

Tények és tévhitek a tiazid és tiazidszerű diuretikumok kapcsán

BENCZÚR Béla

Tolna Megyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

ÖSSZEFOGLALÁS – A diuretikumok változatlanul első vonalbeli kezelésnek számítanak a hypertoniaajánlásokban. Ezzel együtt számos vita irányult a mellékhatásaikra, és ennek eredményeként egy kissé eltúlzott félelem alakult ki a metabolikus mellékhatásaik és a potenciális bőrdaganatokat okozó hatásaik miatt. Az adatok egyelőre azt mutatják, hogy az általuk okozott klinikailag jelentős laboreltérések rendkívül kismértékűek, rákkeltő hatásuk nem teljesen bizonyított, ugyanakkor a volumencsökkentő és natriuretikus hatásuk jelentős, ezáltal nagymértékben csökkentik a morbiditást és mortalitást. Igaz ugyanakkor, hogy számos nemzetközi guideline különbséget tesz a tiazid (hidroklorotiazid) és a tiazidszerű (klortalidon, indapamid) diuretikumok között, és inkább a hosszú hatású tiazidszerű diuretikumokat preferálják. Ezen különbségek alapján lehet, hogy utóbbiakat érdemes lesz külön alcsoportként kategorizálni. Azt azonban érdemes tudni, hogy az indapamidnak két eltérő farmakokinetikájú változata van, amely komoly klinikai jelentőségű.

Kulcsszavak: tiazid, tiazidszerű diuretikumok, mellékhatások, karcinogenitás, nemzetközi ajánlások, farmakokinetika

Facts and misbeliefs regarding thiazides and thiazide-like diuretics

Benczúr B.

Summary – Diuretics are listed in hypertension guidelines as part of first-line treatment options unvariably. A lot of discussion has been directed at side effect profiles and as a result, has created a perhaps disproportionate fear of the metabolic effects and potential increased risk of skin cancer that can be associated with diuretics. Data, however, show that the risk of a clinically meaningful change in laboratory parameters is very low, their carcinogenic potential is not fully proved, whereas the benefits of volume control and natriuresis are high and the reductions in morbidity and mortality are clinically significant. Moreover, several international guidelines have started making a distinction between thiazides (hydrochlorothiazide) and thiazide-like (chlorthalidone, indapamide) diuretics; and some of them now recommend longer acting thiazide-like diuretics. Based on this differentiation chlorthalidone and indapamide may need to be subdivided further into separate classifications. Nevertheless, it's worth to know that indapamide exists in two formulation with different pharmacokinetic profiles which has meaningful clinical significance.

Keywords: thiazide, thiazide-like diuretics, adverse effects, carcinogenicity, international guidelines, pharmacokinetics

Közismert, hogy a hypertonia patomechanizmusában a sóretenciónak alapvető szerepe van, emiatt érthető, hogy a 60-as évek eleje óta alkalmazott, a nátriumürítés fokozása útján ható diuretikumok (a továbbiakban kizárólag a tiazid és tiazidszerű diuretikumok értendők a „diuretikumok” gyűjtőfogalma alatt) a hypertoniaajánlásokban előkelő helyen szerepelnek a kalciumantagonistákkal és a RAAS-gátlókkal együtt. Randomizált, placebokontrollált tanulmányokban bebizonyosodott, hogy ezek a szerek csökkentik a hypertóniás betegekben a stroke és a cardiovascularis események előfordulását (1). Ugyanakkor az elektrolit-egyensúly felborulása, az anyagcsereeltérések, a 2-es típusú diabetes mellitus fokozott kockázata

miatt (egy kissé eltúlzott) félelem övezi a diuretikumok alkalmazását. Azt is érdemes tudni, hogy a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között vannak bizonyos hatásmód- és mellékhatásbeli különbségek, amelyeknek lehet klinikai jelentősége.

A diuretikumok mint vérnyomáscsökkentők hatásmechanizmusa

Ebben a rövid élettani/kórélettani áttekintésben természetesen kizárólag a tiazid és tiazidszerű diuretikumokat tárgyaljuk, az ozmotikus diuretikumokról, a kacsdiuretikumokról, a káliumspóroló mineralokortikoidreceptor-antagonistákról (MRA)

Levelezési cím:

Dr. Benczúr Béla,
Tolna Megyei Balassa János Kórház,
I. Belgyógyászat
(Kardiológia/Nefrológia);
Szekszárd
E-mail: benczurb3@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.020>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):187-90.

és az SGLT-2-inhibitorokról nem ejtünk szót. (Holott utóbbi két csoport tagjai kifejezetten hatásos és a többek között a szíve-légtelenség terápiajában evidenciákkal rendelkező vérnyomáscsökkentők is. Az MRA-k továbbá a rezisztens hipertonia kezelésének alapvető gyógyszerei.)

Történetileg úgy alakult, hogy a tiazid és tiazidszerű diuretikumok „tiazid” gyűjtőnév alatt vonultak be az orvosi köztudatba, mivel egyaránt a nephron distalis kanyarulatosa csatornácskáin fejtik ki hatásukat. Kezdetben azt gondolták, hogy a karboanhidráz gátlása révén létrejövő szaluretikus hatások a volumencsökkenés révén okoz vérnyomáscsökkenést és a perctérfogat csökkenését. A diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása valójában ennél sokkal komplexebb. Mindössze az első hetek vérnyomáscsökkenését lehet a vesehatásokkal magyarázni: a kezdeti hypovolaemia ugyanis stimulálja a RAAS-rendszert, amely ellensúlyozza a vérnyomáscsökkenést, és a vérvolumen, a vérnyomás és a perctérfogat hamarosan visszatér a kiindulási értékre. (Ez az elméleti alapja a RAAS-gátlók és a diuretikumok kombinálásának.) A második fázisban a diuretikumok támadáspontja a perifériás vasculáris rezisztencia, a prekapilláris arteriolák rendszere lesz, és az általuk kiváltott vasodilatatio eredményezi a további vérnyomáscsökkenést (négy-nyolc hét múlva) (2).

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

A diuretikumok helye a nemzetközi hipertoniaajánlásokban

A diuretikumoknak a hipertonia kezelésében betöltött szerepét jelentősen befolyásolja, hogy a legtöbb országban a legfrissebb elvek szerint a diuretikumok nem önállóan, monoterápiában alkalmazandók, hanem más hatóanyagokkal kombinálva, ha lehet, fix kombinációban javasolt az alkalmazásuk. Éppen emiatt az „első vonalbeli kezelés” kifejezés elavultnak számít: nem adunk első választásként diuretikumot monoterápiában hipertóniás betegnek. (Persze béta-blokkolót sem, és rendkívül kevés az az enyhe, I. stádiumú hipertóniás beteg, aki ACE-gátló, ARB- vagy kalciumantagonista monoterápiával hatékonyan kezelhető.) A legfrissebb guideline-ok első lépésként két hatóanyag fix kombinációját („single-pill strategy”) javasolják, amelynek egyik eleme ACE-gátló vagy ARB („A-szer”), amelyhez az esetek jelentős részében diuretikumot („D-szer”) kell adnunk, a másik választás dihidropiridin kalciumantagonista („C-szer”) lehet (3). A következő lépésben aztán, ha a beteg vérnyomása még nincs célértéken, e három szer (fix) kombinációját javasolt alkalmazni: „A + D + C”.

Az idézett 2018-as ESC/ESH guideline-tól eltérően a legtöbb tengerentúli nemzetközi ajánlás a tiazidokhoz képest a tiazidszerű diuretikumokat (klortalidon, indapamid) preferálja, elsősorban a hatástartamra, a vérnyomáscsökkentő képességre és a cardiovascularis végpontokra gyakorolt hatások alapján (4–6). Az európai ajánlás azonban nem tesz különbséget közöttük elsősorban amiatt, mert nem volt direkt randomizált, kontrollált összehasonlítás a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között, másrészt a hidroklorotiazid (HCTZ) számos fix

kombináció alkotóeleme, amelyekre szükség van a terápiaiban. Ezzel együtt a 2018. évi magyar irányelv az indapamidot tartja a leghatékonyabb diuretikumnak a hipertóniás betegek kezelésében (7). Az ajánlások abban egybehangzóan foglalnak állást, hogy a diuretikumok alkalmazása (kombinációk részeként) előnyös lehet a 2-es típusú diabetesben gyakran észlelhető folyadékretenció esetén, időskori hipertóniában, stroke után, sószenzitív és alacsony reninszintű hipertóniában.

Dózisok és farmakokinetikai sajátosságok, mellékhatások

A diuretikumok vérnyomáscsökkentőként való alkalmazásáról egy átfogó hazai közlemény adott kiváló áttekintést a közelmúltban (8). Ebben az összefoglalóban is kiemelt hangsúlyt kapott, hogy a tiazid diuretikumokat nem lehet egységes csoportként értelmezni, ugyanakkor az egyes diuretikumokat nehéz lenne monoterápiaként összehasonlítani a vérnyomáscsökkentés mértéke, illetve a cardiovascularis események kockázatának csökkentése szempontjából, hiszen szinte kizárólag kombinációk részeként alkalmazzuk őket. Ráadásul a hidroklorotiazid hatásos vérnyomáscsökkentő dózisa jóval nagyobb (25-100 mg), mint amennyit a fix kombinációk tartalmaznak (12,5-25 mg). Fontos azonban tudni, hogy az indapamidnak (IND) két eltérő farmakokinetikájú változata van: az egyik gyors kioldódású (immediate release – IR), 1,25-2,5 mg-os dózisai léteznek és ezek vannak a fix kombinációkban. A gyors felszívódás miatt ugyanúgy lehetnek metabolikus mellékhatásai (például diabetogén hatás), mint a HCTZ esetében. Ezért a hatáért maga a csúcskoncentráció, nem pedig a kémiai szerkezet tehető felelőssé. A lassú kioldódású forma (slow release – IND SR) 1,5 mg-os kiszerezésben monoterápiában és amlodipinnel kombinálva van forgalomban. Legfőbb előnye, hogy a vérnyomáscsökkenést metabolikus mellékhatás nélkül éri el, tehát anyagcsere-semleges, ami a csúcskoncentráció függvénye. (Érdekesség, hogy a HCTZ-ből is kísérleteznek lassú felszívódású előállításával, ami szintén kedvező ebből a szempontból.)

A hipertonia kezelése szempontjából HCTZ-ből 25 mg, IND IR-ből 1,25 mg a legkisebb, a vérnyomást a placebóval összehasonlítva szignifikáns mértékben csökkentő adag. A 24 órás antihypertenzív hatásához normális veseműködés esetén legalább 50 mg HCTZ-t kellene adni. Milligramm-egyenértékben 25 mg HCTZ felel meg 1,25 mg IND IR-nek, 50 mg HCTZ-től várható 2,5 mg IND IR-nek vagy 1,5 mg IND SR-nek megfelelő vérnyomáscsökkenés.

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

Okoz(hat)nak-e daganatos megbetegedéseket a diuretikumok?

A tiazidokat és különösen a hidroklorotiazidot az elmúlt időszakban összefüggésbe hozták a bőrgyógyászati malignus daganatok fokozott kockázatával, amelyben ezeknek a szereknek a fotoszenzitizáló tulajdonsága játszhat szerepet. Utaltunk rá,

hogyan ezek a szerek évtizedek óta igen népszerű és elterjedt, első vonalbeli vérnyomáscsökkentők – döntően kombinációk részeként – a mindennapi gyakorlatban, ennek a kockázatnak komoly népegészségügyi jelentősége lehet. A tiazid és tiazidszerű diuretikumok hasonló kémiai szerkezetűek, a mindegyükre jellemző szulfonamidcsoport tehető felelőssé a fotoszenzitiváló aktivitásukért. Összesen 13 megfigyelés vizsgálat (kilenc eset-kontrollos és négy kohorszvizsgálat) elemezte a tiazidok potenciális rákkeltő kockázatát. Ezeknek a kritikus értékelése, metaanalízise megállapította, hogy közülük kilenc vizsgálat igazolt pozitív összefüggést a basalioma esélyének 3%-os, míg a laphámák 311%-os kockázatonövekedésével 10 évnél hosszabb ideig szedett HCTZ esetén. Ugyanakkor azt is megállapították, hogy az összes vizsgálatnak komoly metodikai limitációi voltak, hiszen döntően retrospektív analízisekről, nemzeti regiszterekről van szó, ahol az egyéb befolyásoló tényezők hatását nehéz kizárni. Nem voltak adatok a napfény-expozícióról, az UV-sugárzásról, az esetleges dohányzásról, de még sokszor a bőrtípusról sem (9). Amint ezek az adatok napvilágra kerültek és eljutottak a laikus közvéleményhez, egyfajta pánik és karcinofóbia alakult ki, sorra el akarták hagyni a betegek a tiazidot tartalmazó gyógyszer-kombinációkat, és nem segített a helyzeten egyik orvosi publikáció sem, amely készpénzként, megerősített tényként állította, hogy a tiazidok rákkeltők. Kétségtelenül a tényeket és a rémhíreket sokszor nagyon keskeny határ választja el (angolul FACT és FAKE), ebből eredően nehéz volt a betegeket meggyőzni, hogy a jól beállított, tiazidot is tartalmazó vérnyomáscsökkentő-kombinációkat ne hagyják el, hiszen jóval komolyabb és közvetlenebb veszélynek lesznek kitéve a nem kontrollált hypertonia következtében fokozódó stroke- és egyéb cardiovascularis események kockázata révén.

Érdekes egyébként számolgatni egy kicsit: Dán szerzők adatai szerint (10) 50 000 mg kumulatív dózisú HCTZ szedése 30%-kal gyakrabban okoz basaliomát és négyszer gyakrabban laphámrákot. 200 000 mg halmozott dózis esetén az előfordulás 1,5-szeres, illetve 7,4-szeres is lehet. Az 50 000 mg halmozott adag napi 25 mg HCTZ 5,5 évig, a 200 000 mg kumulatív dózis napi 25 mg HCTZ 22 évig tartó folyamatos szedését tételezi fel (8). Érdekes ugyanakkor a napi gyakorlatban ennek mindössze a felét, 12,5 mg HCTZ-t tartalmazó kombinációkat alkalmazni, így ez a kockázat tovább mérsékelhető. A hosszan tartó napozás kerülésével, fényvédő krém használatával jelentősen csökkenthető ez a potenciális mellékhatás. Az indapamidról még egyelőre nincsenek ilyen megfigyelések, de nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a HCTZ-hez képest jóval fiatalabb gyógyszerről van szó, egész egyszerűen az is lehet, hogy még nem telt el elegendő idő az indapamid kumulatív hatásának a kialakulásához.

Korszerűek-e a HCTZ-t tartalmazó fix kombinációk?

Számos kiváló, cardiovascularis előnyökkel rendelkező RAAS-gátló (ACE-gátlók és ARB-k sora) érhető el a HCTZ-vel közös fix kombinációban, sőt létezik egy egészen kiváló hármas kombináció, az amlodipin/valzartán/HCTZ is. Az említett fix hármas kombináció, amely az irányelvek elvárásait mindenben teljesíti, az egyik leghatékonyabb lehetőség a kezünkben nemcsak a célérték mielőbbi elérése, hanem például az egyik legjelentősebb hypertonia mediálta szervkárosodás, a balkamra-hypertrophia mértékének

csökkentésében. A hypertensív szívbetegség optimális kezelése alapvető cél a hypertoniás betegekben, mivel ez a legfőbb oka az egyre nagyobb prevalenciájú, a mortalitást is jelentősen befolyásoló megtartott balkamra-funkcióval járó szívelégtelenségnek (HFpEF). A balkamra-hypertrophia regressziójának másik legfőbb és közvetlen potenciális előnye, hogy a bal kamrai izomtömeg és a fibrosis növekedésével fokozódó malignus kamrai ritmuszavarok kockázata is mérsékelhető. Ehhez hozzátehetjük a kórházi kezelést igénylő vérnyomáskiugrások kockázatának csökkenését és a kiváló tolerálhatóságot is (11).

Egy vizsgálatban az amlodipin/valzartán+hidroklorotiazid (Aml/Val+HCTZ) hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 344, II. stádiumú hypertoniában szenvedő betegen amlodipin+hidroklorotiazid (Aml+HCTZ) kettős kombinációval összehasonlítva. A nyolchetes, kettős vak vizsgálatban a betegeket vagy Aml/Val 10/160 mg, vagy Aml 10 mg kezelésre randomizálták, majd négy hét után, ha az ülő testhelyzetben mért átlagos szisztolés vérnyomásuk meghaladta a 130 Hgmm-t, 12,5 mg HCTZ-t adtak a terápiához. A hármas kombináció szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az átlagos szisztolés vérnyomást a nyolchetes kezelés végére (30,5/13,8 vs. 24,3/8,3 Hgmm, $P < 0,0001$). A HCTZ jelentősebb vérnyomáscsökkentést eredményezett az Aml/Val-hoz hozzáadva, mint az Aml monoterápiához (6,9/3,5 vs. 3,1/1,0 Hgmm, $P < 0,01$), amely a diuretikum/RAAS-gátló szinergista vérnyomáscsökkentő hatásának jelentőségével magyarázható. Mindkét kezelési ág egyformán jól tolerálható volt a betegek számára. Bebizonyosodott, hogy az Aml/Val+HCTZ hármas kombináció megfelelő választás lehet azon betegek számára, akik kettős kombinációval nem érik el a célvérnyomást. Természetesen ez a hármas kombináció akkor jön/jöhet szóba, ha az emelt dózisú kettős kombináció nem bizonyul elég hatásosnak. Talán ez magyarázza azt, hogy jelenleg ez a kombináció a hazai forgalomban 160 mg-os valzartán tartalmazó dózisokban érhető el – egyelőre tb-támogatás nélkül (12).

Egy további vizsgálatban azt vizsgálták, hogy a valzartán vagy a ramipril hatásosabb-e a balkamra-hypertrophia regressziója szempontjából balkamra-hypertrophia szenvedő hypertoniás, diabeteses betegekben Aml+HCTZ kombinációhoz hozzáadva. 10/12,5 mg Aml+HCTZ-vel kezelt 293 beteg kapott egy évig randomizált módon vagy 160 mg valzartánt, vagy 5 mg ramiprilt. Mindkét hármas kombináció hasonló mértékben csökkentette a szisztolés és diasztolés vérnyomást (–13,5/10,9 Hgmm a valzartáncsoportban és –13,4/10,4 Hgmm a ramiprilágon). Ezzel szemben a valzartán tartalmazó kezelési ágon nagyobb mértékű volt a bal kamrai izomtömeg (LVMI) csökkenése, mint a ramiprilcsoportban (–20,1% vs. –14%, $p < 0,001$), a septumvastagság (IVST) (–20,3%, –16,2%, $p < 0,001$) és a hátsó fal vastagságának csökkenése (PWT) (–16,3% vs. –9%, $p < 0,001$), szemben a ramiprilos kombináció hatásával (13).

Konklúziók

Vannak vélemények, amelyek szerint a tiazidokat és a tiazidszerű diuretikumokat külön gyógyszerként kellene felfognunk a köztük lévő különbségek alapján. Jelen közlemény ezeket a szempontokat igyekezett sorra venni, de e sorok szerzője nem teljesen osztja ennek a szigorú disztinkciónak a létjogosultságát. Jól tervezett, prospektív, kettős vak, direkt, a cardiovascularis eseményekre és a mortalitásra gyakorolt

hosszú távú hatásukat vizsgáló összehasonlításokra lenne szükség a tiazidok és a tiazidszerű diuretikumok között (mivel ilyet eddig nem végeztek), ez azonban monoterápiák összehasonlításaként elképzelhetetlen, az összevetést befolyásolná a velük (fix) kombinációban lévő RAAS-gátló hatása. A szokásos kis dózisban (maximum 25 mg!) nem kell a metabolikus mellékhatásoktól tartani, mint azt sok kritikus hang felveti. Nyilván a fiatalabb diuretikumnak számítód indapamiddal több klinikai vizsgálat és evidencia van az anyagcsere-semlegesség, a balkamrahypertrophia regressziója vagy a poststroke állapot terén, ez ténykérdés. Emiatt – épp a fix kombinációk okán – az indapamid vs. HCT vita szokta az ACEi-választást is meghatározni („Inkább adok olyan ACEi-t, amiben indapamid van, még ha az ACEi-nek nincs abban a komorbiditásban evidenciája!”), sőt az ACEi kontra ARB vitában is ez szokott a perdöntő érv lenni. Mivel az indapamid fix kombinációban kizárólag perindoprilalapú terápia részeként érhető el, a HCTZ ellenben számos egyéb ACE-gátlót (például enalapril, quinapril, ramipril) vagy ARB-t (lozartán, valzartán, telmizartán, olmezartán) tartalmazó kombináció része, utóbbiakat kár volna „kidobni”, nem kihasználni ezen hatóanyagok előnyeit a HCTZ és az indapamid közötti árnyalatnyi különbségek, vagy éppen a karcinogenitástól való eltúlzott félelem miatt.

Irodalom

1. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, metaanalyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
2. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension* 2019;37:1574-86. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002088>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
4. Leung AA, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017;33:557-76. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.005>
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
6. Unger T. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
7. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hypertoniabetegség el-látásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. Szerk.: Farsang Cs, Járai Z. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
8. Vályi P. Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomás-ban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *LAM* 2019;29(10):443-54. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
9. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A, et al. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypert* 2019;37(10):1950-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002136>
10. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(4):673-81. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>
11. Járai Z. A hipertónia kezelésének hatékony módja. Fókuszban az amlodipin-valsartan-hydrochlorothiazid fix kombináció. *HTSZ* 2020;25:713-5.
12. Destro M, Crikelair N, Yen J, Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vascular Health Management* 2010;6:821-7. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S11522>
13. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012;13(8):1091-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.683175>