmazása a fent tárgyalt kórállapotokon kívül a következő esetekben jön szóba:

– Vascularisan dekompenzált májcirrhosisban antialdoszteron hatású szer kombinációja kacsdiuretikummal vagy thiaziddal, vagy mindkettővel.

– Diuresisindukció kacsdiuretikummal akut vagy krónikus veseelégtelenségben.

– Hypernatraemia, amennyiben zárható az extrém folyadékvesztés.

– Súlyos hypercalcaemia sürgősségi ellátására intavénás kacsdiuretikum.

– Idiopathiás hypercalciuria esetén thiazid. (A kacsdiuretikumokkal ellentétben a thiazidok fokozzák a kalciumreabszorpciót!)

– Nephrogen diabetes insipidusban a thiazidok csökkentik a szabad víz clearance-ét.

Diuretikus hatású gyógyszerek

A diuretikumok dozírozását és a hatástartamukat a 5. táblázat (2, 3, 9–11), a forgalomban lévő gyógyszereket a 6. táblázat foglalja össze. Vérnyomáscsökkentésre elsősorban a thiazidok és származékaik, erőteljes húgyhajtásra a kacsdiuretikumok alkalmasak. Nem hangoztatható elégszer, hogy mindig a legkisebb hatékony dózis, valamint a gyógyszer-kombinációk alkalmazására

6. TÁBLÁZAT

Magyarországon törzskönyvezett diuretikumkészítmények

Hydrochlorothiazid	Hypothiazid 25, 100 mg tabletta
Cloпамid	Brinaldix 10, 20 mg tabletta
Chlorthalidon	Hygroton 25, 50 mg tabletta
Indapamid	Apadex 1,5 mg retard filmtabletta Indapamid-Chinoin 2,5 mg filmtabletta Pretanix 1,5 mg retard filmtabletta Rawel SR 1,5 mg retard filmtabletta
Furosemid	Furon 20 mg injekció Furon 250 mg koncentrátum infúzióhoz Furon 40 mg tabletta Furosemid 20 mg injekció Furosemid 40 mg tabletta Furosemid-AL 500 mg tabletta Furosemid Pharmavit 40 mg tabletta Furosemid-Ratiopharm 40 mg tabletta Huma-Semide 40, 80 mg tabletta
Etakrinsav	Uregyt 50 mg tabletta
Spirolacton	Huma-Spiroton 25, 100 mg tabletta Spirolone 25 mg filmtabletta Spiron 50, 100 mg tabletta Verospiron 50, 100 mg kapszula Verospiron 25 mg tabletta
Amilorid+hydrochlorothiazid	Amilorid Comp Pharmavit tabletta (5+50 mg) Amilozid-B tabletta (5+50 mg) CO-Amilozid tabletta (5+50 mg)
Triamteren+hydrochlorothiazid	Triamteren/HCT-AL filmtabletta (50+25 mg)

Forrás: www.ogyi.hu, www.pharmindex.hu

kell törekedni, hiszen csak így minimalizálhatók a mellékhatások.

Összegzés

A diuretikumok a vérnyomáscsökkentő terápia elsősorban szereik, ám nem nélkülözhetők számos kardiológiai kórkép, elsősorban a szívelégtelenség kezelésében sem. Hatékonyságuk kiváló, a hypertonia okozta cardiovascularis morbiditást és mortalitást erőteljesen csökkentik, és kisebb betegszámú tanulmányok eredménye hasonló hatékonyságot vetett fel szívelégtelenségben is. Bár monoterápiaként is hatékonyak, a két fő indikációs területük (hypertonia és szívelégtelenség) általánosságban kombinációs kezelést igényel, erre pedig a diuretikumok különösen alkalmasak.

IRODALOM

- Csikó B. A diuretikumok helye a hypertonia kezelésében napjainkban. *LAM* 2007;17(1):13-8.
- Kecskeméti V. Diuretikumok (húgyhajtók). In: Füst Zs (ed.). *Farmakológia. Budapest: Medicina; 2001. p. 571-87.*
- Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, et al. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Klinikai irányelvek kézikönyve. Kardiológiai útmutató 2006;III:65-106.*
- Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular diseases: (1) heart failure. *Postgrad Med J* 2004;80:201-5.
- Vardan S, Dunsy MH, Hill NE, Mehrotra KG, Mookherjee S, Smulyan H, et al. Effect of one year of thiazide therapy on plasma volume, renin, aldosterone, lipids and urinary metanephrines in systolic hypertension of elderly patients. *Am J Cardiol* 1987; 60:388-90.
- Abrahams Z, Tan LL, Pang MY, Abrahams B, Tan MM, Wright JM. Demonstration of an in vitro direct vascular relaxant effect of diuretics in the presence of plasma. *J Hypertens* 1996;14:388-91.
- Lohmoller G, Lohmoller R, Pfeffer MA, Pfeffer JM, Frohlich ED.

- Mechanism of immediate hemodynamic effects of chlorothiazide. *Am Heart J* 1975;89:487-92.
8. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. *Circulation* 1970;41:709-17.
 9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 10. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
 11. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása: A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei. *Hypert Nephrol* 2005;9(S5): 185-256.
 12. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986;29(Suppl1):99-118.
 13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used at first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
 14. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
 15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
 16. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD003838.
 17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 18. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 19. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-6.
 20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
 21. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, 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;18:1465-75.
 22. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22.
 23. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-17.
 24. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
 25. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006; 66(2):257-71.



HÍR

SEMMELWEIS GENOMIKAI HÁLÓZAT

2007. tavaszi program

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Elméleti Tömb, Tanácsterem, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

2007. február 21. 15.00–17.00

Igaz Péter: A mellékvese daganatainak genomikája

2007. április 11. 15.00–17.00

Vicssek Tamás: Biológiai és szociális megahálózatok belső szerkezete és evolúciója

2007. május 2. 15.00–17.00

Nagy Károly: Múmiagenomika – HIV-koreceptor-génpolimorfizmus a 18. századi váci múmiákban

2007. május 23. 15.00–17.00

Barta Endre: Összehasonlító genomikai módszerek a génkifejeződés szabályozásának vizsgálatában