

A vérnyomáscsökkentés új fejezete: a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítése

Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

Az elmúlt négy-öt évben számos, bizonyítékokon alapuló, nemzeti és nemzetközi irányelv jelent meg az artériás hipertónia kezeléséről. Az ajánlások többnyire egybehangzóak, de bizonyos vonatkozásokban eltérő véleményekkel is találkozunk. Az egyszerűsített vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés, mint például a különféle egytablettás (fix) kombináció, javítja a gyógyszeres kezeléshez való ragaszkodást, és felgyorsítja a vérnyomás céltartományba kerülését. Az egy tablettából álló gyógyszer-kombináció a vérnyomáscsökkentő kezelés első lépéseként diuretikumokat is tartalmazhat. Mivel klinikailag jelentős különbségek vannak a vízhajtók hatékonysági és biztonságossági profiljában, több irányelv is különbséget tesz a tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok között. A tanulmányok azt sugallják, hogy a tiazidszerű diuretikumok erősebben csökkentik a vérnyomást és nagyobb kardiovaszkuláris védelmet biztosítanak, mint a tiazid diuretikumok.

Kulcsszavak: hipertónia, kezelés, tiazid típusú diuretikum, tiazidszerű diuretikum, hydrochlorothiazid, indapamid

A new chapter in blood pressure reduction: a distinction between thiazide-type and thiazide-like diuretics

In the last four-five years, several evidence-based, national, and international guidelines on the management of arterial hypertension have been published, mostly with concordant recommendations, but in some aspects with discordant opinions. Simplified antihypertensive drug treatment such as single-pill combinations enhances the adherence to medication and speeds up the process of getting into the blood pressure target range, a goal not so far adequately respected. The single-pill combination therapy may contain diuretics as part of the first step of antihypertensive therapy. Because there are clinically significant differences in the efficacy and safety profile of diuretics, several guidelines differentiate between thiazide-type and thiazide-like diuretics. Studies suggest that thiazide-like diuretics reduce blood pressure more strongly, and provide greater cardiovascular protection than thiazide-type diuretics.

Keywords: high blood pressure, treatment, thiazide-type diureticum, thiazide-like diureticum, hydrochlorothiazide, indapamide

Az Európai Hypertonia Társaság 2018-ban megjelent ajánlása (ESH 2018) – szakítva a korábbi hagyományokkal – a magasvérnyomás-betegség kezelését új alapokra helyezte. A számos új javaslat között nagyon fontos az ún. „első gyógyszerkombináció-választás” (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátló [RA-AS-gátló] + kalciumcsatorna-blokkoló [CCB] vagy di-

uretikum), amely nyugdíjba helyezte az „első gyógyszerválasztás” eddig általánosan elfogadott elvét (1). A választási lehetőségeken belül a diuretikum lehet tiazid típusú, vagy tiazidszerű, arról azonban vita folyik, hogy közülük kell-e valamelyik csoportot előnyben részesíteni. Jelen dolgozatban célom e vita értékelése.

A diuretikumok többi csoportját (kacsdiauretikum, mineralokortikoid-receptor-antagonista, egyéb káliumpóroló diuretikum) csak speciális esetekben adjuk vérnyomáscsökkentőként, annál nagyobb szerepük van egyéb állapotokban, pl. csökkent szisztolés funkcióval járó szívelégtelenségben, krónikus vesebetegségben, vagy egyes endokrin kórképekben. Magyarországon e csoportokon kívül érdemben csak a hydrochlorothiazidot (tiazid típus) és az indapamidot (tiazidszerű) forgalmazzák. Elyenysző számú beteg szedi a clopamidot és az atenolol + chlorthalidon kombinációs készítményt. A klinikailag valóban hatékony diuretikumokat 60-70 éve használják. Indikációs területükön belül – a folyadékretenciával együtt járó állapotokban és a hipertóniában – terápiás hasznuk óriási. Időben ez az első olyan vérnyomáscsökkentő csoport, amelyről kimutatták, hogy a tenzió túlmenően csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást is. Ebben az értelemben véve a hipertónia kezelésének ún. „régji” gyógyszerosztálya (1). Információgazdag, rohanó világunkban még a szakemberek sem ismerik 1-1 gyógyszer kémiai szerkezetének, hatásmechanizmusának és farmakokinetikájának minden apró részletét, a következő három fejezetben ezért a klinikai szempontból fontos részleteket mutatom be.

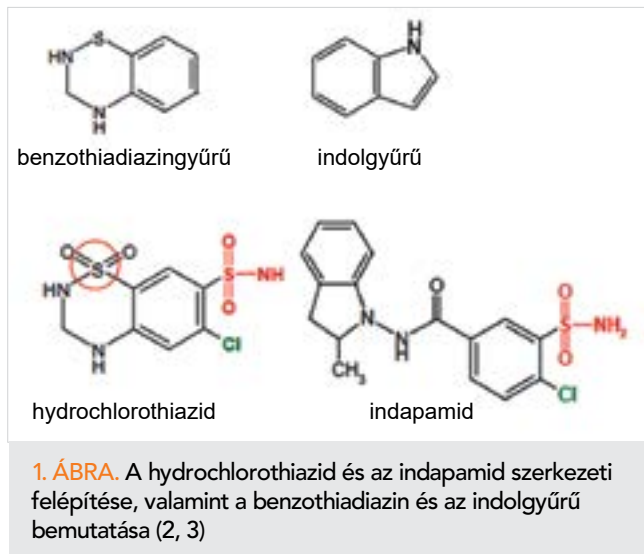
Különbségek a kémiai szerkezetben

A hydrochlorothiazid (HCTZ) és az indapamid szintézisére egyaránt tudatos gyógyszerfejlesztés következményeként került sor. A szulfonamidok alkalmazása során ugyanis nemcsak erős antibakteriális tulajdonságukra derült fény, hanem enyhe vízhajtó hatásukat is megfigyelték, amely végül kiterjedt kutatást generált. Ennek során az antibiotikus hatás háttérbe, a vízhajtás pedig előtérbe került. Az 1950-es évek második felében fedezték fel a HCTZ-t, majd az 1970-es évek közepén az indapamidot (2, 3). A két molekula szerkezetében különbözik egymástól, ez a tiazidcsoporton belül a differenciálás alapja. A tiazid típusú vegyületektől eltérően az indapamid egyetlen kénatomot és tiazid (benzothiadiazin) -gyűrű helyett indolgyűrűt tartalmaz, ahogyan ezt az 1. ábra bemutatja. Az indapamid tehát kémiai szerkezet szerint nem tiazid, de hatásmechanizmusában valóban fellelhetők arra utaló elemek. Feltételezések szerint szerkezeti eltérésekre vezethető vissza:

- a hatás eltérő helye a nephronban (2. ábra),
- az indapamid erőteljes lipidoldékonysága és kiegészítő vazodilatator hatása.

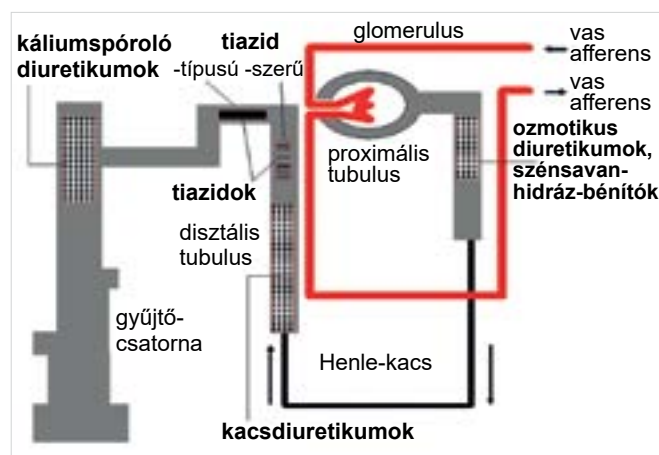
Különbségek a hatásmechanizmusban

A tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok a disztális tubulus Henle-kacshoz közeli kezdeti szakaszán hatnak (ahol a filtrált Na csupán 3-5%-a ürül), gátolják a Na^+/Cl^- symportert, ezért a nátrium és klór kiválasztá-



1. ÁBRA. A hydrochlorothiazid és az indapamid szerkezeti felépítése, valamint a benzothiadiazin és az indolgyűrű bemutatása (2, 3)

sa közel azonos mértékben fokozódik, ez pedig indirekt úton megnöveli a víz kiválasztását. A diuretikus hatás csökkenti az extracelluláris- és plazmavolumen, amely viszont megnöveli a plazma reninaktivitását és növeli az aldoszteron elválasztását. Így végül megemelkedik a vizelettel történő kálium- és bikarbonát kiválasztás és csökken a szérum káliumszintje. Mindkét molekula tartalmaz szulfonamid-csoportot, emiatt igen gyenge karboanhidráz-bénítő hatásuk is felismerhető, jelentős mértékű vizelet pH-változás (acidózis) nélkül. Kis mértékben megnő a magnézium kiválasztás, viszont fokozódik a kalciumreabszorpció. A vesefunkcióra illesztve a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok akkor javasoltak, ha a $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, azonban akkor, ha a $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ akkor kacsdiauretikumok, vagy kacs- + tiazid/tiazidszerű vízhajtók kombinációi ajánlottak (a szérumelektrolit-szintek gondos ellenőrzése mellett). Meg kell jegyezni azt is, hogy $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ GFR-szint alatt a chlorthalidon, metolazon és indapamid hatékonysága részben megmaradhat (4). A vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusuk teljes mértékben nem ismert. Kezdetben a só- és vízűrtítés



2. ÁBRA. A diuretikumok hatásának helye a nephronban (2, 3)

következtében csökken a szervezet nátriumtartalma, a testsúly, a plazmavolumen és a perctérfogat, viszont a teljes perifériás rezisztencia rövid ideig kissé megnő. Krónikus kezelés során a negatív nátriumegyensúly fennmarad, de a testsúly és a perctérfogat visszatér a kiindulási szintre. A kezdeti enyhe növekedés után fokozatosan csökken a teljes perifériás vaszkuláris rezisztencia és ez a kezelés során mindvégig fennmarad. A vérnyomáscsökkenés kezdetben tehát valószínűleg a sóvesztésből eredő hemodinamikai változásokra, a plazmavolumen-csökkenésre vezethető vissza, később ez kiegészül a vaszkuláris simaizomsejtekből történő progresszív nátriummobilizációból és az ezt követő intracelluláris kalciumszint-csökkenésből eredő vaszkuláris rezisztencia csökkenéssel (5, 6).

Az indapamid szerkezeti képletében fellelhető indolgyűrű igen nagy lipidoldékonyságot biztosít, ezért kiválóan akkumulálódik a vaszkuláris simaizomzatban, ott pedig egyebek mellett csökkenti a kalcium és a nátrium intracelluláris irányú ionáramlását, csökkenti a szimpatikus ingerlésre adott vazokonstriktor választ, fokozza a prosztaciklin szintézisét, korlátozza a szabad gyökök és az endotheliumfüggő érszűkítő anyagok termelődését, végső soron tehát vazodilatátor hatású. Éppen a HCTZ-től eltérő szerkezet eltérő hatékonyságú lehet a vaszkuláris ioncsatornákra, és a sejtfal enzimszisztémáira (pl. káliumcsatornák, karboanhidráz-izoenzimek) (7–9). Az indapamid maximális nátriuretikus hatása már a káliuretikus dózis elérése előtt kialakul, ezért könnyen megmagyarázható az a klinikai megfigyelés, miszerint a viszonylag kis dózis mellett már megfelelő a nátriurézis, de a hypokalaemia kockázata még elhanyagolható (10).

A hatásmechanizmust összefoglalva mondhatjuk, hogy a tiazidok vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusa kezdetben a hipertónia nem gyógyszeres kezeléséből ismert sómegszorításhoz hasonlítható és később az egyes molekulák szerkezeti sajátosságainak megfelelően különböző mértékű vazodilatáció és antioxidáns hatás jelenik meg.

Különbségek a farmakokinetikában

A HCTZ a duodenumból és a jejunum kezdeti szakaszából szívódik fel. Biohasznosulása 60-70%. 25, 50 és 100 mg egyszeri bevétel után a maximális plazmakoncentráció a bevett dózis függvénye volt, de az ehhez szükséges idő nem tért el szignifikáns mértékben egymástól (sorrendben: 2,4-2,1-2,3 h). Az 50 mg felezési ideje egészségesekben 8-10 óra. Gyakorlatilag változatlan formában ürül a vizelettel. Beszűkült vesefunkció esetén a felezési idő megnyúlik, pl. ha a kreatininclearance 60 ml/perc, akkor 11,5 óra, ha 19 ml/perc, akkor pedig 21 óra (11).

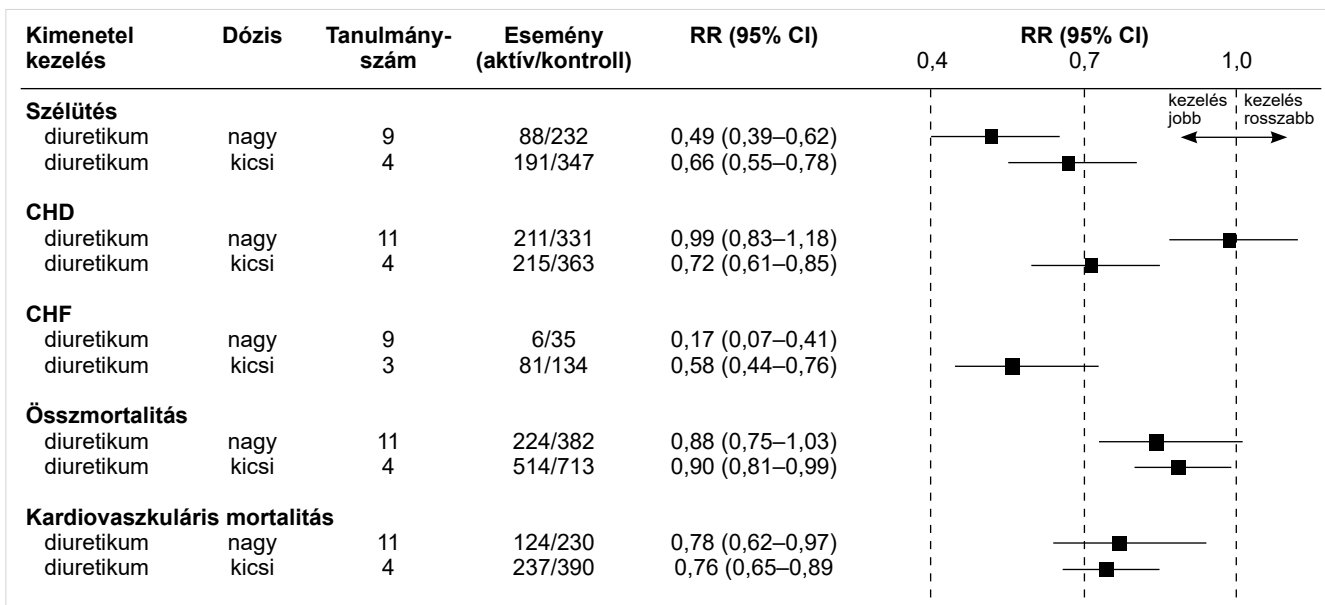
Az indapamidnak eleinte a 2,5 mg-os formulációját forgalmazták, amely a gyors felszívódás (IR) követ-

kezében mintegy 50 perc alatt elérte a maximális plazmakoncentrációját, majd lassan metabolizálódva, felezési ideje 18 órára volt tehető (12). A bevitt mennyiség 8%-a ürül csupán változatlan formában a vizelettel, ezért 36 ml/perc kreatininclearance felett nincs különbség az egészséges és a vesebeteg szérumában mérhető indapamid szintje között (13). Klinikai szempontból ez azt jelenti, hogy csak előrehaladott veseelégtelenségben kell csökkenteni a bevitt dózist. Hazánkban monoterápiaként csak az 1,5 mg-os dózisu, hidrofil (metilhidroxipropilcellulóz) mátrixba burkolt elhúzódo felszívódású (SR) változat került forgalomba. Az elhúzódo felszívódás elkerülhetővé tette az IR-készítmény egyszeri, és ismétlődő beadása után is megfigyelt túl nagy maximális plazmakoncentrációt, amelyet az SR-készítmény felére csökkentett, és eközben a kisebb dózis mégis azonos vérnyomáscsökkentő hatékonyságot biztosított. Az SR indapamid maximális plazmakoncentrációját 10-12 óra alatt éri el, felezési ideje pedig 2 órával növekszik meg (kb. 20 óra), a plazmakoncentráció ingadozása pedig az IR-készítmény negyede lett. Ennek klinikai szempontból az a jelentősége, hogy megszűnt a feleslegesen nagy vérnyomás-variabilitás, a szervezet ellenregulációja, és kevesebb lett a mellékhatás. A biohasznosulást az étkezés csupán kismértékben befolyásolja, a plazmában a fehérjékhez való kötődés minimális, ezért a gyógyszer-interakciók esélye csekély (12).

Különbségek a rendelői vérnyomáscsökkentő hatásban és az anyagcsere-paraméterek változásaiban

Egy korai metaanalízisben azt találták, hogy a kis dózisu diuretikus kezelés (12,5-25 mg/nap HCTZ, vagy chlorthalidon) csökkenti a kardiovaszkuláris események, és -mortalitás, valamint az öszsmortalitás kockázatát, de ha nagy dózisu diuretikumot adtak (HCTZ, vagy chlorthalidon ≥ 50 mg/nap), elmaradt a koszorúér-események, és az öszsmortalitás kockázatának csökkenése. Részletek a 3. ábrában találhatóak. Bár ezt a kutatást még 1997-ben végezték, amikor hiányosak voltak az ismereteink az ACE-gátlók és CCB-k hatásáról, mégis arra irányította a figyelmet, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés során a tiazidok legkisebb hatékony dózisát érdemes választani és nem a tolerálható legnagyobb adagot (14).

17 évvel később, 2014-ben egy Cochrane-analízis tisztázta a dózis-hatás összefüggést. A kutatásba 3-12 héttig tartó, kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek, amelyekben a fix dózisu tiazid (többek között HCTZ és indapamid) monoterápiát placebóval hasonlították össze, primer hipertóniában szenvedő felnőtt betegekben. A 11 282 résztvevő átlagéletkora 55 év, a kiindulási vérnyomása 158/99 Hgmm volt. A HCTZ napi dózisa 3-100 mg, az indapamidé pedig 1-5 mg kö-

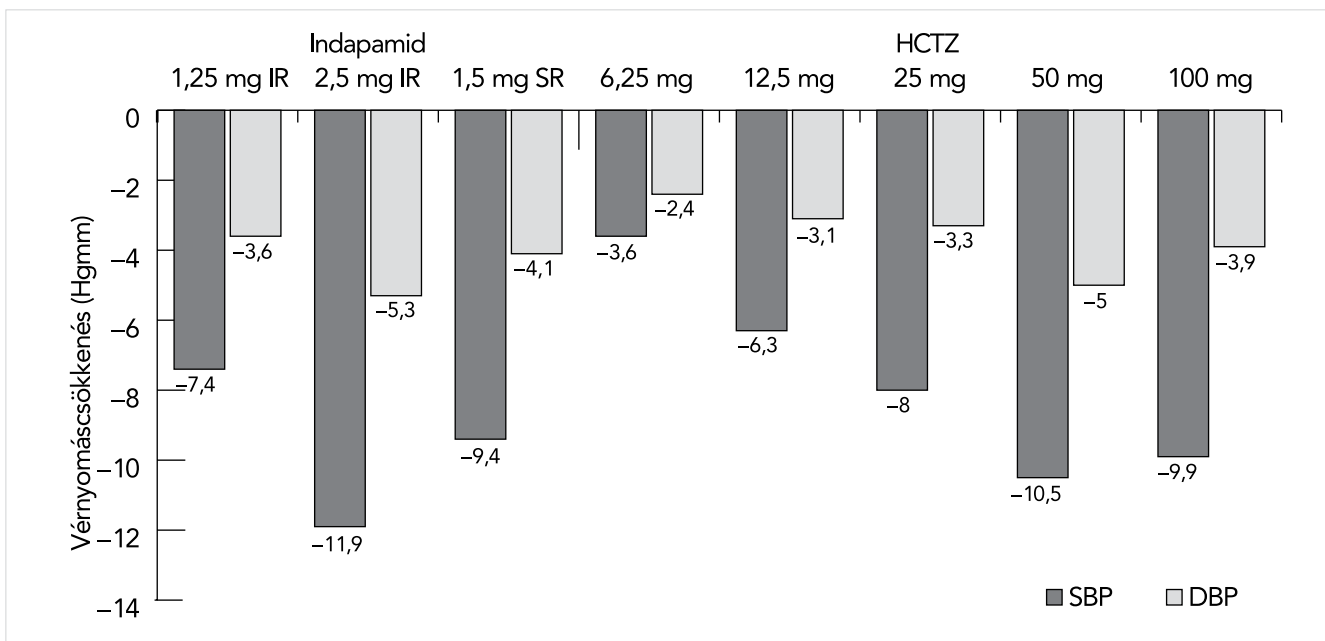


3. ÁBRA. A diuretikumokkal végzett randomizált, placebo-kontrollos vérnyomáscsökkentő klinikai vizsgálatok hatékonyságának metaanalízise (CHD: koszorúér-betegség, CHF: szívelégtelenség CI: konfidenciaintervallum, az ábrában nem lehetett feltüntetni a nagy dózisú diuretikus kezelés szívelégtelenségre gyakorolt kedvező hatását) (14. eredményei alapján, módosítva)

zött változott. A 4. ábra azt mutatja, hogy a HCTZ 6,25-12,5 mg, vagyis optimálisnak feltételezett dózisa csak minimális vérnyomáscsökkenést okoz, viszont az indapamid 1,5 mg hatóanyag-tartalmú SR készítménye a vérnyomást ideális mértékben csökkenti és ezt is meghaladja a kombinációkban használt 2,5 mg IR-tartalmú készítmény (15).

A Cochrane-analízis a mellékhatásokat is elemezte. A HCTZ dóziszfüggő mértékben csökkentette a szérum-

kálium-szintet, amely napi 12,5 mg, 25 mg és 50 mg esetén sorrendben -0,16 mmol/l, -0,24 mmol/l, és -0,48 mmol/l volt. Az indapamid 1,25 mg-os adagja 0,43 mmol/l-es káliumszint-csökkenést eredményezett, de ez szignifikáns mértékben nem tért el 1,5 és 2,5 mg adása során. 3-100 mg/nap HCTZ átlagosan 0,21 mmol/l, 1-5 mg/nap indapamid pedig 0,32 mmol/l káliumszint-csökkenést okozott. 3-100 mg/nap HCTZ összesítve átlagosan 32,9 µmol/l,



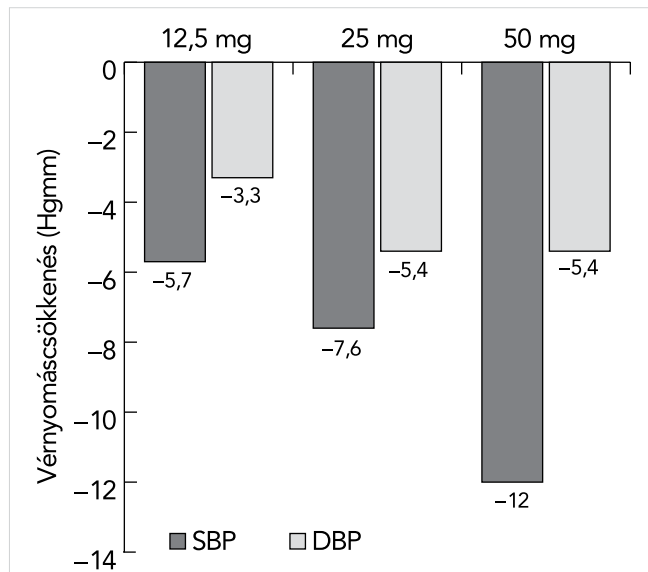
4. ÁBRA. A különböző adagú indapamid és hydrochlorothiazid hatása a vérnyomásra a 2014-ben végzett Cochrane-kutatás eredményei alapján grafikusán ábrázolva (15. alapján)

1-5 mg/nap indapamid 39,8 $\mu\text{mol/l}$ se. húgysavszint-növekedést provokált. Ebben a dózistartományban a vércukorszint érdemben nem változott ($\pm 0,1$ mmol/l). Klinikailag nem releváns mértékben csökkent a HDL-koleszterin- és nőtt az összkoleszterin-, valamint a trigliceridszint ($-0,1$ mmol/l és $+0,2$ mmol/l között) a két készítmény adása során (15).

A Cochrane-kutatásban nem szerepeltek a különféle hatóanyagok párhuzamos besorolású vizsgálatai. Egy 12 hétig tartó, kettős vak, kontrollált, multicentrikus tanulmányban 524 idős (életkor ≥ 65 év) hipertóniás betegen vizsgálták az elhúzódó felszívódású indapamid, az amlodipin és a HCTZ vérnyomáscsökkentő hatását (16). A betegeket véletlen besorolással választották be a három kezelési csoportba (betegszám: $1 \times 1,5$ mg indapamid SR: 178, 1×5 mg amlodipin: 175, 1×25 mg HCTZ: 171). A vizsgálat alatt sem dózisémelést, sem kiegészítő kezelést nem engedélyeztek; ez a követelmény azért volt nagyon fontos, mert elsődleges végpontként az egyes kezelési csoportokban fellépő szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését határozták meg. Másodlagos végpontok: a vérnyomás értékének normalizálódása (90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomás, az izolált szisztolés hipertóniás betegeken pedig 160 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás). A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke a három kezelési csoportban hasonló volt: indapamid: $-22,7/-11,8$ Hgmm, amlodipin: $-22,2/-10,7$ Hgmm, HCTZ: $-19,4/-10,8$ Hgmm, de az izolált szisztolés hipertóniás csoportban az indapamid a HCTZ-hez képest szignifikánsan nagyobb mértékben (5,8 Hgmm különbség) csökkentette a szisztolés vérnyomást. A vérnyomás a legnagyobb arányban az indapamid-csoportban normalizálódott, 134 beteg (75,3%) érte el a normális értéket, míg az amlodipincsoportban 117 beteg (66,9%), a HCTZ-csoportban pedig 115 beteg (67,3%).

Két kisebb betegszámú nem hipertónia tanulmányban a 2,5 mg indapamid IR és 50 mg HCTZ hatását tanulmányozták hypercalciuriára, illetve a vesefunkció változására. Értékeltek a vérnyomáscsökkentő hatásokat is, és egyik vizsgálatban sem találtak különbséget a kezelési csoport között (17, 18).

Egy metaanalízisben a HCTZ és a tiazidszerű diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatását párhuzamos besorolású tanulmányokban vizsgálták, 883 betegen. Tíz olyan vizsgálatot találtak, amelyekben a HCTZ-t és az indapamidot direkt módon hasonlították össze, ebből kilenc esetben a metabolikus hatásokat is összevetették. Ezekben a tanulmányokban sajnos nem szerepeltek a kardiovaszkuláris végpontok. Ekvivalens dózisként tekintették a 25 mg HCTZ-t és a 2,5 mg indapamidot. Csak egyetlen tanulmányban szerepelt 1,5 mg SR indapamid, ezt arányaiban a 25 mg HCTZ-nél kisebbnek fogadták el. A dózisekvivalencia alapján történt a vérnyomáscsökkentő hatások érté-



5. ÁBRA. A különböző adagú hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatás (ABPM 24 órás átlag), grafikusán ábrázolva (24. alapján)

kelése, eszerint az indapamid 5,1 Hgmm-rel nagyobb szisztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett, mint a HCTZ (95% CI: $-8,7; -1,6$; $p=0,004$). Eközben nem volt különbség a két hatóanyag között a metabolikus mellékhatások (pl. se. kálium, nátrium, vércukor, húgysav stb.) tekintetében. A HCTZ hatásának időtartamát 8 óránál többre, és nagy szórás mellett 24 óránál biztosan kevesebbre teszik, míg az indapamidé 24-36 órának bizonyult (19). A metaanalízist később megismételték és hasonló eredményre jutottak (20). Egy kutatásban tisztázták HCTZ-vel kezelt hipertóniás cukorbeteg metabolikus paramétereinek változását különféle vérnyomáscsökkentők alkalmazása mellett (a legértékesebb vizsgálati kar: HCTZ + ACE-gátló, vagy ARB vs. ACE-gátló, vagy ARB!). Összesítve, a különféle gyógyszer-kombinációkban a HCTZ szignifikáns mértékben megnövelte az éhomi vércukorszintet, a HbA_{1c} -t és csökkentette a HDL-koleszterin-szintet úgy általánosságban, mint „kis dózis” (≤ 25 mg) adása mellett (21).

A metaanalízisek eredményeiből az következik, hogy megfelelő és egymással összevethető vérnyomáscsökkentő hatással az 50-100 mg HCTZ és az 1,5 mg SR, illetve a 2,5 mg IR indapamid rendelkezik. A 12,5-25 mg HCTZ nem biztosít elegendően nagy vérnyomáscsökkentést, a gyengébb szervprotekciónak pedig a nagy dózisú diuretikus kezelés célszerűtlen egy korai metaanalízis alapján. Az egyes kutatásokba bevont tanulmányok szerint a tiazid típusú és a tiazidszerű diuretikumok között vagy nem jelentkezik releváns különbség a mellékhatásokban, vagy az indapamid inkább anyagcsere-semleges és a HCTZ – még ún. kis dózistartományban is – inkább szignifikáns mértékben ront több anyagcsereértéket.

Különbségek a 24 órás vérnyomásprofilra kifejtett hatásban

Az indapamid és a HCTZ monoterápia 24 órás vérnyomásprofilra kifejtett hatását viszonylag kevés esetben vizsgálták.

Az indapamid SR-készítmény tervezésekor a 2,5 mg-os IR-készítményhez képest dóziskereső ABPM-vizsgálatot végeztek 2 hónapos kezelés után. Az 1,5 mg-os adagot tartották a szakértők optimálisnak, majd elvégezték az összehasonlító ABPM-vizsgálatot 3 hónap múlva és 1,5 mg esetén ezt kiterjesztették 1 évre. Eszerint az 1,5 mg indapamid SR mind a placebohoz, mind a kiinduláshoz képest szignifikáns mértékben csökkentette a vérnyomást: 24 órás átlag: $-8,8/-4,1$ Hgmm, nappali átlag szintén: $-8,6/-4,0$ Hgmm, éjszakai átlag: $-8,9/-4,3$ Hgmm. A diurnális ritmus megmaradt, a maradék csúcshatás aránya 89/85%, ami placebora korrigálva 60% körüli, és ez még így is megfelel a tartós vérnyomáscsökkentés FDA kritériumának (22).

Egy az adagolás szempontjából nem kiegyensúlyozott tanulmányban 42 enyhe-, közepes súlyos hipertóniás, fekete bőrű beteget vizsgáltak, $1 \times 2,5$ mg indapamid IR és $1 \times 12,5$ mg HCTZ-kezelést alkalmaztak. Három hónap után az indapamiddal nagyobb és tartósabb vérnyomáscsökkenést értek el (indapamid: 24 órás átlag: $-20/-12$ Hgmm, nappali átlag: $-21/-11$ Hgmm, HCTZ: 24 órás átlag: $-8/-6$ Hgmm, nappali átlag: $-7/-5$ Hgmm), ami a dózis-hatás görbe fenti ismeretében teljes mértékben várható volt (23).

Több ABPM-tanulmány áll rendelkezésre a HCTZ vérnyomáscsökkentő hatásáról és ezek metaanalízisét el is végezték. Tizennégy $12,5-25$ mg-os HCTZ-dózisú vizsgálat 1234 betegét és öt 50 mg-os HCTZ-dózisú vizsgálat 229 betegét vonták be az analízisbe. Ezek mind randomizált, kontrollált tanulmányok voltak, különféle vérnyomáscsökkentő monoterápiák kerültek összehasonlításra. $12,5-25$ mg adag mellett a 24 órás ABPM-átlag csökkenése $-6,5/-4,5$ Hgmm volt, amely szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrollcsoportokban szereplő átlagos dózisú ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-receptor-blokkolók, vagy CCB-k vérnyomáscsökkentő hatása. Az 50 mg HCTZ a kisebb adagnál nagyobb és szignifikáns mértékű szisztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett (nappali átlag: $-12,0/-5,4$ Hgmm és ez ekvivalens volt a többi gyógyszer csoport hatásával, azonban a diasztolés vérnyomásra kifejtett hatása megegyezett a 25 mg-os HCTZ-vel. A változásokat az 5. ábra tartalmazza. Végül a kutatásból kiderült az is, hogy a HCTZ a vérnyomást jól csökkenti nappal, de kevésbé hat az éjszakai és reggeli órákban (24).

Az ABPM-tanulmányok tisztázták azt, hogy az $1,5$ mg indapamid SR egyenletes, erőteljes, 24 órás hatástartamú vérnyomáscsökkenést eredményez és ez egyenértékű bármely más hosszú hatástartamú antihipertenzív szerével. Hasonló hatás csak 50 mg HCTZ-vel érhető el.

Különbségek a kardiovaszkuláris eseményekben

A hipertónia okozta szubklinikus célszervkárosodásainak alapvetően két őrszeme van: a proteinuria és a balkamra-hipertrofia.

Az egy évig tartó, multicentrikus, randomizált, kettős vak elrendezésű NESTOR-tanulmányban 570 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás betegen vizsgálták a napi $1 \times 1,5$ mg indapamid SR és az 1×10 mg enalapril microalbuminuriára kifejtett hatását. A vizsgálat elsődleges végpontja a microalbuminuria változása volt a kiindulási állapothoz képest. Az indapamid 35%-kal, az enalapril 39%-kal csökkentette a vizelet albumin/kreatinin hányadost, a csökkenés mindkét esetben szignifikánsnak bizonyult és nem különbözött egymástól. A normoalbuminuria kialakulásának aránya sem tért el egymástól a két csoportban (indapamid: 40%, enalapril: 42%). A rendelői vérnyomás az indapamidcsoportban $-23,8/-13$ Hgmm, az enalaprilcsoportban pedig $-21/-12,1$ Hgmm lett (25).

A HCTZ albuminuriára kifejtett esetleges hatásáról a NESTOR-tanulmányhoz hasonló nagyságrendű vizsgálatot nem végeztek, csupán egy kis esetszámút (összesen 22 beteg). 11 hipertóniás microalbuminuriás beteg kapott 1×20 mg enalapril és tíz beteg 1×25 mg HCTZ-t. Az enalapril szignifikáns mértékben csökkentette a microalbuminuriát, a HCTZ hatástalannak bizonyult (26).

A 48 hétig tartó LIVE-tanulmány a NESTOR-hoz hasonló elrendezésű volt (multicentrikus, randomizált, kettős vak). Az 505 hipertóniás, balkamra-hipertrofiás beteg napi $1 \times 1,5$ mg indapamid SR-t és 1×10 mg enalapril kapott. Echokardiográfiával értékelték a két szer hatását a bal kamrai átmérőkre és a falvastagságra, mégpedig úgy, hogy a felvételeket független szakértők, egységes szempontok szerint vakon értékelték. A vizsgálat elsődleges végpontja a bal kamrai izomtömegindexnek (LVMI) a kiindulási értékhez képest a 48. hétre bekövetkező megváltozása volt. Az $1,5$ mg indapamid SR szignifikánsan nagyobb mértékben ($-7,3$ g/m²) csökkentette az LVMI-t, mint a 10 mg enalapril ($-4,0$ g/m²). A vérnyomáscsökkenés mértékében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (27).

Hasonlóan végezték el a HCTZ és az isradipin összehasonlítását, 159 beteg kapott napi $2 \times 2,5$ mg isradipint, amelyet 2×10 mg-ig lehetett titrálni, és 82 beteg 1×25 mg (titrálható volt 1×50 mg-ig) HCTZ-t. A vizsgálat 6 hónapig tartott és a HCTZ szignifikáns mértékben csökkentette a bal kamrai tömeget (-43 g), míg az isradipincsoportban ez a csökkenés (-11 g) nem érte el a szignifikancia szintjét (28).

Egy metaanalízisben elemezték az antihipertenzív kezelésre használt diuretikumok balkamra-hipertrofiát csökkentő hatását. A kutatásból kiemelés érdemel az, hogy az indapamid a $0,5-1$ éven keresztül tartó vizs-

gálatok összesített eredménye szerint a HCTZ-kezeléshez képest 7,36%-kal nagyobb bal kamrai tömeg csökkenést eredményezett ($p < 0,01$). A vérnyomáscsökkenés az indapamid csoportban a HCTZ-kezeléshez képest nem szignifikáns mértékben volt nagyobb és ezért a bal kamrai tömeg csökkentését nem magyarázza a vérnyomáskülönbség (29).

Két korai, még placebokontrollos indapamid tanulmányban (PATS, és HYVET, mindkettőben teljesült az elsődleges végpont a szélütés kockázatának csökkenése) a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését észlelték, ám a vérnyomáskülönbség a két vizsgálati karon elég nagy: 6,7/3,3, illetve 15/6,1 Hgmm volt (30, 31). A kardiovaszkuláris kimenetelt különféle metaanalízisek értékelték, ezekben az említett két tanulmány szerepelt és alkalmanként bevonták a két, szintén placebóval kontrollált és a két karon vérnyomáskülönbséggel záródó indapamid + perindopril kombinációs kezelést értékelő tanulmányt is, a PROGRESS-t és az ADVANCE-t (32, 33). A metaanalízisekben általában a vérnyomáskülönbségekre korrigálták a kardiovaszkuláris események kockázatát. Végül így négy, a 2010-es években végzett kutatás alapján a tiazidszerű diuretikumok erőteljesebben csökkentették a kardiovaszkuláris kockázatot, mint a tiazid típusúak. Szignifikáns kockázatcsökkenések: összmortalitás – indapamid; kardiovaszkuláris mortalitás – HCTZ; kardiovaszkuláris események – tiazidszerű diuretikumok, más összefüggésben a bendroflumetiazid és az indapamid; koszorúér-betegség – chlorthalidon, más elemzésben indapamid; cerebrovaszkuláris események – mindegyik diuretikum (34–37).

Eltérő megjelenések a hipertóniaajánlásokban

Pár évtizeddel ezelőtt a hipertóniás betegek az ún. lépcsőkezelést kapták. Vagy diuretikumot, vagy béta-blokkoló, és ha ez nem volt elég, akkor a két hatóanyag kombinációját. A harmadik lépcső a sok mellékhatással járó centrális szer, vagy direkt vazodilatátor volt. A kezelések értékelését sajnos nagymértékben megnehezítette az, hogy pl. az egyes diuretikumokat (HCTZ, chlorthalidon) nem különítették el, máskor meg követhetetlenül túl kicsi, vagy túl nagy dózisokat adtak. Emiatt gyorsan nehézkessé vált a tanulmányok és metaanalízisek értékelése (lásd korábban: kis dózisú és nagy dózisú tiazidok eltérő hatékonysága a klinikai végpontokra).

Azután érdekes eredménnyel lezárult az ALLHAT-tanulmány, amelynek kivitelezésével és különösen az eredményekből levonható, kezdeti elég harsányra sikeredett következtetésekkel általában nem lehet egyet érteni, de a chlorthalidonnal elért kardiovaszkuláris protekciónak mégiscsak figyelemre méltó (38). A tiazidszerű chlorthalidon dominanciája természetesen megjelent a JNC 7 ajánlásban, és így a figyelem egyrészt a tiazidszerű diuretikumokra irányult, másrészt sokak szerint

azonban indokolatlanul, túlzottan előtérbe került a diuretikus kezelés (39).

Időközben elvégezték az MRFIT-tanulmány ismételt értékelését is, amelyben mégiscsak szétválasztották a chlorthalidont, és a HCTZ-t szedő betegeket és kiszámolták a két diuretikum kardiovaszkuláris hatását külön-külön is (40). A minden kockázati tényezőt figyelembe vevő multifaktoros statisztikai elemzés szerint a diuretikummal kezelt kevesebb kardiovaszkuláris eseményt szenvedtek el, mint a gyógyszert nem szedő betegek. A két gyógyszer összehasonlításakor pedig kiderült, hogy a chlorthalidont szedőknek szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris eseménye volt a HCTZ-hez képest (HR=0,79 [95% CI: 0,68–0,92]; $p=0,0016$). Bár minden elemzés és tanulmány magában rejtja a hiba lehetőségét, de direkt összehasonlítás konzekvensen a tiazidszerű diuretikum előnyét mutatta.

Ilyen előzmények után került sor a brit hipertóniaajánlás elkészítésére (NICE 2011), amely kiterjedt hatáselemzést tartalmazott. Egyértelműen megállapították azt, hogy kis dózisú diuretikus kezelést kell alkalmazni és a régi tanulmányokban a betegek ennél mintegy négyszer nagyobb dózist kaptak. A kis dózisú (1×12,5–25 mg) HCTZ adásáról korlátozott bizonyítékok állnak csak rendelkezésre, ezért a korábban tiazid típusú diuretikummal kezelt betegek átállítását nem tartották szükségesnek, de újonnan csak tiazidszerű diuretikum bevezetését javasolták (37).

Gyakorlatilag a NICE-kutatás alapján az ESH 2013 ajánlásban felvetették azt, hogy szükség lehetne a tiazid és a tiazidszerű diuretikumok elkülönítésére, sőt utóbbiak előtérbe helyezésére, de a bizonyítékokat a szakértők még nem tartották elég erősnek ehhez a döntéshez.

A 2017-ben kiadott amerikai ajánlás felkavarta a kedélyeket a hipertónia határértékének csökkentésével. Emiatt a kezelés megkezdését érthetően legalább két hatóanyag kombinációjával javasolták. Az USA-ban megszokott diuretikumdominancia már nem maradt túl erős, de a chlorthalidon választása továbbra is előtérbe helyeződött (41).

Az ESH 2018 szerint továbbra sem történt a különféle tiazidcsoportokkal elegendő bizonyító erővel rendelkező összehasonlító vizsgálat, emiatt továbbra sem lehet előtérbe helyezni egyik, vagy másik szert, de a tiazidszerű diuretikumok a dózissra vetítve tartósabb és erősebb vérnyomáscsökkentő hatékonysággal rendelkeznek, és több randomizált, kontrollált vizsgálatban fejtettek ki kedvező kardiovaszkuláris hatást, mint a HCTZ. Tekintettel az összehasonlító vizsgálatok hiányára és arra a tényre, hogy HCTZ-t rengeteg kombinációs készítmény tartalmazza, nem tettek különbséget a HCTZ, indapamid és chlorthalidon között (1).

Az MHT 2018 azonban ennél tovább lépett, amikor azt a megállapítást tették a szakértők, hogy a diuretikumok alapvető fontosságú szerek, és közülük kiemelkedő az indapamid, ezért a diuretikumok közül preferálandónak tartják (42).

Végül a NICE 2019-be érdekes módon az került be, hogy a bizonyítékokat nem tartják elég erősnek ahhoz, hogy a hipertónia kezelését azonnal kettős kombinációval kezdjék. A sorrend általánosságban 55 éves kor alatt (és nem fekete bőrű hipertóniásoknak): 1. ACE-gátló, vagy olcsó ARB, 2. CCB, 3. tiazidszerű diuretikum (37). Az ISH 2018 ajánlás a kezelés megkezdésére egyértelműen kis dóziszú kettős kombinációt javasol, a diuretikum összetevő legyen mindig tiazidszerű, kivéve, ha nincs forgalomban, vagy éppen nem érhető el (43). Miközben a hipertónia kezelésére vonatkozó irányelvek többnyire egybehangzóak, bizonyos vonatkozásokban mégis találkozunk eltérő nézetekkel (lásd pl. a „legegyszerűbbet”, a hipertónia-határérték meghatározását). A tiazid típusú és tiazidszerű diuretikumok elkülönítése és állásfoglalás az egyik, vagy másik hatóanyag mellett változhat, de ez csak a mindenkor rendelkezésre álló bizonyítékok alapján lehetséges (44, 45).

Következtetések

Az orvosi munka során mindig a legjobb megoldásokat kell választani. A gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelésnek sok szabálya van, a legfontosabbak: hatékonyság, tartósság, tolerálhatóság. Az evidenciák alapján súlyozva, a véleményem szerint ezen elvárásoknak a diuretikumok közül a tiazidszerűek inkább felelnek meg, mint a tiazid típusúak. A különbség csekély, de jól értékelhető, és ezért egyre inkább elfogadott.

Lehetséges érdeklési ütközések számbavétele

Nagy Viktor dr. a kéziratot az Egis Gyógyszergyár Zrt. felkérésére és anyagi támogatásával készítette el. A közzétett dolgozat megállapításai a legújabb tanulmányokon és metaanalíziseken alapulnak.

Irodalom

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- de Stevens G, Werner LH, Halamandaris A, et al. Dihydrobenzothiadiazine dioxides with potent diuretic effect. *Experientia* 1958; 14: 463. <https://doi.org/10.1007/BF02327380>
- Seedat YK, Reddy J. Clinical evaluation of SE 1520 in the treatment of hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16: 275–80.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1–S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- Vardan S, Dunsky MH, Hill NE, 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: 388–390.
- 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: 709–717.

- Campbell DB, Phillips EM. Short term effects and urinary excretion of the new diuretic, indapamide, in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 407–414.
- Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84(1B): 10–14.
- Schaeffer P, Vigne P, Frelin C, et al. Identification and pharmacological properties of binding sites for the atypical thiazide diuretic, indapamide. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 503–508.
- Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5: 155–160. <https://doi.org/10.3317/jraas.2004.034>
- Welling PG. Pharmacokinetics of the thiazide diuretics. *Biopharm Drug Dispos* 1986; 7: 501–535. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510070602>
- Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 139–146.
- Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983; 106: 237–244.
- 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: 739–745.
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD003824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al.; European Study Investigators. 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: 343–350. <https://doi.org/10.1097/00004872-200102000-00023>
- Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, et al. Indapamide (Natrilix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1996; 78: 176–180. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.00633>
- Madkour H, Gadallah M, Riveline B, et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 23B–25B. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)89236-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)89236-3)
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65: 1041–1046. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>
- Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2634–2642. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
- Lin JJ, Chang HC, Ku CT, et al. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 2926–2934.
- Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Evaluation of trough/peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release form assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996; 89 Spec No 4: 27–38.
- Radevski IV, Valtchanova ZP, Candy GP, et al. Comparison of indapamide and low-dose hydrochlorothiazide monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension. *S Afr Med J* 2002; 92: 532–536.
- Messlerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure

- monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 590-600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.053>
25. Marre M, Puig JG, 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: 1613-1622. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09>
26. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, et al. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*. 1993; 306: 175-182. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6871.175>
27. 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: 1465-1475. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018100-00015>
28. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, et al. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. The Isradipine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1802-1808. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00311-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00311-2)
29. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20: 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
30. Liu L, Wang Z, Gong L, et al. for the Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Investigators. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; 32: 1032-1040. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.139>
31. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5)
33. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
34. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65: 1033-1040. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>
35. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1453-1463. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050>
36. 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>
37. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213> (letöltve 2021. XII. 06.)
38. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
40. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-694. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505>
41. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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-e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
42. Farsang Cs, Járói Z (szerk). A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hipertóniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és nephrologia* 2018; 22(Suppl. 5): S1-S3.
43. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
44. Vályi P. Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomásban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *Lege Artis Medicinae* 2019; 29: 443-454. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
45. Benczúr B. Tények és tévhitek a tiazid és tiazidszerű diuretikumok kapcsán. *Hypertonia és Nephrologia* 2021; 25: 187-190. <https://doi.org/10.33668/hn.25.020>