

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tüm diüretikler aynı değildir

All diuretics used in the treatment of hypertension are not the same

Dr. Serkan Asil, Dr. Enver Atalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Özet- Hipertansiyon tedavisinde diüretikler monoterapi ve kombinasyon tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Hidroklorotiyazid, indapamid ve klortalidon, sıklıkla tiazid diüretikler olarak tek başlık altında değerlendirilmekteydi. Ancak bu diüretiklerin benzer olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Yapılan çalışmalarda, indapamid ve klortalidonun kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Hidroklorotiyazidin, miyokart enfarktüsü, böbrek yetersizliği, inme ve ölüm gibi kardiyovasküler sonuçları üzerine olumlu etkisini gösteren bir çalışma veya kanıt yoktur. Hidroklorotiyazidin kan basıncı üzerine etkisi daha azdır, metabolik yan etki riskinin yüksektir ve pleiotropik etkilere sahip olmayabilir. Sonuç olarak, indapamid ve klortalidonun, tiazid diüretik olarak değerlendirilmesi doğru değildir ve hipertansiyon tedavisinde diüretik kullanılacağı zaman indapamid veya klortalidonun tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşımdır.

Summary- Diuretics have been used for years to treat hypertension as both a monotherapy and in combination. Hydrochlorothiazide, indapamide, and chlorthalidone have frequently been considered in the same category as thiazide diuretics, but there is no evidence that their activities are similar. Studies have shown that chlorthalidone and indapamide reduce cardiovascular morbidity and mortality; however, there is no study indicating that hydrochlorothiazide has beneficial effects on cardiovascular outcomes such as myocardial infarction, renal failure, stroke, or death. Hydrochlorothiazide has less effect on blood pressure, a high risk of metabolic side effects, and may not have pleiotropic effects. As a result, it is not accurate to evaluate chlorthalidone and indapamide as similar to thiazide diuretics. Indapamide or chlorthalidone is a better choice of diuretic for use in the treatment of hypertension.

Hipertansiyon; inme, koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetersizliği (KKY), kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörlerindendir. İnmelerin yaklaşık olarak %54'ü, KAH'nın %47'si, total ölümlerin %13'ü hipertansiyona bağlı olmaktadır.^[1] Günümüzde erişkinlerin yaklaşık üçte birinde hipertansiyon bulunmaktadır.^[1] Bu kadar sık görülen ve önemli olan hastalığın tedavisinde kullanılan ajanlardan bir tanesi de diüretiklerdir. Diüretikler, özellikle dirençli hipertansiyon, yaşlı, diyabetik ve obez hastalar gibi tuza duyarlı hipertansiyon tiplerinde yararlıdır.

Tiyazid diüretikler, etkilerini esas olarak böbrek distal tüplerine etki ederek, buradaki sodyum ve klor (Na-Cl) taşınmasını engelleyerek gösterirler.^[2] Ancak, kronik kullanımda, tiazidler kan basıncı (KB) üzerine farklı yollarla etki ederler. Tiyazid diüretik baş-

landıktan 4–6 hafta sonra plazma ve damar dışı sıvı tamamen eski haline döner ancak KB'deki azalma devam eder.^[2]

Kısaltmalar:

HCTZ	Hidroklorotiyazid
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KKY	Konjestif kalp yetersizliği

Tiyazid diüretikler, hipertansiyon tedavisinde çok uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipertansiyon kılavuzlarında hidroklorotiyazid (HCTZ) veya tiazid benzeri diüretikler (klortalidon, indapamid) yıllarca ilk tercih olarak önerilmiş ve aynı başlık altında değerlendirilmiştir.^[3] Ancak, HCTZ ve tiazid benzeri diüretikler aslında kimyasal yapı olarak, farmakodinamik özellikleri açısından, hem de etki mekanizmaları ve kardiyovasküler etkileri bakımından farklıdır.^[4]

Hidroklorotiyazid ağız yoluyla alımından sonra hızla emilir, plazmada iki saat sonra en yüksek plazma yoğunluğuna ulaşır; yarılanma ömrü yaklaşık 8–15 saattir ve idrarla değişmeden atılır.^[5]

Geliş tarihi: 20.08.2016 Kabul tarihi: 06.10.2016

Yazışma adresi: Dr. Enver Atalar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06100 Ankara, Turkey.

Tel: +90 312 - 305 17 81 e-posta: eataral@hacettepe.edu.tr

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



Klortalidon, ağız yoluyla alımından 2–6 saat sonra en yüksek plazma yoğunluğuna ulaşır; yarılanma ömrü yaklaşık 29–55 saattir. Uzun kullanım sonrası yarılanma ömrü 45–60 saate ulaşır ve idrarla değişmeden atılır.^[5] Klortalidonun natriüretik etkisi en fazla 18 saat sürer ancak kronik kullanımda 48 saate kadar devam edebilir.^[5]

İndapamid, distal tüplerin proksimal kesimine etki ederek diüretik etki yapar.^[6] Ağız yoluyla alımından sonra hızla emilir, yarılanma ömrü bifaziktir; 14 ve 25 saat olarak tespit edilmiştir ve karaciğerde metabolize olur.^[6] Potasyum ve ürik asit atımına etkisi azdır; kalsiyum antagonistine benzer etkiye sahiptir.^[6] Vasküler reaktiviteyi KB'yi yükseltici aminlere olan etkisiyle azaltır ve periferik damar direncinde azalma sağlar.^[6]

Diüretiklerin kan basıncı üzerine etkileri

Klortalidon (25/g mg) ile HCTZ'nin (50/g mg) karşılaştırıldığı bir çalışmada, sekiz hafta sonunda 24 saatlik ayaktan KB ölçümü sonuçlarına göre, klortalidon ile 5 mmHg daha fazla KB düşüşü sağlanmıştır (-12.4 mmHg vs -7.4 mmHg, p=0.05).^[7] Aynı çalışmada klortalidon ile gece KB'de 7.1 mmHg daha fazla azalma saptanmıştır (-13.5 mmHg vs -6.4 mmHg, p=0.009).^[7]

Ayaktan KB izlenmesi ile anti-hipertansif ilaçların etkinliklerinin değerlendirildiği 14 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, HCTZ ve diğer anti-hipertansiflerin (Anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörü, beta bloker, anjiyotensin reseptör blokerleri [ARB], kalsiyum kanal blokeri [KKB]) KB üzerine etkileri karşılaştırılmış ve 12.5–25 mg HCTZ ile ortalama KB'de daha az azalma olduğu saptanmıştır.^[8] Bunun nedeni, HCTZ'nin gündüz KB'yi etkin şekilde azaltması ancak gece ve sabaha karşı KB üzerine etkisinin az olmasıdır.^[8] Başka bir meta-analiz sonucuna göre, 50 mg HCTZ ile diğer antihipertansifler ile benzer düzeyde etkinlik gösterilmiştir.^[9] Ancak bu dozda HCTZ'nin hipokalemi, hiponatremi, hiperürisemi, insülin direnci artışı ve iç organlarda yağ birikimi gibi yan etkileri, 25 mg dozuna göre daha sık görülmektedir.^[10] Ayrıca, 25 mg üzerindeki dozlarda, doza bağlı olarak, HCTZ ile ani kalp ölümü riski artmaktadır.^[11]

Yetmiş iki randomize çalışmanın değerlendirilip 9094 hastanın karşılaştırıldığı bir meta-analizde, indapamid ve diğer majör antihipertansifler karşılaştırılmış ve indapamid 1.5 mg/g tedavisinin diğer ilaçlara

göre en güçlü sistolik KB azalması sağladığı gösterilmiştir (-22.2 mmHg).^[12] Ancak diyastolik KB azalması diğer ilaçlarla benzerdir (-11.7 mmHg).^[12]

X-CELLENT çalışmasında, indapamid (1.5 mg/g), kandesartan (8 mg/g) ve amlodipinin (5 mg/g) kan basını üzerine etkisi karşılaştırılmıştır.^[13] Kırk–seksen yaş arası 1758 hastanın randomize olarak incelendiği bu çalışmada, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında benzer azalma saptanmıştır.^[13] Bu çalışmanın devamında, ayaktan KB ölçümlerine göre, sadece indapamid tedavisi ile KB değişkenliğinde azalma olduğu gösterilmiştir.^[14] İndapamid, HCTZ ve klortalidonun anti-hipertansif etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir diğer meta-analizde, indapamid ve klortalidonun, sistolik ve diyastolik KB'yi, HCTZ'den anlamlı olarak daha fazla düşürdüğü saptanmıştır.^[15]

Klortalidon ve indapamidin, HCTZ'ye göre daha etkin KB düşüşü sağlaması ve daha güçlü olmalarının yanı sıra, etkinlik sürelerinin daha uzun olması (klortalidon ve indapamid >24–32 saat, HCTZ <24 saat), tedavi sırasında KB değişkenliğinin daha az olmasını sağlamakta, gündüz ve gece KB kontrolüne imkan vermektedir.

Kardiyovasküler ve renal etkiler

Klortalidonla yapılan çalışmalarda, tüm nedenlere bağlı mortalitede %17 inmede %36 total kardiyovasküler olaylarda %33 ve kalp yetersizliğinde %41 azalma gösterilmiştir.^[16]

ALLHAT çalışmasında, klortalidonun kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine etkilerinin amlodipin ve lisinopriden az olmadığı, kalp yetersizliği ve KAH'dan korunma açısından ise daha fazla etkili olduğu saptanmıştır.^[17]

OSLO çalışmasında, semptomlu hipertansiyonlu hastalar HCTZ ve plaseboya randomize edilmiş, hastalar 10 yıl takip edilmişlerdir.^[18] Hidroklorotiyazid alan hastalarda KB'de anlamlı azalma sağlandığı halde (17/10 mmHg), kardiyovasküler ölüm plaseboya göre beş kat daha yüksek olarak bulunmuştur (%14 ve %3, p<0.01).^[18] Her ne kadar inme de anlamlı azalma sağlanmış olsa da, KAH olaylarındaki artış ile bu gölgelenmiştir.^[18]

ANBP-2 çalışmasında, HCTZ tedavisi, toplam kardiyovasküler olayların ve mortalitenin azaltılmasında, enalapriden daha kötü olarak saptanmış, bu

sonucun esas olarak miyokart enfarktüsü sıklığında artıktan kaynaklandığı görülmüştür.^[19]

Yakın zamanda sonuçlanan ACCOMPLISH çalışmasında, yüksek riskli hipertansif yaklaşık 11000 hasta, benazeprile ek olarak amlodipin veya HCTZ tedavisine randomize edilmiş ve her iki grupta kan basınçlarında benzer azalma olmasına rağmen, HCTZ alanlarda kardiyovasküler olay %20 daha sık görülmüştür.^[20]

Klortalidon ve HCTZ etkisini karşılaştıran ve klortalidonun daha üstün olduğunu gösteren MRFIT çalışmasına 12.866 erkek hasta alınmış, hayat tarzı değişikliği veya ilaç tedavisi yanında hastalar HCTZ veya klortalidon tedavisi olarak randomize edilmiş ve 10.5 yıl takip edilmiştir.^[21] Çalışmanın altıncı yılında, HCTZ kullanan hastalarda, mortalite %16, KAH sıklığı ise %44 daha fazla, klortalidon alan hastalarda mortalite %41, KAH sıklığı %58 daha az olarak saptanmıştır.^[21] Çalışmada HCTZ kullanan dokuz klinik, tedaviyi klortalidona değiştirmiş ve sonuç olarak KKH'ya bağlı mortalitede %28 azalma sağlanmıştır ($p<0.04$).^[21]

Geriye dönük bir analizde, HCTZ ile karşılaştırıldığında, klortalidonun, ölüm, inme, miyokart enfarktüsü, revaskülarizasyon, KKY gibi kardiyovasküler olayların sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.^[22] Hidroklorotiyazid ve klortalidonun kullanıldığı geriye dönük çalışma sonuçlarının, indirekt olarak karşılaştırıldığı bir metaanalizde, klortalidon ile kardiyovasküler olay sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.^[23]

ALLHAT çalışmasında, diyabetik ve glomerul filtrasyon hızı (GFR) 60–90 mL/dak olan hastalarda, son-dönem böbrek yetersizliğinden koruma açısından, klortalidon, ACE inhibitörü ve amlodipinden daha üstün olarak bulunmuştur.^[17] ACCOMPLISH çalışmasında ise, son dönem böbrek yetersizliğinden korunmada, amlodipin HCTZ'den daha etkin olarak saptanmıştır.^[20] Aynı çalışmada, 65 yaşından büyük hastalarda, diyalize ilerleme, amlodipin ile göreceli olarak %70 daha düşük ($p=0.05$) bulunmuş, serum kreatininde iki kat artış, GFR'nin 15 mL/dak üzerine çıkması veya diyaliz ihtiyacı amlodipin grubunda %48 daha az olduğu görülmüştür.^[20] Sonuç olarak, amlodipin ile karşılaştırıldığında, klortalidon böbrek koruyucu olarak daha etkilidir ancak HCTZ daha az böbrek koruyucudur.^[20]

Tiyazid grubunda değerlendirilmesine rağmen, kendine has özellikleri ve avantajları olan indapamid etkinliği birçok klinik çalışmada incelenmiştir. İndapamid, ACE inhibitörü (enalapril) ile karşılaştırıldığında, sol ventrikül hipertrofinde daha fazla gerileme sağlamaktadır.^[24] Diyabetes mellitusu ve hipertansiyonu olan hastalarda, albüminürinin azaltılmasında, enalapril kadar etkin bulunmuştur.^[25] İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, tekrarlayan inme sıklığına etkisinin araştırıldığı PROGRESS çalışmasında, özellikle indapamid ile kombinasyon yapıldığında, inme sıklığında azalma olduğu saptanmıştır.^[26]

ADVANCE çalışması, hipertansiyonu olan diyabetli hastalarda sabit doz indapamid ve perindopril tedavisinin, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi üzerine etkisini inceleyen, 11.140 hastanın, yaklaşık 4 yıl takip edildiği bir çalışmadır.^[27] Çalışma sonunda, indapamid+perindopril tedavisinin makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişiminde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.^[27]

HYVET çalışması, >80 yaş hipertansiyonu olan 3845 hastada, indapamid ve gerekirse perindopril tedavisinin plaseboya göre etkinliğinin incelendiği bir çalışmadır.^[28] Birincil sonlanım olan ölümcül olan ve olmayan inmede tedavi kolunda %30 ($p=0.06$), ikincil sonlanım olan tüm nedenlere bağlı mortalitede %21 ($p=0.02$), ölümcül inmede %39 (%0.04), KKY'de %64 azalma ($p<0.001$) saptanmış ve ikincil sonlanımlardaki bu anlamlı azalmalar nedeniyle, çalışma erken sonlandırılmıştır.^[28]

PATS çalışmasında, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, indapamid tedavisi ile ölümcül olan ve olmayan inmede %29 azalma sağlanmıştır ($p<0.0001$).^[29]

İndapamidin, böbrek kan akımı ve GFR üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ve kreatinin klirensini artırdığı gösterilmiştir.^[30] Hipertansiyonlu hastalarda indapamid ve HCTZ karşılaştırıldığında, benzer KB azalması sağlanan çalışmalarda indapamid tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır.^[30] İndapamid ile kreatinin klirensinde anlamlı artış, albüminüride azalma, HCTZ tedavisi ile kreatinin klirensinde azalma, albüminüride artış saptanmıştır.^[31]

Yukarıda özetlenen çalışmaları destekleyen iki yeni meta-analiz yayımlanmıştır. Hipertansiyon tedavisinde, tiyazid ve tiyazid benzeri (indapamid ve

Tablo 1. Klortalidon ve İndapamidin etkinliklerinin kanıtlandığı klinik çalışmalar

Çalışma	ilaç	Karşılaştırılan ilaç	Son nokta	Ana bulgular
ALLHAT ^[17]	Klortalidon	Amlodipin veya Lisinopril	Primer sonlanım noktası: koroner kalp hastalığı. Ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü	Klortalidon amlodipin ve lisinopriye göre noninferiyor
MRFIT ^[21]	Klortalidon	Hidroklorotiyazid	Koroner kalp hastalığı, mortalite	Klortalidon alan hastalarda mortalite %41, KAH sıklığı %58 daha az
PICXEL ^[34]	İndapamid + Perindopril	Enalapril	Sol ventrikül kitle indeksi değişimi	İndapamid + Perindopril ile daha fazla azalma (-13.6 vs -3.9 gr/m ² , p<0.0001)
LIVE ^[24]	İndapamid	Enalapril	Sol ventrikül kitle indeksi değişimi	İndapamid ile daha fazla azalma (-8.4 vs -1.9 gr/m ² , p<0.01)
REASON ^[35]	İndapamid + Perindopril	Atenolol	Sol ventrikül kitle indeksi değişimi	İndapamid + Perindopril ile daha fazla azalma (-13.6 vs -4.3 gr/m ² , p<0.02)
PREMIER ^[36]	İndapamid + Perindopril	Enalapril	Albüminüride değişim	Albüminüride azalma İndapamid + Perindopril ile daha fazla (-%40 vs -%27, p=0.007)
PROGRESS ^[26]	İndapamid + Perindopril	Plasebo	Primer sonlanım noktası (ölümcül ve ölümcül olmayan inme), majör kardiyovasküler olay, tüm nedenlere bağlı mortalite	İndapamid + Perinopril ile İnmede %43 azalma, majör kardiyovasküler olayda %40 azalma. Sadece perindopril ile inmede %5 azalma, majör kardiyovasküler olayda %4 azalma
ADVANCE ^[27]	İndapamid + Perindopril	Plasebo	Komposite makrovasküler (kardiyovasküler ölüm, ME, inme) ve mikrovasküler (nefropati, retinopati) olaylar	Primer sonlanımda %9 RRR azalması (p=0.04), kardiyovasküler ölümden %18 RRR azalması (p=0.03), renal olaylarda %21 RRR azalma (p<0.001)
HYVET ^[28]	İndapamid + Perindopril	Plasebo	Ölümcül ve ölümcül olmayan inme (Primer sonlanım), tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm (sekonder sonlanım)	Ölümcül ve ölümcül olmayan inmede %30 azalma (p=0.06), tüm nedenlere bağlı ölümden %21 azalma (p=0.02), KV ölümden %23 azalma (p=0.06), KKY'de %64 azalma (p<0.001)
NESTOR ^[30]	İndapamid	Enalapril	Albüminüride değişim	Albüminüri azalması benzer (-%46 vs -%47, p=NS)

RRR: Rölatif risk azalması; ME: Miyokart enfarktüsü; KAH: Koroner arter hastalığı; KV: Kardiyovasküler.

Tablo 2. Diüretiklerin pleiotropik etkileri^[42-44]

Etki	Hidroklorotiyazid	Klortalidon	İndapamid
Lipofilisite	Zayıf	Veri Yok	5-80 kat daha fazla (HCTZ'den)
Sempatik sinir sistemi uyarısına azaltıcı yanıt	Zayıf	Güçlü	Güçlü
Epinefrin ile uyarılan trombosit agregasyonunu azaltıcı yanıt	Zayıf	Güçlü	Güçlü
Karbonik Anhidraz izoenzim inhibisyonu	Zayıf	Güçlü	Güçlü
VEGF, TGF beta1-2, FGF-R3, NRP2 İnhibisyonu	Yok	Var	Data yok
PAI-1 artışı	Var	Veri yok	Veri yok
Uzun etki süresi ve hacim dağılımı	Hayır	Evet	Evet
Kan basıncını esas olarak vazodilatasyonla düşürür	Hayır	Evet	Evet
Lipid ve glukozda minimal değişim	Hayır	Hayır	Evet
Serum sodyum ve potasyumunda minimal değişim	Hayır	Hayır	Evet
Kan basıncında azaltıcı etki	Zayıf	Güçlü	Güçlü

HCTZ: Hidroklorotiyazid; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; TGF: Dönüştürücü büyüme faktörü, FGF: Fibroblast büyüme faktörü; NRP: Nöropilin, PAI: Trombosit aktivasyon inhibitörü.

klortalidon) diüretiklerin kalp koruyucu etkilerinin incelendiği meta-analizde, inme, kardiyovasküler olay ve KKY gelişiminde tiyazid tipi diüretik tedavisi ile azalma bulunmazken, tiyazid benzeri diüretik tedavisi ile inme sıklığında %18, kardiyovasküler olay sıklığında %22 ve KKY sıklığında %43 azalma olduğu saptanmıştır.^[32] Diğer meta-analizde ise, plasebo ile karşılaştırıldığında, tiyazid diüretiklerin mortaliteyi azaltmadığı, tiyazid benzeri diüretiklerin ise plaseboya göre %14 mortalite azalması sağladığı gösterilmiştir.^[33] Benzer KB azalması durumunda da, tiyazid benzeri diüretiklerin, tiyazid diüretiklere göre, kardiyovasküler olay sıklığında %12, KKY sıklığında %21 ek azalma sağladıkları gösterilmiştir.^[33]

Sonuç olarak, hipertansiyonda indapamid ve klortalidon tedavisi, tek başına ve kombinasyonlarda, sol ventrikül kitlesinde gerileme, mikroalbuminüride azalma, diyabetik nefropatide düzelleme, GFR'de artış, inme ve ölüm sıklığında azalma sağlamaktadır. Tablo 1'de klortalidon ve indapamid ile yapılan başlıca çalışmalar özetlenmiştir.

Diüretiklerin pleiotropik etkileri

İndapamid ve klortalidonun, HCTZ'ye göre farkı, miligram bazında karşılaştırıldığında daha güçlü olması yanında hedef organları koruyucu etkileri de (pleiotropik etki) vardır. Örneğin, indapamid, benzer KB azalması yapmasına rağmen HCTZ'ye göre daha etkin bir böbrek koruyucu etki sağlar.^[37] İndapamidin

antioksidan özelliği ile mikrovasküler fonksiyonu düzelttiği ve anti-fibrotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^[31,38] Hipertansiyonu olan diyabetik hastalarda indapamid (1.5 mg) ve HCTZ nin (25 mg) miyokart dokusuna ve arterler üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, indapamidin endotel ve arter fonksiyonlarını düzelttiği, sol ventrikül fonksiyonlarında artış yaptığı saptanmıştır.^[39] Meta-analiz sonuçlarına göre, indapamidin sol ventrikül kitle indeksindeki azaltıcı etkisi, KB düşürücü etkisinden bağımsızdır.^[40]

MRFIT çalışmasının geriye dönük analizine göre, klortalidon, HCTZ ye göre sol ventrikül kitlesini daha fazla azaltmaktadır.^[41] Klortalidonun kollajen depolanmasında rolü olan ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesinde etkisi olan TGF Beta 1 ve Beta 3 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.^[41] Klortalidon, trombosit agregasyonunu, damar geçirgenliğini azaltır ve yeni damar oluşumunu artırır.^[42] Ayrıca, klortalidon ve indapamid belirli karbonik anhidraz izoenzimlerini, HCTZ'den yaklaşık >10.000 kat daha fazla azaltmaktadır.^[43] Tablo 2'de diüretiklerin pleiotropik etkileri özetlenmiştir.

Diüretiklerin yan etkileri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretik tedavisinin, metabolik parametreler ve serum elektrolit düzeyleri üzerine olumsuz etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak değişik diüretiklerin yan etki geliştirme riskleri ve sıklıkları birbirinden farklıdır.

Hidroklorotiyazid ve klortalidon tedavisi ile insülin direnci ve yeni diyabet gelişimi riski artmakta, 12.5–50 mg gibi düşük dozlarda bile, HCTZ tedavisi glikoz metabolizmasında bozukluğa ve yeni diyabetes mellitus riskinde artışa neden olabilmektedir.^[45]

Hidroklorotiyazid ve klortalidon tedavisi, lipid profili üzerine de olumsuz etkiye sahiptir. Total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, HDL-K düzeyinde azalma yaptıkları gösterilmiştir.^[46]

Hidroklorotiyazid ve klortalidon tedavisi, hipokalemiye, daha nadir olarak da hiponatremi ve hipomagnesemiye neden olabilmektedir. Elektrolit bozuklukları, yüksek doz tedavide daha sık görülmektedir. Klortalidon ve HCTZ'nin değerlendirildiği bir meta-analizde, iki ilacın eşit dozlarında, hipokalemi riskinde artış olmadan, klortalidon ile KB azalmasının HCTZ'ye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[47] HCTZ tedavisi ile, doz artışı ile birlikte, doza bağlı olarak, kalp durması riski artmaktadır.^[11] Kalp durması riski, HCTZ 25 mg ile karşılaştırıldığında, 50 mg HCTZ ile risk 1.7 kat, 100 mg ile 3.6 kat artmaktadır.^[48] Hidroklorotiyazid ve klortalidon tedavisi, serum ürik asit düzeyinde artışa da neden olabilmekte özellikle gut hastalığı olan hastalarda, gut ataklarını tetikleyebilmektedir.^[10]

İndapamid ve HCTZ'nin metabolik etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, KB'de benzer azalma olmasına rağmen, indapamidin metabolik olarak nötral olduğu, HCTZ'nin trigliserid ve glukoz düzeyinde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiş ve sonuçta; indapamidin metabolik olarak nötral etkiye sahip olduğu, serum lipidleri ve glukoz metabolizması üzerine etki göstermediği ve ürik asit düzeylerinde artış yapmadığı saptanmıştır.^[49]

Sonuç

Hipertansiyon tedavisinde, HCTZ ve tiyazid benzeri diüretikler çok uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Çalışmalarda, klortalidon ve indapamidin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.^[16,17,21,27,29] Ancak, hiçbir randomize çalışmada HCTZ tekli tedavisinin mortalite ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmemiştir; dahası, iki çalışmada HCTZ tedavisinin plaseboya göre mortalite ve kardiyovasküler hastalık gelişimini artırdığı saptanmıştır.^[18,21] Her ne kadar birebir ileriye dönük, randomize karşılaştırma

çalışmaları olmasa da, meta-analiz sonuçlarına göre, HCTZ tedavisinin, kardiyovasküler olay ve mortalite riskini azaltmada indapamid ve klortalidondan daha az etkili olduğu açıktır.

İndapamid ve klortalidonun bu olumlu etkileri, KB düşürücü etkilerinin daha güçlü olmasına, daha uzun süreli etkin KB kontrolü sağlamlarına ve pleiotropik etkilerine bağlı olabilir. Ayrıca, indapamid, HCTZ'nin aksine, metabolik olumsuz etkiye sahip değildir.^[49]

Eğer bir hipertansiyonlu hastaya diüretik tedavisi planlanıyorsa veya gerekliyse, daha etkin KB kontrolü sağlayan, kardiyovasküler olay ve mortalite riskini azaltan ve daha az yan etkiye sahip olan, klortalidon veya indapamidin tercih edilmesi daha uygun olacaktır.^[50]

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513–8. [Crossref](#)
2. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:793–802.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560–71. [Crossref](#)
4. Germino FW. Which diuretic is the preferred agent for treating essential hypertension: hydrochlorothiazide or chlorthalidone? *Curr Cardiol Rep* 2012;14:673–7. [Crossref](#)
5. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4–9. [Crossref](#)
6. 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;14:139–46. [Crossref](#)
7. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352–8.
8. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. 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. [Crossref](#)
9. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for

- primary hypertension. The Cochrane Library 2014. [Crossref](#)
10. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706–15. [Crossref](#)
 11. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852–7. [Crossref](#)
 12. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:131–40. [Crossref](#)
 13. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006;19:113–21. [Crossref](#)
 14. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011;58:155–60. [Crossref](#)
 15. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041–6. [Crossref](#)
 16. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255–64. [Crossref](#)
 17. 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;288:2981–97. [Crossref](#)
 18. Leren P, Helgeland A. Oslo hypertension study. *Drugs* 1986;31:41–5. [Crossref](#)
 19. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). Australian Comparative Outcome Trial of ACE inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:779–91. [Crossref](#)
 20. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173–81. [Crossref](#)
 21. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82:1616–28. [Crossref](#)
 22. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689–94. [Crossref](#)
 23. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110–7. [Crossref](#)
 24. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret 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. [Crossref](#)
 25. Puig JG, Marre M, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2007;20:90–7. [Crossref](#)
 26. 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;358:1033–41. [Crossref](#)
 27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. 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;370:829–40.
 28. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. [Crossref](#)
 29. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–7.
 30. 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.
 31. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *The American journal of cardiology* 1996;77:23–5. [Crossref](#)
 32. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1453–63. [Crossref](#)
 33. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033–40. [Crossref](#)
 34. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, et al. Perindopril/indapamide combination more effective

- tive than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063–70.
35. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;17:660–7. [Crossref](#)
 36. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063–71. [Crossref](#)
 37. Plante GE, Dessurault DL. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1988;84:98–103. [Crossref](#)
 38. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1515–26. [Crossref](#)
 39. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, Mancini M, Ghione S, Lombardi M, et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens* 2011;29:364–72. [Crossref](#)
 40. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Cinteza M, et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2014;168:446–56. [Crossref](#)
 41. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996;77:17–9. [Crossref](#)
 42. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463–70. [Crossref](#)
 43. Temperini C, Cecchi A, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Sulfonamide diuretics revisited--old leads for new applications? *Org Biomol Chem* 2008;6:2499–506. [Crossref](#)
 44. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. *Clinical pharmacokinetics* 1999;37:7–12.
 45. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1065–70. [Crossref](#)
 46. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:25–9. [Crossref](#)
 47. Perez-Stable E, Caralis PV. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid, and potassium metabolism. *Am Heart J* 1983;106:245–51. [Crossref](#)
 48. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405–12. [Crossref](#)
 49. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001;24:1155–65. [Crossref](#)
 50. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ* 2011;343:d5644. [Crossref](#)

Anahtar sözcükler: Diüretikler; hipertansiyon; tiazid diüretikler.

Keywords: Diuretics; hypertension; thiazide diuretics.

