

## Diuretikumok – ellenérvek

Paragh György dr.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

*Jelen közlemény célja, hogy a diuretikumoknak a kedvezőtlen hatásaira hívja fel a figyelmet. Egyes becslések szerint a diuretikumok a XX. század egyik leghatékonyabb gyógyszerei, több életet mentenek meg, mint az antibiotikumok, épp ezért nagyon fontos az, hogy a mindennapi alkalmazás során tekintettel legyünk a nemkívánatos mellékhatásokra is.*

**A** diuretikumok alkalmazása mellett megfigyelhető volumendeplició és a volumen-csökkenés következtében aktiválódó renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer, amelynek következtében angiotenzin-II, illetve aldoszteron-szint emelkedése jön létre és ez a reguláció a szívre kedvezőtlen hatást gyakorol (1. ábra).

### Hypokalaemia

A hatékony diuretikumok közös sajátossága az, hogy a káliumszintet csökkentik, ezt bizonyítják azok a vizsgálatok, ahol nézték azt, hogy a diuretikumok a monoterápiában káliumpótlással, káliumpótlással és káliumspóroló diuretikumokkal együtt alkalmazva milyen gyakorisággal okoznak hypokalaemiát és hyperkalaemiát. Kimutatták azt, hogy a káliumpótlás nélkül jelentős százalékban számolni kell a hypokalaemia valószínűségével (1). Az 1. táblázat a hypokalaemia és hyperkalaemia előfordulásának gyakoriságát mutatja a különböző vízhajtók esetében.

### Hypomagnesaemia

A diuretikumok jelentős mértékben csökkentik a magnéziumszintet, hiszen a magnézium 70%-a a disztális Henle-kasban reszorbeálódik és 10%-a a disztális tubulusban és a diuretikumok ezt gátolják. Ezenkívül a diuretikumok hatására létrejött hypercalcaemia, a metabolikus acidózis és a hypokalaemia is csökkenti a magnézium a reszorpcióját, és ezek együttesen vezetnek a magnéziumszint csökkenéséhez (2, 3, 4, 5, 6). A hypokalaemia és a magnéziumszint csökkenése magyarázhatja azokat a megfigyeléseket, amelyek arra utalnak, hogy a diuretikus kezelés mellett a kardiovaszkuláris mortalitás nő.

A Dutch-tanulmány azt mutatta ki, hogy 1,8-szor nagyobb volt az akut szívhalál a diuretikumot kapó (főleg tiazidot, vagy káliumspóroló diuretikumot) egyénekben azokhoz képest, akik diuretikum kezelésben nem részesültek (7). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a magnéziumszint csökkenése, angiotenzin, al-

doszteronemelkedés, hypokalaemia, szimpatikus aktivitásnövekedés és a PH változása együttesen olyan metabolikus hatásokat eredményez, amelyek eredményeként a szív működése károsodik és ez hosszú és rövid távon is kedvezőtlen. Épp ezért ezekre a hatásokra állandóan figyelniük kell.

### Hyponatraemia

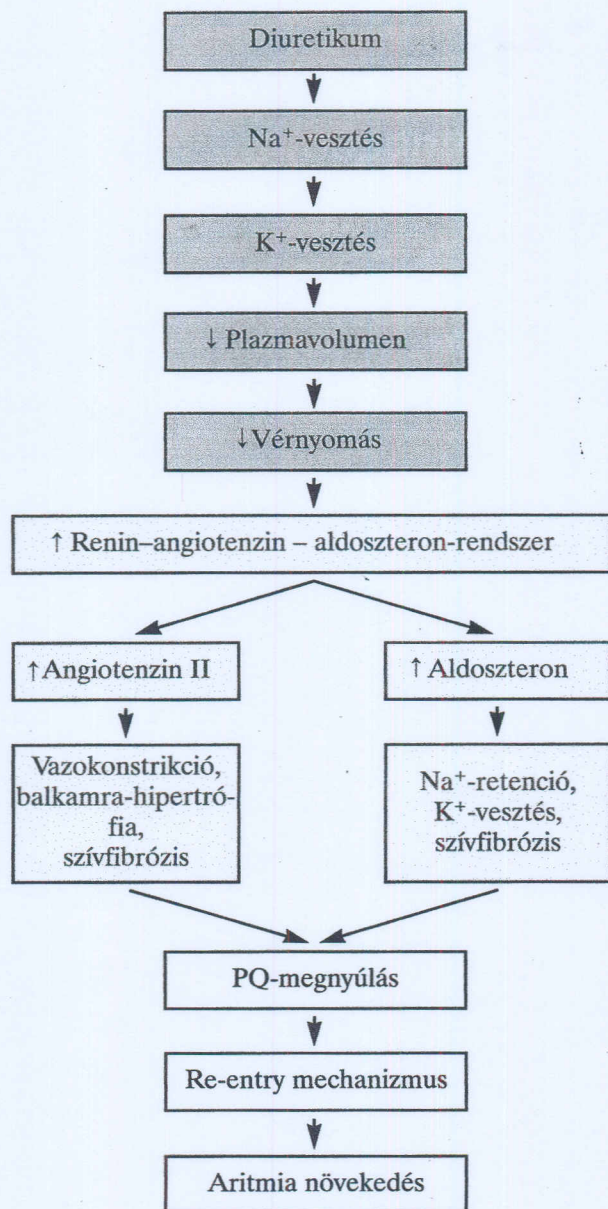
A diuretikum alkalmazása során jelentkező kedvezőtlen mellékhatás a hyponatraemia. Különösen a tiazid diuretikumoknál figyelhető meg, idősebbeknél gyakrabban fordul elő, nőknél négyszer gyakoribb, mint férfiakon, és a tiazidokon kívül más diuretikumoknál is jelen van (8, 9, 10, 11, 12, 13). Problémát jelent az is, hogy amennyiben a hyponatraemiát gyorsan próbáljuk korrigálni, akkor súlyos, demialinizációs szindróma alakulhat ki. A tiazid diuretikumoknál a hyponatraemia veszélyét az adja, hogy a tiazid diuretikumok a nátrium-klorid transzportra hatva csökkentik a vizelet víztartalmát, ezenkívül a vese nátrium-kálium-vesztése, valamint az antidiuretikus hormon fokozott termelése járul hozzá ehhez a nem kívánt mellékhatáshoz (14). A tiazid diuretikumok hyponatraemiát okozó hatásának mechanizmusa tehát:

- csökken a vizelet víztartalma,
- nő a vese nátrium- és kálium-vesztése,
- fokozódik az ADH-hormon termelése.

### Hypercalcaemia

A másik, nem kívánt mellékhatás a hypercalcaemia. A diuretikumok, elsősorban a tiazid diuretikumok csökkentik a vese kalciumürítését a proximális tubulusokban, amely kalciumkövek kialakulását segíti elő (15).

A proximális tubulusban a só- és kalciumfelszívódás növekszik, ennek eredményeképpen a vese kalciumürítése csökken (16). Ezenkívül fokozzák a csontreszorpciót és a parathormon szekrécióját, amelyek szintén a hypercalcaemia kialakulását segíthetik elő (17).



1. ábra: A diuretikumok renin-angiotenzin-rendszer befolyásoló hatása

### Sav-bázis zavar

Az elektrolitváltozások is hatással vannak a sav-bázis egyensúlyra, a volumenhiány következtében aldosteron túlprodukció jön létre, amely fokozza a disztális nephron szakaszon a protonkiválasztást, amely metabolikus alkalózishoz vezet. A proximális tubulusban megfigyelhető a nátrium-hidrogén csere fokozódása, ami szintén elősegíti a metabolikus alkalózis kialakulását (18, 19). Az idős glaukómás betegeknél alkalmazott karbonanhidráz-bénítő a bikarbonát visszaszívás gátlásán keresztül metabolikus acidózist válthat ki, különösen idős betegeknél, akiknél a vesefunkció csökken és a vese korrekációs képessége beszűkül (20).

1. táblázat: A hypokalaemia és a hyperkalaemia gyakorisága

	Hypokalaemia K <sup>+</sup> < 3,5 mEq/l (n=1881)	Hyperkalaemia K <sup>+</sup> > 5 mEq/l (n=2177)
Kaliuretikus vízajtó (n=870)	217 (24,9)	0
Kaliuretikus vízajtó káliummal (n=513)	101 (19,7)	27 (3,6)
Kaliuretikus és K <sup>+</sup> -spóroló vízajtó (n=438)	66 (15,1)	76 (17,3)
Kaliuretikus és K <sup>+</sup> -spóroló vízajtó káliummal (n=60)	12 (20,0)	24 (6,3)
Összesen	396 (21,1)	127 (5,9)

A sav-bázis zavar harmadik elemét a káliumspóroló diuretikumok adják.

A káliumspóroló diuretikumok:

- csökkentik a disztális protonürítést,
- a hyperkalaemia, ami ebben az esetben a vesében kialakul, az ammóniaképződést csökkenti, és az ammóniaképződés csökkenése a vesében gátolja a pufferoló képességet,
- ez a két hatás együttesen csökkenti a savszekréciót.

Ezek együttesen vezetnek ahhoz, hogy különösen cirrózisos betegeknél a spironolakton kezelés során metabolikus acidózis alakulhat ki.

### Diuretikumok károsítják az inzulinszenzitivitást

A következő kedvezőtlen hatás, amely az irodalomban igen nagy számban fordul elő, a diuretikumok inzulinrezisztenciára gyakorolt hatása. Ez a hatás régóta ismert. Moller és Flier közölte először az inzulinrezisztencia fokozódását (21). A 40 mg-os hidrokroloziazid 18 héten át történő adagolása során az inzulinrezisztencia növekedését figyelték meg. A fenti tanulmányban hipertóniás betegeket kezeltek különböző antipertenzív szerekekkel, és abban a hipertóniás betegcsoportban, amely hidrokroloziazidot kapott, a diabétesz gyakorisága jóval nagyobb volt, a vércukorértékek is jelentős mértékben növekedtek azon betegcsoporthoz képest, amelyik betegcsoportot angiotenzin-receptor-blokkoló kezelésben részesült (22). Egy másik tanulmányban szintén azt vizsgálták, hogy az angiotenzin-blokkoló és a diuretikum hogyan hat az izom szimpatikus aktivitására és az inzulinrezisztenciára és azt találták, hogy a tiazid diuretikum rontja az inzulinrezisztenciát és nem hat a szimpatikus aktivitásra, szemben a receptor-blokkolóval, amely mindkettőre kedvező hatást fejtett ki (23). Felvetődött az a kérdés, hogy vajon ez a hatás dózisfüggő-e. Eliot és munkatársai vizsgálták azt, hogy hogyan változik az inzulinrezisztencia olyan egyéneknél,

akik nem kaptak diuretikumot, azokhoz képest, akik kisdózisban és nagyobb dózisban kapták a tiazid diuretikumot. Azt találták, hogy azok az egyének, akik nem kaptak diuretikus kezelést, az inzulinérzékenység normális volt, míg az inzulinrezisztencia kisdózisú diuretikum adása mellett növekedett és nagyobb dózisú diuretikum tovább növelte az inzulinrezisztenciát (24). Az inzulinrezisztencia kialakulásában szerepe lehet az inzulinreceptor-aktivitás változásának, amelyet a következő szellemes kísérletben *Gill és munkatársai* igazoltak. 10 egészséges egyént és hat 2-es típusú diabéteszes beteget vizsgáltak, nézték a nagy affinitású inzulinreceptor, illetve az alacsony aktivitású inzulinreceptor-szám változását, és azt mutatták ki, hogy a nem-diabéteszes betegcsoportban a diuretikum alkalmazása mellett az alacsony affinitású inzulinreceptor-szám növekedése volt megfigyelhető, míg a diabéteszes csoportban sem az alacsony, sem a magas aktivitású receptorszám nem emelkedett, ami arra utal, hogy a receptoraktivitás a nagy és alacsony aktivitású receptorokban való eltolódás is hozzájárulhat az inzulinrezisztencia kialakulásához (25). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a diuretikumok alkalmazása mellett kialakult inzulinrezisztencia hátterében a hypokalaemia, a hypokalaemia következtében a pancreas inzulinkiáramlás csökkenése, valamint az izom inzulinrezisztenciájának a fokozódása állhat.

#### Lipidszintek változása

Az inzulinrezisztencián kívül megfigyelhető a diuretikumok alkalmazása mellett a lipidszintek változása, a koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid emelkedése és a HDL csökkenése. Egyes vizsgálatok szerint a tiazid diuretikumok 6,5%-kal emelik az összkoleszterint, 15%-kal az LDL-koleszterint és 23%-kal a trigliceridszintet (26). Ez a hatás dóziszfüggő, függ a kiindulási koleszterinértéktől is, a terápia megszűntével normalizálódik a lipidszint. Érdekes módon minél alacsonyabb a koleszterinérték, annál kifejezettebb a koleszterinemelkedés. A menopauza előtt lévő nőknél a tiazidok nem hoznak létre lipideltérést, menopauza után emelik az LDL-koleszterin-szintet. 60 év felett csökken a tiazidok lipidekre gyakorolt hatása (27, 28).

A lipidekre gyakorolt hatás hátterében 3 tényező áll.

- Egyrészt a volumencsökkenés következtében kialakult szimpatikus aktivitásfokozódás,
- másrészt a hypokalaemia következtében a máj endogén lipidszintézisének fokozódása,
- harmadrészt pedig az inzulinrezisztencia miatt a glükózszint emelkedése, amely az endogén lipidszintézis fokozásával trigliceridszint emelkedést hoz létre.

#### Szexuális zavarok

A diuretikumok alkalmazása mellett számos tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy az élet minőségét jelentősen befolyásoló szexuális funkciók zavart

szenvednek. A placebo-kontrollált MRC-vizsgálatban közepes hipertóniában szenvedő egyéneknél 1000 betegből 19,58 esetben impotencia alakult ki (29). Ezeket az eredményeket megerősítette a „quality of life” vizsgálat is. Egy másik vizsgálat mind a tiazid, mind non-tiazid diuretikumok erektilis diszfunkcióra gyakorolt kedvezőtlen hatásáról számolt be (30, 31). Ennek a hátterében volumenhiányon kívül a nátrium-kálium anyagcsere megváltozása és a receptorok érzékenységének változása és a szimpatikus aktivitás változása állhat.

#### A diuretikumok és daganatos betegségek

Egyes megfigyelések arra hívják fel a figyelmet, hogy a tartós diuretikus kezelés növeli a vesedaganatok számát. A *Finkle és munkatársai* azt mutatták ki, hogy 1,4–2,9-szeresre nőtt a vesedaganatok száma a tartós diuretikus kezelésnél (32). Más munkacsoport arra hívta fel a figyelmet, hogy az emlődaganat incidenciája kismértékben nő a tiazid diuretikum és a káliumpóroló diuretikum alkalmazása mellett (33).

#### Vesekövesség

A diuretikumok elősegítik a vesekövesség kialakulását, ami azzal magyarázható, hogy egyrészt hypercalcaemiát hoznak létre, másrészt megváltoztatják a tubuláris, illetve a vizelet PH-t, ennek eredményeként az ott lévő kalciumfoszfát kicsapódik és vesekövesség alakul ki, különösen a karboanhidráz-bénítők ezen kedvezőtlen hatására hívnám fel a figyelmet. 11-szer nagyobb volt azon glaukómás betegeknél a vesekövesség, akik karboanhidráz-bénítőt kaptak, azokhoz képest, mint akik nem kapták ezt a diuretikumot (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

#### Hiperurikémia

A diuretikumok a volumencsökkenés miatt fokozzák a húgysavszintet, a volumencsökkenés fokozza a húgysav reszorpcióját. A tiazidok 10 napon belül növelik a húgysavszintet. 3693 egyén 50 mg chlorthalidonnal történt kezelése során 15 betegnél alakult ki köszvény, de ebben a tanulmányban nem vizsgálták azt, hogy hány beteg kapott köszvényellenes kezelést. Kimutatták azt, hogy 1,87-szeresre nő a hiperurikémia gyakorisága a tiazid kezelés során, hogyha egyéb antihipertenzív szerrel történik a tiazid diuretikumok alkalmazása, akkor 2,22-szeresre nő ennek a gyakorisága. Ez az elváltozás dóziszfüggő. 1000 betegből 14,5 beteget kell évente kezelni köszvény miatt (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

#### Ototoxicitás

Az ototoxicitás, amely elsősorban a kacsdiuretikumok alkalmazásánál figyelhető meg. Azért kell erre odafigyelni, mert 250–2000 mg furosemid alkalmazásánál a betegek 25%-ánál észleltek reverzibilis halláskárosodást (49, 50, 51, 52).

## Egyéb ritka mellékhatások

A másik csoportja a diuretikumok mellékhatásának az idioszinkrázia talaján kialakult mellékhatás típus. Ebbe tartozik a pancreatitis is. A betegek egy jelentős részénél kimutattak a nagyobb dózisú diuretikum alkalmazása mellett amidázemelkedést, amely a diuretikum abbahagyását követően csökkent, ezt általában kímélően is bizonyították (53, 54, 55).

A másik, sajnos akut veseelégtelenséghez vezető kedvezőtlen hatás, az akut intersticiális nephritis, amelyet a tiazid diuretikumokon kívül a furosemid, indapamid és a triamteren is kiválthat, és nem szabad elfelejteni a diuretikumok okozta bőrelváltozásokat sem, amely fotoszenzitív eruptív elváltozások generalizált, exanthemák és UV-fény hatására kialakult allergiás fotodermatitis formájában jelentkezhet (56, 57, 58).

A diuretikumok közül a tiazid diuretikumok pulmonális ödémát is kiválthatnak, nem nagy számban. Eddig 31 ilyen esetet közöltek a világon, de amennyiben kiváltják, ez életet veszélyeztető állapot, általában azon egyéneknél fordul elő, akik korábban már kaptak diuretikumot. Az alkalmazás után 1 órával jelentkeznek a tünetek, ebben az esetben a furosemid jótékony hatású szokott lenni (59, 60).

## Következtetések

Összefoglalva el lehet mondani azt, hogy valóban a diuretikumok a XX. század csodaszerei, hiszen jelentős mértékben javították a betegek életkilátásait, de ugyanakkor számos plusz problémát vetettek fel és ahhoz, hogy továbbra is a diuretikumok a XX. század csodaszerei legyenek, ahhoz az alkalmazás során figyelembe kell venni ezeket a mellékhatásokat és a megfelelő indikációk esetén kell csak a diuretikumokat alkalmazni.

Azt le kell szögezni, hogy kisdózisban történő alkalmazásnál nem kell félni ezektől a mellékhatásoktól. Az egyik leggyakrabban használt diuretikumok a tiazidok, amelyeket naponta 12,5 mg-nál kisebb dózisban alkalmazunk.

*Irodalom: 1. Greenberg A. Diuretic Complications. Am J Med Sci 2000; 319: 10–24. – 2. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int 1997; 52: 1180–1195. – 3. Davies DL, Fraser R. Do diuretics cause magnesium deficiency? Br J Clin Pharmacol 1993; 36: 1–10. – 4. Ryan MP, Devane J, Ryan MF, et al. Effects of diuretics on the renal handling of magnesium. Drugs 1984; 28 (Suppl 1): 167–181. – 5. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. Acta Physiol Scand 1994; 618 (Suppl): 1–55. – 6. Leary WP, Reyes AJ. Diuretic-induced magnesium losses. Drugs 1984; 28 (Suppl 1): 182–187. – 7. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients.*

*Ann Intern Med 1995; 123: 481–487. – 8. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. Ches 1993; 103: 601–606. – 9. Booker JA. Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: the role of thiazide therapy and stress. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 108–113. – 10. Abramow M, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretic-induced hyponatremia. Adv Nephrol Necker Hosp 1984; 13: 1–28. – 11. Walters EG, Barnes IC, Price SA, et al. Hyponatraemia associated with diuretics. Br J Clin Pract 1987; 41: 841–844. – 12. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. N Engl J Med 1986; 314 (24): 1529–1535. – 13. Berl T. Treating hyponatremia: what is all the controversy about? Ann Intern Med 1990; 113: 417–419. – 14. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Med Sci 2004; 327: 109–111. – 15. Costanzo LS, Moses AM, Rao KJ, Weiner IM. Dissociation of calcium and sodium clearances in patients with hypoparathyroidism by infusion of chlorothiazide. Metabolism 1975; 24: 1367–1373. – 16. Lajeunesse D, Brunette MG. The hypocalciuric effect of thiazides: subcellular localization of the action. Pflügers Arch 1991; 417: 454–462. – 17. Malluche HH. Miner Electrolyte Metab 1980; 4: 89–96. – 18. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride-depletion alkalosis. Am J Physiol 1991; 261: R771–781. – 19. DuBose TD. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 408–471. – 20. Chapron DJ, Gomonin IH, Sweeney KR. Acetazolamide blood concentrations are excessive in the elderly: propensity for acidosis and relationship to renal function. J Clin Pharmacol 1989; 29: 348–353. – 21. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance – mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325: 938–948. – 22. Yudkin JS. Hypertension and non-insulin dependent diabetes. Br Med J 1991; 303: 730–731. – 23. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 868–873. – 24. Elliott WJ. Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: intention-to-treat versus actual on-therapy experience. Am J Med 1995; 99: 261–269. – 25. Gill JS, Al-Hussary N, Atkins TW, et al. Possible role for insulin receptors in the mechanism of thiazide induced glucose tolerance. J Hypertens 1984; 2 (Suppl): S573–576. – 26. Ames RP. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins, I. Diuretics. Drugs 1986; 32: 260–278. – 27. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. Br Med J 1990; 300: 975–998. – 28. Morgan TO. A review of the antihypertensive effects of felodipine alone or in combination. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 151 (Suppl 5): S39–45. – 29. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate*