

Hipertansiyon tedavisinde diüretikler

Douglas L. Blowey¹

Alındı: 8 Mayıs 2015 / Revize Edildi: 11 Ocak 2016 / Kabul Edildi: 12 Ocak 2016

© IPNA 2016

Özet Diüretikler uzun zamandır hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Tiyazid diüretikler hipertansiyon için en sık reçete edilen diüretiklerdir, ancak diğer diüretik sınıfları alternatif durumlarda yararlı olabilir. Diüretikler artık yetişkinlerde ve çocuklarda hipertansiyon tedavisi için tercih edilen ajan olarak görülme de, kabul edilebilir ilk seçenekler olmaya devam etmektedir. Diüretikler hipertansif hastalarda kan basıncını etkili bir şekilde düşürür ve hipertansiyonu olan yetişkinlerde olumsuz kardiyovasküler sonuç riskini azaltır. Çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle, primer hipertansiyon tedavisinde tercih edilen tia- zid diüretik klortalidon olabilir. Diğer diüretik türleri (örn. loop, potasyum koruyucu) kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diğer çeşitli durumlara bağlı hipertansiyonun tedavisinde yararlı olabilir. Tiyazidlerin yaygın yan etkileri çoğunlukla dozla ilişkilidir ve elektrolit ve metabolik anormallikleri içerir.

Anahtar Kelimeler Hipertansiyon · Çocuklar · Tiyazid diüretik · Hidroklorotiyazid · Klortalidon · Diüretikler

Nefroloji uzmanının kliniğini yönetirken, 6 aylık yaşam tarzı değişiklikleri denemesine rağmen devam eden yüksek ofis kan basıncı ölçümleri olan 15 yaşında obez bir Kafkas erkek çocuğu ile önceden gönderildiniz. Her iki ebeveyn de 20'li yaşlarının ortalarında hipertansiyon geliştirmiş ve ailenin birkaç üyesinde 40'lı yaşlar arasında kardiyovasküler hastalık gelişmiştir.

✉ Douglas L. Blowey
dblowsy@cmh.edu

¹ Pediatri ve Farmakoloji, Pediatrik Nefroloji Bölümü, Children's Mercy Hospital, Missouri Üniversitesi, 2401 Gillham Road, Kansas City, MO 64108, ABD

ve 50 yaşında. Obezite dışında, fizik muayenesi ve serum elektrolitleri, kreatinin, idrar tahlili ve tiroid çalışmaları dikkat çekici değildir. Hemoglobin A1c hafifçe yükselmiştir ve açlık lipid profili total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliseritlerde hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Ekokardiyogramda normal fonksiyonlu hafif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (LVH) görülmektedir.

Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen devam eden kan basıncı yükselmeleri, ailede güçlü bir hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık öyküsü ve hedef organ tutulumu (örn. LVH) göz önüne alındığında, fellow farmakolojik tedaviye başlanmasını önerir ve bir diüretik ile tedaviye başlanmasını önerir. Klinikte bursiyerler arasında yapılan bir tartışma, diüretik kullanımı ve hipertansiyonla ilgili çeşitli klinik soruların oluşmasıyla sonuçlanır.

Mevcut hipertansiyon kılavuzlarında diüretikler tercih edilen ilk basamak antihipertansif ajanlar olarak önerilmekte midir?

Hiper tansiyon tedavisine yönelik mevcut yetişkin kılavuzlarında [1-6], tiyazid diüretik sınıfı, başlangıç antihipertansif ilaç tedavisi için tercih edilen birkaç potansiyel ilaçtan biri olarak önerilmektedir (Tablo 1). Bu, tiyazid diüretiklerin tercih edilen başlangıç tedavisi olarak kullanılmasını öneren önceki kılavuzlardan bir değişikliktir; bu öneri o dönemde mevcut olan sonuç çalışmalarına (örn. ALLHAT) [7, 8], maliyete ve diğer hususlara dayanmaktadır. Tedavi, genel mortalite ve kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal sonuçlara ilişkin en güncel literatürü kullanan Sekizinci Ortak Ulusal Komite'nin (JNC 8) [1] çoğunluğunun üye konsensüs görüşü, bir tiya- zid diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin II reseptör antagonisti (ARB) veya uzun etkili

Published online: 16 March 2016

 Springer

Tablo 1 Primer hipertansiyonda diüretik kullanımına ilişkin kılavuz önerilerinin özeti

Kılavuz	Tavsiye
Yetişkin	
JNC 8 [1]	2014 Dört ilaç sınıfı arasından önerilen seçim <ul style="list-style-type: none"> • Tiyazid tipi diüretikler • ACE inhibitörleri • Anjiyotensin reseptör antagonisti • Kalsiyum kanal blokerleri (uzun etkili)
ESH/ESC [5]	2013 Beş ilaç sınıfı arasından önerilen seçim <ul style="list-style-type: none"> • Tiyazid tipi diüretikler • ACE inhibitörleri • Anjiyotensin reseptör antagonisti • Kalsiyum kanal blokerleri (uzun etkili) • Beta-bloker
NICE [6]	2011 >55 yaş veya Afrikalı Amerikalı/ Karayipli <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek kalp yetmezliği riski kanıtı için kalsiyum kanal blokeri uygun değilse tiyazid tipi diüretik Adım #3 <ul style="list-style-type: none"> • Tiyazid tipi diüretik
Kanada [3]	2014 Dört ilaç sınıfı arasından önerilen seçim <ul style="list-style-type: none"> • Tiyazid tipi diüretikler • Beta-bloker (<60 yaş) • ACE inhibitörleri • Kalsiyum kanal blokerleri (uzun etkili)
DSÖ [4]	2003 Tiyazid tipi diüretik
Siyahlarda hipertansiyon yönetimi [2]	2010 Tiyazid tipi diüretikler Kalsiyum kanal blokerleri
Pediyatrik	
Görev gücü 4. Rapor [15]	2004 Tercih edilen ajanlar yok, diüretikler düşünülebilir
Avrupa İnsan Hakları Derneği Hipertansiyon [16]	2009 Tercih edilen ajan yok, diüretikler düşünülebilir

ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim

Siyah olmayan hipertansif hastalarda kalsiyum kanal blokeri başlangıç ilaç tedavisi için makul seçeneklerdir. Siyah popülasyonda, bir kalsiyum kanal blokeri veya tiyazid diüretik alanlara kıyasla ACE inhibitörleri ile monoterapi alan siyah hastalarda daha düşük kan basıncı düşüşü ve daha kötü kar- diyovasküler sonuçlar gösteren çalışmalara

başlangıç antihipertansif ajanı olarak tercih edilir ve kan basıncı hedefine ulaşamazsa bir diüretik ajan eklenir [1].

Primer hipertansiyon için, farklı bir diüretik sınıfından bir ajan için zorlayıcı bir endikasyon olmadıkça tiyazid sınıfından bir diüretik tercih edilir. İleri KBH, akut glomerülonefrit, oligürük akut böbrek hasarı (AKI), hiperaldosteronizm, kalp yetmezliği, ENaC mutasyonları (örn. Liddle sendromu) ve belirgin ilaç direnci olan hastalarda ortaya çıkan hipertansiyonda alternatif bir diüretik düşünülebilir. Tiyazid diüretiklerinin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dak/1,73 m²'nin altında olduğunda etkili olmadığına dair uzun süredir devam eden inanca rağmen², etki gücü, etki süresi ve hedef dışı etkiler açısından önemli farklılıklar vardır, öyle ki tiyazid diüretiklerinin orta ila ileri KBH hastalarında kan basıncını düşürücü fayda sağlayabileceği bazı durumlar olabilir [9-13]. KBH'li hastalarda kan basıncı kontrolünün iyileşmesinden sorumlu mekanizmanın daha fazla incelenmesi gerekmektedir, ancak daha güçlü ve/veya daha uzun etkili tiyazid ajanlar tarafından üretilen hafif bir diürezden veya daha büyük olasılıkla vazodilatasyona neden olan hedef dışı etkilerin bir sonucundan kaynaklanabilir. Tiyazidler primer hipertansiyonda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmadığında, ilk ajanla kan basıncı hedeflerine ulaşamadığında antihipertansif rejime eklenecek uygun ajanlardır. Farklı bir etki mekanizması ve diğer antihipertansif ajan sınıflarının çoğunun neden olduğu sodyum ve su retansiyonuna karşı koyma potansiyeli nedeniyle, diüretikler kan basıncını düşürücü ek bir etki yaratır [14].

Hipertansif bir çocukta antihipertansif ilaç tedavisi endikasyonları nispeten açık olsa da, pediatrik hipertansiyon kılavuzları primer hipertansiyonu olan çocukların başlangıç tedavisi için belirli bir ajanı desteklememektedir [15], [16]. Bu durum çoğunlukla çocuklarda antihipertansif ajanlarla ilgili karşılaştırmalı çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, diüretikler çocuklarda başlangıç ilaç tedavisi için uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

farmakolojik müdahale gerektiren çocuklar. Başlangıç tedavisi için uygun olduğu düşünülen diğer antihipertansif ajanlar tüm pediatrik kılavuzlar ACE inhibitörlerini, ARB'leri ve kalsiyum kanal blokerlerini içerir. Avrupa kılavuzları [16] ayrıca

dayanarak başlangıç tedavisi için bir tiyazid diüretik veya kalsiyum kanal blokeri tercih edilmektedir [7]. Siyah hastalar da dahil olmak üzere kronik böbrek hastalığı (KBH) ve proteinürisi olan hipertansif hastalarda, bir ACE inhibitörü veya ARB

beta-blokerleri kabul edilebilir ilk basamak ajanlar listesine dahil etmelidir. Diüretik tedavisi başlatılırsa, tedaviye düşük dozlarla başlanması ve dozun yavaşça titre edilmesi önerilir.

Tiyazid diüretiklerin hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiş midir?

Tiyazid diüretikler 50 yılı aşkın bir süredir yüksek tansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yetişkinlerde yapılan çok sayıda çalışma doza bağlı önemli bir kan basıncı düşürücü etki göstermiştir [17]. Çocuklarda tiyazid diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkisi olduğuna dair kanıtlar

sınırlıdır. Hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda kan basıncını düşürmede tiazidlerin doz-cevap ilişkisine dair sistematik bir inceleme 2014 yılında Cochrane Collaboration tarafından tamamlanmıştır [17]. Analiz, bir tiazid diüretisinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmaya katılan 11.000'den fazla yetişkin deneği içeren 60 çalışmayı içeriyordu. Katılımcıların büyük çoğunluğu hidroklorotiazid almış olsa da, havuz analizinde kullanım sıklığı azalan indapamid, klortalidon, bendrofluazid, metolazon ve siklopentiazid de yer almıştır. Birleştirilmiş verilerde, altı ilacın her biri için maksimal kan basıncı düşüşü sağlayan en düşük doz kullanıldığında, sistemik ve diyastolik kan basıncı düşüşündeki ortalama büyüklük sırasıyla (-)9.1 ve (-)3.6 mmHg olmuştur. Çalışma ziyareti (örn. ofis) kan basıncı ölçümleri kullanılarak farklı tiazid ajanları arasında kan basıncını düşürme büyüklüğü belirli bir tiazid diüretisini tercih etmese de, diğer çalışmalar pri- mary hipertansiyon tedavisinde belirli tiazid ajanlarını, yani klortalidonu tercih eden farmakokinetik ve/veya farmakodinamik faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Tiazid diüretikleri düz veya sık bir diüretik ile karakterize edilir.

Doz-cevap eğrisi, en düşük ve en yüksek etkili dozda gözlenen kan basıncı düşüşü arasında minimum fark olduğu anlamına gelir. İlk tiazid dozaj stratejileri yanlışlıkla bir tiazid diüretisinin uzun vadeli antihipertansif etkisinin doğrudan sodyum atılım düzeyine (natriürez) bağlı olduğu varsayımına dayanıyordu ve natriüretik doz-cevap eğrisinin üst ucundaki dozlar reçete ediliyordu (örneğin, hidroklorotiazid 100 mg/gün). 1990 yılında, bir tiazid diüretisinin maksimal kan basıncı düşürücü dozunun maksimal natriüretik doz ile aynı olmayabileceği kavramı Carlsen ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır [18]. Plasebo kontrollü çalışmaya 257 hipertansiyonlu yetişkin hasta katılmış ve tiazid diüretiklerin en güçlüsü olan bendrofluazidin artan dört dozunun kan basıncını düşürücü etkisi karşılaştırılmıştır [19]. 3. ayda, en düşük doz (yani 1,25 mg/gün) ve daha yüksek doz rejimleri (yani 2,5, 5 ve 10 mg/gün) alan denekler arasında kan basıncı düşüşünün büyüklüğü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Maksimal kan basıncı düşüşünün tiazid doz aralığının alt ucunda gerçekleştiği önerisi, primer hipertansiyon için tiazid diüretiklerin daha önce açıklanan Cochrane sistemik incelemesi tarafından daha geniş bir ölçekte incelenmiştir [17]. Hidroklorotiazid analizi, dozajları 3 ila 100 mg/gün arasında değişen 40 çalışmayı içermiştir. Hidroklorotiazid dozları 6,25, 12,5, 25 ve 50-100 mg/gün'dür.

gün, diüretikle indüklenen maksimal kan basıncı düşüşünün yaklaşık %40, 60, 80 ve 100'ünü sağlamıştır (Şekil 1). Kan basıncını düşürücü faydanın çoğu 25 mg/gün dozuna titrasyonla gerçekleştiğinden, bu doz maksimal kan basıncı düşüşüne neden olan en düşük doz

olarak tanımlanmıştır ve şu anda primer hipertansiyon için hidroklorotia- zid doz aralığının üst ucunu karakterize etmektedir [1]. Buna karşılık, hiçbir

Çalışılan en düşük dozda (12,5 mg/gün) maksimal kan basıncı düşüşü gözlemlendiğinden, klortalidon için doz yanıtı gözlenmiştir. Klortalidonun hidroklorotiyazidten daha güçlü olması [19], daha düşük dozlarda (örn. 6,25 mg veya daha düşük) çalışılmış olsaydı gözlenebilecek doz-yanıt ilişkisinin olmamasının en olası açıklamasıdır.

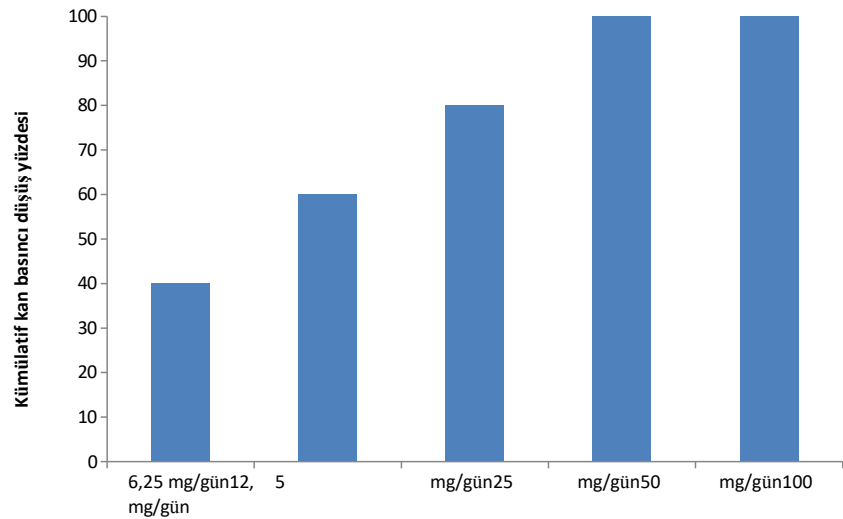
Tiyazid diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkisini değerlendiren çalışmalarda diğer anlamlı gözlem, kan basıncındaki değişikliklerin yavaş gerçekleştiği ve yanıtın büyük kısmının 4-6 hafta içinde belirgin hale geldiğidir [19, 20]. Bazı durumlarda, tam kan basıncı düşürücü etki 12 haftalık tedaviye kadar tam olarak gerçekleşmeyebilir [20].

Yetişkin verilerinin ekstrapolasyonu hipertansiyonlu çocuklarda tiyazid diüretiklerinin kullanımını destekleyecek olsa da, az sayıda hipertansiyonlu çocuğu içeren sadece birkaç çalışma mevcuttur [21-23]. Esansiyel hipertansiyonu olan 12 çocukta propranolol ve klortalidonu birleştiren çapraz bir çalışmada, her 48 saatte bir tek doz (0,5-1,7 mg/kg/doz) olarak reçete edilen klortalidon tedavisi ortalama arter basıncını 15 mmHg düşürmüştür [22]. Dört çocukta (%25) hipokalemi için potasyum takviyesi gerekmiştir. Hipertansiyonu olan 94 çocuğun plasebo veya sabit doz hidroklo-rotiazid (6,25 mg) ile birlikte artan dozlarda beta-bloker bisoprolol fumarat tedavisine randomize edildiği bir çalışmada, kombine ilaç rejimi sistolik ve diyastolik kan basıncında önemli düşüşlere neden olmuştur [21]. Çalışma protokolü bağımsız bir hidroklorotiyazid kolu içermesine rağmen, analiz için çok az sayıda çocuk kaydedilmiştir ve kan basıncı düşüşünün bisoprolol, hidroklorotiyazid veya kombinasyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizliğini korumaktadır. Benzer bir çalışmada, yüksek kan basıncı ölçümleri (örn. >90. persentil) olan 90 çocuk, diyet ve egzersiz modifikasyonu eğitimi ile propranolol (günde 20-40 mg) ve klortalidondan (günde 6,25-12,5 mg) oluşan kombine ilaç tedavisini içeren bir programla gözlem veya tedaviye randomize edilmiştir [23]. Tedavi grubunun hem sistolik (-3.59 mmHg) hem de diyastolik (-1.73 mmHg) kan basıncında hafif bir düşüş görülmüştür. Yine, bağımsız bir klortalidon kolunun olmaması nedeniyle, kan basıncı düşüşüne katkısı belirsizdir.

Hipertansiyon tedavisinde diğer diüretik türleri hangi durumlarda yararlıdır?

Ekstraselüler sıvı (ECF) hacminin genişlediği ve natriüretik yanıtın bozulduğu KBH, akut glomerülonefrit veya oligürük AKI'de, ECF hacmini azaltmak ve kan basıncını düşürmek için gereken diürez seviyesine ulaşmak için loop diüretik gibi daha etkili bir diüretik gerekebilir. KBH'li yetişkinlerde, bir loop diüretik ile akut tedavi natriürezde önemli bir artışa, ECF hacminde azalmaya neden olur.

Şekil 1 Hidroklorotiyazid dozajına bağlı olarak maksimal kan basıncı düşüş yüzdesi (veriler [17]'den alınmıştır)



hacmi ve kan basıncının düşürülmesi [24, 25]. Uzun süreli tiazid diüretikleri ile kan basıncını düşürme mekanizmasına benzer şekilde, KBH'de kronik loop diüretikleri ile kan basıncını düşürme hem hacim düzenlemesini hem de doğrudan vasküler etkileri içerir [24]. Çocuklarda loop diüretikleri genellikle akut glomerülonefrit (örn. akut post-enfeksiyöz glomerülonefrit) ile ilişkili hipertansiyonu tedavi etmek için reçete edilir. Beklenen sezgisel faydalara rağmen, bu ortamlarda loop diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkinliği hakkında çok az yayın bulunmaktadır [26, 27]. Loop diüretikleri KBH, akut glomerülonefrit ve AKI hastalarında kan basıncını düşürmede faydalı olabilirken, kan basıncını düşürmenin büyüklüğü ve şekli, kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisi veya primer hipertansiyonu olan hastalarda loop diüretiklerinin rutin kullanımını desteklemek için zarar verme potansiyeli hakkında yeterli bilgi yoktur [28].

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (örn. spironolakton ve eplerenon) ve epitelyal sodyum kanalı (ENaC) blokerlerini (örn. amilorid) içeren potasyum tutucu diüretikler hiperaldosteronizm, kalp yetmezliği, ENaC mutasyonları (örn. Liddle sendromu) ve belirgin ilaca dirençli hipertansiyon ile ilişkili hipertansiyonda faydalı olabilir. Spironolaktonun aksine, progesteron ve androjen reseptörlerine kıyasla mineralokortikoid reseptörlerini bağlamada göreceli seçiciliğe sahip bir ajan olan Eplerenon, esansiyel hipertansiyonu olan yetişkinlerde kan basıncını düşürür [29]. Düşük doz aldosteron blokajı da ilaca dirençli hipertansiyonu olan yetişkinlerde kan basıncını düşürmede etkilidir [30-32]. Eplerenonun kan basıncını düşürücü etkisi, sistolik kan basıncı ≥ 95 . persentil olarak tanımlanan hipertansiyonu olan 4-16 yaş arası 304 çocuğu içeren randomize, doz-yanıt çalışmasında değerlendirilmiştir [33]. Yaklaşık %30'u çalışmaya girerken başka antihipertansif ilaçlar almaktaydı. Çocuklar doz tabakalı bir protokolda 6 haftalık eplerenon tedavisine

randomize edilmiştir: düşük doz (günde bir kez 25 mg), orta doz (günde iki kez 25 mg) ve

yüksek doz (günde iki kez 25 mg, günde iki kez 50 mg'a titre edilmiştir). Sistolik kan basıncındaki azalma 6 hafta sonunda (-)7.66 ile (-)7.99 mmHg arasında değişmiş ve dozun kan basıncı azalmasının kapsamı üzerinde bir etkisi olmamıştır. Diyastolik kan basıncındaki azalma (-)2.7 ile (-)3.8 mmHg arasında değişmiştir. 6 haftalık tedavi fazının sonunda, denekler ek 4 hafta boyunca eplerenon veya plasebo ile tedaviye devam etmek üzere randomize edilmiştir. Plaseboya kıyasla kan basıncındaki azalma sadece yüksek doz eplerenon grubunda (50 mg BID) (-)2.76 mmHg'lik mütevazı bir sistolik kan basıncı azalması ile anlamlı olmuştur. Diyastolik kan basıncında anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Hiçbir denek hiperkalemi veya çalışma ilacıyla ilişkili ciddi advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakmamıştır. Eplerenon hipertansiyonu olan çocuklarda kan basıncında mütevazı bir düşüş sağlayabilirken, hipertansiyonu olan çocuklar için tedavi algoritmasındaki yeri belirsizliğini korumaktadır.

Diüretikler hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını nasıl düşürür?

Modern diüretik tedavi çağı 1950'lerde klorotiyazidin sentezlenmesiyle başlamış, bunu çok sayıda benzer ajanın geliştirilmesi izlemiştir [34]. Tiyazid ve tiyazid tipi diüretikler kimyasal yapıları ile karakterize edilirler (Tablo 2). Bir tiyazid diüretik, bir benzotiyadiazin halkası artı bir sülfonamid parçası içerir. Buna karşılık, tiyazid tipi diüretikler sülfonamid grubu içerir ancak benzotiyadiazin çekirdeği içermez. Bir sınıf olarak, tiyazid diüretikler natriürez ile ilgili olarak ortak bir etki mekanizmasına sahiptir, ancak tiyazid diüretikler arasında kan basıncı azalmasının kapsamını ve zamansal modelini, kardiyovasküler sonuçları ve advers olayların sıklığını etkileyebilecek farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar vardır.

Tablo 2 Tiyazid ve tiyazid tipi diüretiklerin sınıflandırılması

Tiyazid ilaçlar

- Klorotiyazid *
- Hidroklorotiyazid *
- Bendroflumethiazide
- Politiyazid
- Metiklotiyazid

Tiyazid tipi ilaçlar

- Klortalidon
- Metolazon *
- İndapamid
- Xipamide

*Etiket/ilaç prospektüsünde pediyatrik dozaj mevcut

Tiyazid diüretikleri, filtre edilen sodyum yükünün %5-10'unun geri emildiği distal kıvrımlı tübülün apikal membranında bulunan elektroneutral sodyum-klorür kotransporterini (NCCT) bloke ederek sodyum geri emilimini inhibe eder [34-36]. Tiyazidler gastroin- testinal sistem tarafından hızla emilir ve glomerülde filtrasyonlarını sınırlayan yüksek derecede plazma protein bağlanması gösterir. Tiyazid diüretiklerin nefronun luminal (süzüntü) tarafında bulunan etki bölgesine ulaşması için, tiyazid diüretiklerin proksimal tübüldeki renal organik anyon taşıyıcı aracılığıyla aktif olarak salgılanması gerekir. Böbrek yetmezliğinde, proksimal tübüler anyon taşıyıcı için biriken organik anyonların rekabeti, tübüler sıvıya ulaşan tiyazid diüretik miktarını azaltabilir ve natriüretik etkiyi azaltabilir. Ek olarak, bazı tiyazidlerin dağılım hacmi ve eliminasyon yarı ömründe klinik önemi olan belirgin farklılıklar vardır. Eritrosit karbonik anhidraz ile bağlanma ve ilacın eritrosit içinde bölünmesi nedeniyle, klortalidon, indapamid ve bir dereceye kadar metolazon, bu sınıftaki diğer diüretiklere kıyasla çok daha büyük bir dağılım hacmine ve daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Uzamış eliminasyon yarı ömrü, kısmen klortalidon ile gözlemlenen gelişmiş KB kontrolü ve kardiyovasküler sonuçlarda rol oynayabilecek daha uzun bir etki süresi ile sonuçlanır [37-40].

Bir tiyazid diüretik ile gözlenen kan basıncını düşürücü etkiden sorumlu mekanizma(lar) tam olarak anlaşılamamıştır ve muhtemelen tedavinin başlangıcında görülen kan basıncı düşüşü ile kronik tedaviyle gözlenen kan basıncı düşüşü için farklıdır [41]. Bir tiyazid diüretik ile tedavinin başlangıcında gözlenen kan basıncını düşürücü etki, ECF hacmindeki azalma ve azalan kalp debisi ile ilişkilidir. Bu kan basıncı düşürme mekanizması, bu faz sırasında plazma hacminin dekstran infüzyonları ile restorasyonunun kan basıncını geri döndürdüğü gözlemi ile desteklenmektedir

tedavi öncesi seviyelere düşürür [42]. Tiyazide bağlı hacim azalması nedeniyle azalan kalp debisi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) ve sempatik sinir (SNS) sistemlerinin uyarılmasına yol açarak kademeli sodyum ve su retansiyonuna neden olur. 4-6 hafta içinde, dengeleyici tuz ve su geri emilimi ECF hacmini başlangıç seviyesine döndürür. İlginç bir şekilde, tiyazidlerin antihipertansif etkisi, periferik vasküler dirençteki azalmaya bağlı olarak ECF hacminin normalleşmesine rağmen devam eder [43, 44]. Vazodilatasyon ve kalıcı kan basıncı düşüşünden sorumlu faktörler net olarak tanımlanmamıştır ve vasküler endotel ve/veya kas sistemi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı bir etki içeriyor gibi görünmektedir (Tablo 3). Tek bir tiyazid diüretiğinin vazodilatasyon da dahil olmak üzere hedef dışı (pleiotropik) etkileri indüklemeye kapasitesi, kan basıncını düşürme etkinliğinin ve kardiyovasküler faydanın kapsamının temelini oluşturabilir.

Diğer antihipertansif ajanlara benzer şekilde, bir tiyazid diüretik ile tedavi edilen yetişkin hastaların yaklaşık yarısı yeterli kan basıncı kontrolü elde etmektedir [5]. Olumlu yanıtın belirleyicileri arasında daha yüksek başlangıç kan basıncı, kadın cinsiyet ve daha düşük plazma renin aktivitesi (örn. siyahlar, yaşlılar, diyabetliler) sayılabilir, ancak bu faktörler yanıtındaki değişkenliğin yalnızca küçük bir yüzdesini açıklamaktadır [34]. Tiyazid di-üretiklere kan basıncı yanıtının büyüklüğü ile ilgili olabilecek diğer faktörler arasında NCCT işlevi ile ilişkili genlerdeki genetik varyasyonlar (örn. *SLC12A3*, *WNK1*, *WNK 4*) yer alabilir [34, 41], 45-48], diğer kan basıncı karşı-düzenleyici sistemlerin (örn. RAAS, SNS) aktivitesi, uyum ve diyet disiplinsizliği gibi faktörlere bağlıdır.

Tiyazid diüretikleri hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler sonuçları iyileştirir mi?

Hipertansiyon, ölüm ve kardiyovasküler olaylar için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür [49]. Kan basıncının düşürülmesi bu istenmeyen sonuçların riskini azaltır [50]. Tiyazid diüretiklerin doza bağlı kan basıncını düşürücü etkisi olmasına rağmen [17], kan basıncındaki düşüşün büyüklüğü, morbidite ve mortalitede gözlenen azalma ile mutlaka ilişkili değildir [50]. Hedef dışı etkiler ve kan basıncını düşürme oranı gibi kan basıncını düşürme derecesi dışındaki diğer faktörler

Tablo 3 Tiyazid vazodilatör etkisi için önerilen mekanizmalar

- Vasküler potasyum kanallarının aktivasyonu
- Büyük iletkenlikli Ca^{2+} ile aktive olan K^{+} kanallarının açılması (BK)_{Ca}
- Ca^{2+} duyarsızlaştırma
- Voltaja bağlı L-tipi Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu

- Endotele bağı gevşetici faktör/nitrik oksit salınımı
- Lokal vazodilatör faktörlerin (örn. prostaglandinler) salınımında artış

ve metabolik komplikasyonların büyüklüğü (örn. elektrolit anormallikleri, lipid veya glukoz metabolizmasındaki değişiklikler), tiyazid ilaçların avantajlı olduğu kadar olumsuz etkilerinde de rol oynayabilir.

1970'lerde, hipertansiyonu olan yetişkin hastaların dahil edildiği bir dizi randomize kontrollü çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında, bir tiyazid diüretiklerinin mortaliteyi ve kardiyovasküler olay oranını azalttığını göstermiştir [50]. Yakın zamanda 19 randomize kontrollü çalışmanın Cochrane analizi, ilk basamak ajan olarak bir tiyazid diüretik ile tedavi edilen hipertansiyonlu hastaların sonuçlarını, plasebo alan veya farmakolojik tedavi almayan hastalarla karşılaştırmıştır. Tedavi edilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hipertansiyon tedavisi olarak birinci basamak tiyazid diüretik alan hastalarda mortalite [rölatif risk (RR) 0.89], inme (RR 0.63), koroner kalp hastalığı (RR 0.84) ve tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler olaylarda (RR 0.70) azalma görülmüştür. Toplam kardiyovasküler olaylar inme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış veya ölüm ve diğer önemli vasküler ölümler (örn. rüptüre anevrizma) olarak tanımlanmıştır. Kan basıncındaki benzer düşüşlere rağmen, düşük doz tiyazid denemeleri ile yüksek doz tiyazid denemeleri arasında sonuç üzerindeki etki açısından önemli bir fark vardı. En sık karşılaşılan ilaçlar için yüksek doz rejimleri şu şekilde tanımlanmıştır: hidroklorotiyazid ≥ 50 mg/gün, klortalidon ≥ 50 mg/gün, indapamid ve bendrofluazid ≥ 5 mg/gün. Birinci basamak düşük doz tiyazid tedavisi tüm sonuçların (yani mortalite, inme, koroner kalp hastalığı ve toplam kardiyovasküler olaylar) riskini azaltmıştır. Buna karşılık, birinci basamak yüksek doz tiyazid tedavisi inme ve toplam kardiyovasküler olay riskini azaltmış, ancak kan basıncında benzer bir düşüşe rağmen koroner kalp hastalığı veya mortalite riskini azaltmamıştır. Bu farklılığın olası bir açıklaması, yüksek doz tiyazid rejimlerinin kan basıncını düşürmenin faydalı etkisini maskeleyen daha fazla meta-bolik komplikasyona (örn. hipokalemi, glukoz ve lipid anormallikleri, vb.

Daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Tiyazid diüretiklerin ve ACE inhibitörleri, ARB'ler ve kalsiyum kanal blokerlerini içeren yeni antihipertansif ilaç sınıflarının [50] kan basıncını düşürücü etkisi ve kardiyovasküler sonuçları. En büyük ve en etkili çalışma Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi (ALLHAT) çalışmasıdır [7]. Bu toplum tabanlı çalışmada, en az 55 yaşında olan ve en az bir başka kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip 33.000'den fazla hasta, tia- zid diüretik klortalidon, kalsiyum kanal blokeri amlodipin, ACE inhibitörü lisinopril veya alfa- adrenerjik blokeri doksazosin almak üzere randomize edilmiştir. Ara analizde kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği oranının arttığı tespit edilince doksazosin kolu erken durdurulmuştur. Çalışmanın sonunda ortalama takip süresi 4,9 yıldır ve tedavi grupları arasında

kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği açısından bir fark yoktu.

Birincil sonuç olan kombine ölümcül koroner kalp hastalığı veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün ortaya çıkması. Sistolik kan basıncı kontrolü, diğer gruplardan 1-2 mmHg daha düşük ölçülen klortalidon ile biraz daha iyiydi. Klortalidon ile karşılaştırıldığında, amlodipin artmış kalp yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak JCN8 üyelerinin ortak görüşü, başlangıç tedavisi için ilaç seçerken bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiği, ancak kalsiyum kanal blokerlerinin birinci basamak tedavi için uygun bir seçenek olmaya devam ettiği sonucuna varmıştır [1]. Siyahlarda, lisinopril tahsis edilenlerle karşılaştırıldığında, klortalidon tedavisi sistolik kan basıncında ((-4 mmHg) önemli bir azalma ve inme ve kombine kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetliler de dahil olmak üzere siyahlar için tiyazid diüretikleri ve kalsiyum kanal blokerleri tercih edilen ilk basamak an- tihipertansif ajanlardır [1, 2].

Tüm tiyazid diüretikleri kan basıncı ve kardiyovasküler sonuçlar üzerinde aynı etkiye mi sahiptir?

Tiyazid diüretikler, kan basıncını düşürmek ve ölüm ve advers kardiyovasküler olayların insidansını azaltarak sağlık sonuçlarını iyileştirmek amacıyla reçete edilir. Yukarıda tartışıldığı üzere, tiyazid diüretiklerin bir grup olarak kan basıncını düşürdüğü ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği açıktır. Hipertansiyon, kan basıncının düzenlenmesine ilişkin çoklu yollardaki değişikliklerden kaynaklanan karmaşık bir hastalık olduğundan, tiyazid diüretik ile normal kan basıncı değerlerine ulaşamayan önemli sayıda hipertansiyon hastası olması [5] ve kan basıncı yanıtı ve sonucunun farklı tiyazid ajanları arasında farklılık gösterebilmesi şaşırtıcı değildir [28, 37-39, 50]. Tiyazid diüretikler arasında kan basıncını düşürücü etkilerdeki ve kardiyovasküler olayların oranındaki değişkenlik, farmakokinetik farklılıklardan, farmakodinamik farklılıklardan veya tedavi etkileriyle ilişkili genlerdeki (örn. tek nükleotid polimorfizmleri) varyasyonlardan kaynaklanabilir.

Farklı tiyazid diüretiklerinin etkinliğini doğrudan karşılaştıran büyük randomize çalışmalar olmamasına rağmen, tercih edilen ajan olarak klortalidonu destekleyen kanıtlar artmaktadır. Klortalidon lehine olan faktörler muhtemelen farmakokinetik (örn. uzamış yarılanma ömrü) ve farmakodinamik farklılıklardan (örn. etki gücü ve hedef dışı etkiler) kaynaklanmaktadır. Tiyazid diüretikler natriürez ile ilgili olarak paralel doz-cevap eğrilerine sahip gibi görünmektedir, ancak farklı tiyazid ajanlar etki gücü ve etki süresi bakımından çeşitlilik göstermektedir. Potens, bir etki yaratmak için gereken doz veya plazma konsantrasyonu gibi ilaç miktarıdır. Daha güçlü bir ilaç daha üstün bir terapötik ajan anlamına gelmez, sadece bir etki elde etmek için gereken dozu yansıtır. Tiyazidler benzer etkinliğe veya maksimal etkiye, ancak farklı güce sahiptir. Hidro-klorotiyazid ile karşılaştırıldığında, klortalidon 2-3

çok daha uzun bir eliminasyon fazına sahiptir (sırasıyla 48 vs. 6-12 saat) [19, 34, 36].

Primer hipertansiyonda mono-terapi olarak reçete edilen tiazid diüretiklerinin kan basıncını düşürücü etkisi üzerine yapılan Cochrane meta-analizi [17], çalışma bazlı (örn. ofis) kan basıncı ölçümleri kullanıldığında tiazid diüretikleri arasında kan basıncını düşürme derecesi açısından anlamlı bir fark bulmamış olsa da, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (ABPM) takibi ile tüm gün boyunca kan basıncı profili değerlendirildiğinde klortalidon lehine bir fayda var gibi görünmektedir. Hiper tansiyon veya prehipertansiyonu olan 20 yetişkinin katıldığı bir çalışmada [37], klortalidon (25 mg/gün'e titre edilmiş güç) veya hidrokloroti- azid (50 mg/gün'e titre edilmiş güç) ile 8 haftalık aktif tedaviden sonra ofis ve 24 saatlik ABPM karşılaştırılmıştır. Ofis kan basıncı değerleri benzer olsa da, 24 saatlik ABPM, klortalidonun hidroklorotiyazide kıyasla sistolik kan basıncında daha büyük bir düşüş sağladığını göstermiştir ($-12,4 \pm 1,8$ 'e karşı $-7,4 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,05$), bu etki öncelikle klortalidon için daha düşük gece kan basıncından kaynaklanmıştır ($-13,5 \pm 1,9$ 'a karşı $-6,4 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,009$). ARB azilsartan ile klortalidon veya hidroklorotiyazidi birleştiren bir çalışmada da klortalidon kolunda 24 saatlik kan basıncı modelinde iyileşme gözlenmiştir [51].

1970'lerde, randomize bir birincil önleme çalışması (MRFIT), sigaranın bırakılmasını ve yüksek kolesterol ve kan basıncının düşürülmesini amaçlayan bir müdahale programının koroner kalp hastalığından ölüm oranı üzerindeki etkisini test etmek için tamamlanmıştır [52]. Özel müdahale grubunda yüksek kan basıncı, katılımcıların tercihi göre klortalidon veya hidroklorotiyazid ile tedavi edilmiştir. MRFIT verilerinin ekolojik bir analizi (coğrafi veya zamansal olarak tanımlanmış popülasyonlara dayanan sağlık veya diğer sonuçlar üzerindeki risk değiştirici faktörler çalışmaları) [53], klortalidonun tercih edildiği merkezlerde EKG kriterlerine göre tanımlanan LVH oranının daha düşük olduğunu bulmuştur. Bireysel hasta analizi kullanılarak, klortalidon reçete edilenlerin hidroklorotiyazid reçete edilenlere kıyasla daha düşük sol ventrikül kütesine sahip olduğu bulunmuştur. Hidroklorotiyazid ($n = 3$) veya klortalidona ($n = 6$) dayalı en az bir kolu olan dokuz randomize çalışmanın daha yeni bir meta-analizinde klortalidon lehine benzer bir fayda gözlenmiştir [40]. İlaça göre ayarlanmış analizde, hidroklorotiyazide kıyasla klortalidon ile kardiyovasküler olay riskinde (yani miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı tanısı, inme veya konjestif kalp yetmezliği) %21 azalma olmuştur; bu sonuç daha önce açıklanan MRFIT retrospektif kohort analizi ile aynıdır [53]. Ofis sistolik kan basıncı düzeltilmiş analizi, kan basıncındaki karşılaştırılabilir düşüşlerle risk azalmasını karşılaştıran bir analiz, hidroklorotiyazide kıyasla klortalidon alan hastalarda

kardiyovasküler olaylar için önemli ölçüde daha düşük bir risk (%18) bulmuştur. Buna karşın,

Hidro-klorotiyazid alan hastalarda kardiyovasküler olay riski, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve bir alfa-adrenerjik bloker içeren diüretik olmayan karşılaştırmalı riskten (RR = 1.19) önemli ölçüde daha yüksekti.

Hipertansiyonu olan hastalarda diüretik kullanımıyla ilişkili riskler nelerdir?

Tiyazid diüretikler çok sayıda sıvı ve elektrolit anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansiyon çalışmalarında gözlenen en yaygın ve klinik açıdan önemli yan etkiler arasında hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiper ürisemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, yeni başlangıçlı diabetes mellitus ve RAAS'ın uyarılması yer almaktadır [19, 41, 53, 54]. İlişkiler net olmamakla birlikte, tiyazidin neden olduğu metabolik etkilerin, tedaviye bağlı kan basıncı düşüşü ile ilişkili sağlık sonucu faydalarını ortadan kaldıracabileceğine dair endişeler vardır. Olumsuz metabolik etkilerin çoğu, yüksek doz tiyazid tedavisinde ve daha güçlü ve daha uzun etkili ajanların kullanımında daha yaygındır [17]. Raporlama eksikliği nedeniyle potansiyel olarak taraflı olsa da, hipertansiyonda monoterapi olarak tiyazid diüretiklerin ağ meta analizi, advers ilaç etkilerine ikincil olarak klinik çalışmalardan ayrılan denek sayısının düşük doz ve yüksek doz tiyazid rejimleri arasında farklı olduğunu bulmuştur [50]. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, advers ilaç etkisi nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmanın göreceli riski yüksek doz tiyazid rejimleri için 4,5 (%95 CI, 3,8, 5,2) ve yüksek doz tiyazid rejimleri için 2,4 (%95 CI, 3,8, 5,2) olmuştur. (%95 CI, 2,1, 2,8) düşük doz tiyazid rejimleri için.

Diüretik kaynaklı hiponatremi ve hipokalemi, hipertansif hastaların tedavisinde nispeten yaygın görülen komplikasyonlardır. Genellikle hafif ve asemptomatik olsa da, bazen şiddetli tükenme önemli klinik belirtilere yol açabilir [55]. Hiponatremi, tiyazid diüretiklerle tedavi edilen hastalarda çok daha yaygındır ve hastaların üçte birinde görülür. Loop diüretiklerin aksine, tiyazid diüretikler medüller konsantrasyon gradyanının oluşumunu bozmadıkları için hiponatremiye neden olmaya daha yatkındır. Antidiüretik hormon varlığında artmış sodyum atılımı ve değişmemiş su geri emiliminin kombinasyonu hiponatreminin de- velopmentini teşvik eder. Potasyum tutucu diüretiklerin kullanımı ile hiperkalemi ortaya çıkabilirken, hipokalemi daha yaygın olarak görülür. Düşük doz tiyazid tedavisi ile gözlenen hipokaleminin büyüklüğü hafiftir, azalmalar genellikle 0,5 mEq/l civarındadır, ancak yüksek doz tiyazid tedavisi veya daha güçlü veya daha uzun etkili ajanlarla (örn. klortalidon) tedavi ile büyüklüğü daha fazla olabilir. Karaciğer yetmezliğinde, tiyazidlerin neden olduğu hipokalemi komaya zemin hazırlayabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Diüretikler ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile birlikte kullanıldığında hipokalemi riski azalır. Hipokalemi artmış kan basıncına bağlı olarak gelişir.

Potasyum atılımı ve tiyazid kaynaklı potasyum salgılanmasını teşvik eden faktörler arasında distal segmentlere artan diüretik iletimi, RAAS'ın uyarılmasıyla diüretik kaynaklı hacim depleksyonu ve sekonder hiperaldosteronizm yer alır. Klinik olarak, tiyazide bağlı hipokalemi özellikle LVH, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal is- kemi ve digoksin veya diğer antiaritmik ilaçlar alanlar dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda aritmilere neden olabilir [56]. Tiyazid ve loop diüretikleri de renal magnezyum emilimini inhibe eder ve hipomagnezemiye neden olabilir. Diüretik kaynaklı hipomagnezemi, hipokalemi ile ilişkili aritmi riskini artırabilir ve magnezyum ve potasyumun eş zamanlı olarak yeniden verilmesi, aritmi oluşumunu tek başına potasyum takviyesinden daha fazla azaltır [57]. Hipomagnezemi, muhtemelen hipomagnezeminin Na/K ATPaz üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle dijitalise karşı duyarlılığı artırır. Hipomagnezemi semptomların yokluğunda mevcut olabilirken, semptomlar mevcut olduğunda genellikle nöromusküler sistemle sınırlıdır ve şunları içerir; güçsüzlük, kas fasikülasyonu, tremor, tetani, sinirlilik ve kişilik değişikliği. Elektrolit anormalliklerinin çoğu tedaviye başladıktan veya dozajın yukarı doğru titrasyonundan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıktığından, serum elektrolitlerinin ve magnezyumun değerlendirilmesi hipertansiyon için diüretik tedavisine başladıktan veya dozaj ayarlaması yapıldıktan 2-4 hafta sonra ve daha sonra periyodik olarak (örn. 6-12 ay) tamamlanmalıdır.

Tiyazidlerin glukoz metabolizması üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu ve bunun da tiyazid kaynaklı kan basıncı düşüşünün kardiyovasküler faydalarını etkileyebileceği yönünde endişeler bulunmaktadır. Gerçekten de, bir ağ meta-analizi, ACE inhibitörleri, ARB'ler, kalsiyum kanal blokerleri veya plasebo alanlara kıyasla tiyazid diüretikleri alan hastalarda yeni başlangıçlı diyabet riskinin arttığını göstermiştir [58]. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu, günümüzde kullanılan daha düşük dozlara kıyasla glikoz anormallikleri riskinde artışla ilişkili olabilecek daha yüksek dozlu tiyazid rejimlerini içermiştir. Diuretics in the Management of Essential Hypertension çalışması (DIME) [59] 1130 yetişkin hastanın düşük doz tiyazid (12,5 mg hidroklorotiyazid veya eşdeğeri) veya diüretiksiz tedaviye ayrıldığı randomize bir çalışmadır. Ortalama 4 yıllık takip süresinde, tiyazid grubunda (%4,6) ve tiyazidsiz grupta (%4,9, $p = 0,80$) yeni başlangıçlı diyabet gelişen hasta sayısında bir fark bulunmamıştır.

Tiyazidler serum total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarını hafifçe artırır [17]. Lipid profillerindeki değişikliklerin dozla ilişkili olup olmadığı veya uzun süreli tedaviyle devam edip etmediği belirlenmemiştir. Aynı şekilde, bu bulguların klinik önemi de bilinmemektedir, ancak laboratuvar anormallikleri doymuş yağ ve kolesterol bakımından düşük bir diyetle

düzeltiler.

Yüksek ürik asit seviyeleri, artmış proksimal tübüler ürat klirensi ile ilişkili olarak azalmış ürat klirensine sekonderdir.

geri emilimi, tübüler sekresyon bölgeleri için rekabet veya diğer çıkış yolları. Ürik asitteki artış, gut öyküsü olan hastalar dışında nadiren gut hastalığına neden olur.

Son olarak, üreticiler diüretiklerin çoğunu içeren herhangi bir sülfonamid türevine alerjisi olan hastalarda diüretik kullanımının kontrendike olduğunu belirtse de, sülfonamid antibiyotiklere ve antibiyotik olmayan sülfonamidlere (örn. tiyazid diüretikler) karşı aşırı duyarlılık arasındaki ilişkinin sülfona karşı çapraz reaktiviteden ziyade genel olarak alerjik reaksiyona yatkınlıkla ilgili olabileceği düşünülmektedir [60]. Dolayısıyla, sülfonamid antibiyotiklere karşı duyarlılık öyküsü, tiyazid diüretiklerin kullanımı için mutlak bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir.

Davanın yeniden gözden geçirilmesi

Makale, yüksek kan basıncı ölçümleri olan 15 yaşında beyaz bir erkek çocuğun sunumuyla başladı. Hastanın öyküsünde obezite, hafif LVH ve hemoglobin A1c ve kolesterolde artış vardı. Sonraki incelemeye dayanarak, düşük doz tia- zid diüretik rejiminin kan basıncını düşürmesi beklenmektedir. Kan basıncının düşürülmesinin diğer ajanlara (örn. ACE inhibitörleri, ARB'ler, kalsiyum kanal blokerleri) kıyasla uzun vadeli kardiyovasküler sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceği belirsizdir. Düşük doz rejimler kullanılarak olumsuz metabolik etki riski azaltılabilirken, bir tiyazid dislipidemi ve hipergliseminin kötüleşmesine neden olabilir ve kan basıncının düşürülmesinden kaynaklanan herhangi bir yararlı etkiyi maskeleyebilir. Bu durumda tedaviye bir ACE inhibitörü, ARB veya uzun etkili kalsiyum kanal blokeri ile başlamak daha uygun olabilir. Bununla birlikte, kan basıncı ilk ajanla kontrol altına alınamazsa, bir tiyazid diüretik eklenmesi makul bir sonraki adımdır.

Etik standartlara uygunluk

Çıkar çatışması Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Önemli özet noktalar

1. Tiyazid diüretikler, hipertansiyonu olan yetişkinler ve çocuklar için ilk basamak tedavi olarak kabul edilebilecek etkili antihipertansif ajanlardır.
2. Klortalidon benzersiz farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahiptir ve hipertansiyon tedavisinde tercih edilen tiyazid diüretik olarak kabul edilmelidir.
3. Çocuklarda sonuç verileri eksik olsa da, hipertansiyonu olan yetişkinlerde tiyazid diüretik tedavisi hipertansiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltır.
4. Tiyazid diüretiklerinin uzun süreli kan basıncını düşürücü etkisi vazodilatasyon aracılığı ile gerçekleşir.

5. Elektrolit anormallikleri, hipertansiyon için tiazid diüretiklerin kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkilidir ve kronik tedavide serum elektrolitlerinin ve magnezyumun seri olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çoktan seçmeli sorular (cevaplar referans listesini takiben verilmiştir)

- Hipertansiyonu olan çocuklarda ve yetişkinlerde, aşağıdaki antihipertansif ajanlardan hangisinin ilk basamak farmakolojik tedavi için uygun olduğu düşünülmektedir?
 - ACE inhibitörleri
 - ARB'ler
 - Kalsiyum kanal blokerleri
 - Tiazid diüretikler
 - Yukarıdakilerin hepsi
- Aşağıdaki tiazid diüretiklerden hangisi 24 saatlik kan basıncı profilinde daha büyük bir iyileşme ile ilişkilidir?
 - Klortalidon
 - Hidroklorotiazid
 - Klorotiazid
 - Metolazon
- Loop diüretikleri (örn. furosemid) hipertansiyon aşağıdaki durumlardan hangisiyle ilişkili olduğunda yararlı olabilir?
 - Esansiyel hipertansiyon
 - Kronik böbrek hastalığı
 - ENaC mutasyonları
 - Kronik hemodiyalizdeki anürik hastalar
- Sülfazal antibiyotiklere karşı belgelenmiş bir alerji, tiazid diüretiklerin kullanımı için bir kontrendikasyon mudur?
 - Doğru
 - Yanlış
- Kronik tiazid tedavisi ile ilişkili kan basıncını düşürücü etki için önerilen mekanizma aşağıdakilerden hangisidir?
 - ECF hacminde bir azalma
 - Azalmış kalp debisi
 - RAAS aktivitesinde bir azalma
 - Vazodilasyon

Referanslar

- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E (2014) Yüksek kan basıncı yönetimi için kanıta dayalı kılavuz

- Yetişkinlerde basınç: Sekizinci Ortak Ulusal Komite (JNC 8) için atanan panel üyelerinin raporu. JAMA 311:507-520
- Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown AL, Ferdinand KC, Grimm RH Jr, Hall WD, Jones WE, Kountz DS, Lea JP, Nasser S, Nesbitt SD, Saunders E, Scisney-Matlock M, Jamerson KA, International Society on Hypertension in Blacks (2010) Management of high blood pressure in blacks: an update of the international society on hypertension in blacks consensus statement. Hypertension 56:780-800
- Houle SK, Padwal R, Poirier L, Tsuyuki RT (2014) eczacıları için 2014 Kanada hipertansiyon eğitim programı (CHEP) kılavuzları: bir güncelleme. Can Pharm J 147:203-208
- Whitworth JA, Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Hipertansiyon Derneği Yazı Grubu (2003) 2003 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)/Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) hipertansiyon yönetimi bildirisi. J Hypertens 21:1983-1992
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Simes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardioloji Derneği Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Görev Gücü (2014) arteriyel hipertansiyon yönetimi için 2013 ESH/ESC uygulama kılavuzları. Kan Basın 23:3-16
- Ulusal Klinik Kılavuz Merkezi (2011) Hipertansiyon: Yetişkinlerde primer hipertansiyonun klinik yönetimi: 18 ve 34 numaralı klinik kılavuzların güncellenmesi. Ulusal Sağlık ve Klinik Enstitüsü Excellence: Rehberlik, Londra
- ALLHAT Görevlileri ve ALLHAT İşbirliği Araştırma Grubu Koordinatörleri. The Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya kalsiyum kanal blokerine karşı diüretik randomize edilen yüksek riskli hipertansif hastalarda önemli sonuçlar: kalp krizini önlemek için antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi çalışması (ALLHAT). JAMA 288:2981- 2997
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesi. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Koordinasyon Komitesi (2003) Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesi'nin yedinci raporu. Hipertansiyon 42:1206-1252
- Jones B, Nanra RS (1979) Ağır böbrek yetmezliğinde klorotiazidin antihipertansif etkisinin çift kör denemesi. Lancet 2:1258-1260
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y (2012) Hipertansiyon ve evre 4 veya 5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda furosemid ve hidroklorotiazidi karşılaştıran bir pilot çalışma. J Clin Hypertens 14:32-37
- Karadsheh F, Weir MR (2012) Tiazid ve tiazid benzeri diüretikler: ileri böbrek hastalığı olan hastalarda kan basıncını düşürmek için bir fırsat. Curr Hypertens Rep 14:416-420
- Agarwal R, Sinha AD (2012) İlerlemiş kronik böbrek hastalığında tiazid diüretikleri. J Am Soc Hypertens 6:299-308
- Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, McGillicuddy JW, Bratton CF, Thomas B, Chavin KD, Baliga PK, Egede LE (2013) Böbrek nakli alıcılarında tiazid diüretikleri güvenli ve etkili an- tihipertansif tedavi midir? Am J Nephrol 38:285-291
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, American Society of Hypertension Writing Group (2011) Hipertansiyonda kombinasyon tedavisi. J Clin Hypertens 13:146-154

15. Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çocuk ve Ergenlerde Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu (2004) Çocuk ve ergenlerde yüksek kan basıncının tanı, değerlendirme ve tedavisine ilişkin dördüncü rapor. *Pediatrics* 114(2 Suppl 4. Rapor):555-576
16. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A, European Society of Hypertension (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 27:1719-1742
17. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM (2014) Primer hipertansiyon için tiazid diüretiklerle monoterapinin kan basıncını düşürücü etkinliği. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 5, CD003824
18. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P (1990) Bendrofluazid dozu, antihipertansif etki ve ad-verse biyokimyasal etkiler arasındaki ilişki. *BMJ* 300:975-978
19. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD (2012) Kan basıncı, serum potasyum ve ürat üzerinde hidroklorotiyazid, klortalidon ve bendroflumetiyazid için doz-yanıt ilişkilerinin meta analizi. *Hipertansiyon* 59:1104-1109
20. Reyes AJ (2002) Hipertansiyon tedavisinde diüretikler. *J Hum Hypertens* 16(Suppl 1):S78-S83
21. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, Cunningham RJ (2002) Hipertansif çocukların tedavisinde beta-bloker/tiazid kombinasyonu: randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. *Pediatr Nefrol* 17:345-350
22. Bachmann H (1984) Kronik hipertansiyonlu çocuklarda propranolol ile klortalidon arasında prospektif bir terapötik deneme. *Helv Paediatr Acta* 39:55-61
23. Berenson GS, Shear CL, Chiang YK, Webber LS, Voors AW (1990) Çocuklarda sürekli yüksek kan basıncı için 30 aylık bir süre boyunca kombine düşük doz ilaç tedavisi ve birincil müdahale- hood. *J Med Sci* 299:79-86
24. Vasavada N, Agarwal R (2003) Kronik böbrek hastalığında hipertansiyonun patofizyolojisinde aşırı hacmin rolü. *Kidney Int* 64:1772-1779
25. Vasavada N, Saha C, Agarwal R (2003) Kronik böbrek hastalığında iki loop diüretisinin çift kör randomize çapraz çalışması. *Kidney Int* 64:632-640
26. Zaffanello M, Cataldi L, Franchini M, Fanos V (2010) Kanıta dayalı tedavi kısıtlamaları, çocuklarda akut poststreptokokal glomerülonefrit için herhangi bir terapötik öneriyi engellemektedir. *Med Sci Monit* 16:RA79-RA84
27. Tanphaichitr P (1977) Çocuklarda akut poststreptokokal glomerülonefrit için oral furosemide karşı konvansiyonel tedavi. *J Med Assoc Thai* 60:213-217
28. Musini VM, Rezapour P, Wright JM, Bassett K, Jauca CD (2012) Birincil hipertansiyon için loop diüretiklerin kan basıncını düşürme etkinliği. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 8, CD003825
29. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ (2002) Hafif-orta hipertansiyonda seçici bir aldosteron blokeri olan Eplerenon. *Am J Hypertens* 15:709-716
30. Calhoun DA (2007) Dirençli hipertansiyonun kontrolünde yeni bir tedavi paradigması olarak düşük doz aldosteron blokajı. *J Clin Hypertens* 9(1 Suppl 1):19-24
31. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators (2007) Dirençli hipertansiyonu olan deneklerde spironolaktonun kan basıncı üzerine etkisi. *Hipertansiyon* 49:839-845
32. Lane DA, Shah S, Beevers DG (2007) Dirençli hipertansiyon tedavisinde düşük doz spironolakton: bir surveyans çalışması. *J Hypertens* 25:891-894
33. Li JS, Flynn JT, Portman R, Davis I, Ogawa M, Shi H, Pressler ML

- Hipertansiyonlu çocuklarda eplerenon: randomize, çift kör, doz-yanıt çalışması. *J Pediatr* 157:282-287
34. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM (2014) Hipertansiyon tedavisinde diüretikler. Bölüm 1: tiazid ve tiazid benzeri diüretikler. *Expert Opin Pharmacother* 15:527-547
 35. Brater DC (2011) Diüretik tedavisinde güncelleme: klinik farmakolo-ji. *Semin Nephrol* 31:483-494
 36. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM (2014) Hipertansiyon tedavisinde diüretikler. Bölüm 2: loop diüretikleri ve potasyum tutucu ajanlar. *Expert Opin Pharmacother* 15:605-621
 37. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR (2006) Hidroklorotiazid ve klortalidonun ambulator ve ofis kan basıncı üzerindeki karşılaştırmalı antihipertansif etkileri. *Hipertansiyon* 47:352-358
 38. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, Collins G, Thomas W, Soliman EZ, Prineas RJ, Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (2011) Çoklu risk faktörü müdahale çalışmasında hidroklorotiazide karşı klortalidonun elektrokardiyografik sol ventrikül hiper-trofisi üzerindeki uzun vadeli etkileri. *Hipertansiyon* 58:1001-1007
 39. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME (2013) Klortalidon, hipertansiflerde kardiyovasküler olayları azaltmada hidroklorotiazidten daha mı iyi? *Curr Opin Cardiol* 28:426-432
 40. Roush GC, Holford TR, Guddati AK (2012) Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hipertansiyon* 59: 1110-1117
 41. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM (2010) Tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerin kan basıncını düşürme ve metabolik etki mekanizmaları. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:793-802
 42. Wilson IM, Freis ED (1959) Plazma ve hücre dışı sıvı hacminin azalması ile klorotiazidin antihipertansif etkisi arasındaki ilişki. *Circulation* 20:1028-1036
 43. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED (1970) Esansiyel hipertansiyonda uzun süreli tiazid tedavisi. Plazma hacminde ve renin aktivitesinde kalıcı değişiklik için kanıt. *Circulation* 41:709-717
 44. van Brummelen P, Man In't Veld AJ, Schalekamp MA (1980) Yanıt veren ve vermeyenlerde esansiyel hipertansiyonun uzun süreli tiazid tedavisi sırasında hemodinamik değişiklikler. *Clin Pharmacol Ther* 27:328-336
 45. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, Farhi A, Finberg K, Burleson L, Gill JR, Lifton RP (2001) Na-Cl cotransporter'daki mutasyonlar insanlarda kan basıncını düşürür. *Hipertansiyon* 37: 1458-1464
 46. Hadchouel J, Delaloy C, Faure S, Achard JM, Jeunemaitre X (2006) Ailesel hiperkalemik hipertansiyon. *J Am Soc Nephrol* 17:208-217
 47. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, Newton-Cheh C, State MW, Levy D, Lifton RP (2008) Renal tuz işleme genlerindeki nadir bağımsız mutasyonlar kana katkıda bulunur basınç varyasyonu. *Nat Genet* 40:592-599
 48. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E (2005) WNK1 kinaz polimorfizmi ve bir tiazid diüretik kan basıncı yanıtı. *Hipertansiyon* 46:758-765
 49. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM (1969) Kan basıncı ve koroner kalp hastalığı riski: Framingham çalışması. *Dis Chest* 56:43-52
 50. Wright JM, Musini VM (2009) Hipertansiyon için birinci basamak ilaçlar. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 3, CD001841
 51. Cheng JW (2013) Azilsartan/chlorthalidone kombinasyon tedavisi kan basıncı kontrolü için. *Integr Kan Basıncı Kontrolü* 6:39-48
 52. Çoklu Risk Faktörü Müdahale Denemesi Araştırma Grubu (1982) Çoklu risk faktörü müdahale denemesi. Risk faktörü değişiklikleri ve mor-talite sonuçları. *JAMA* 248:1465-1477
 53. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB (2011) Chlorthalidone kardiyovasküler olayları azaltır

- hidroklorotiyazid ile: retrospektif bir kohort analizi. *Hipertansiyon* 57:689-694
54. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN (2010) Klinik uygulamada diüretikler. Bölüm II: diüretik tedavisini komplike hale getiren elektrolit ve **asit-baz** bozuklukları. *Expert Opin Drug Saf* 9:259-273
 55. van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM (2014) Diüretiklerle hiponatremi riski: hidrokloroti- azide karşı klortalidon. *Am J Med* 127:763-771
 56. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, Cobb L, Rautaharju PM, Copass MK, Wagner EH (1994) Hipertansiyon için diüretik tedavisi ve primer kardiyak arrest riski. *N Engl J Med* 330:1852-1857
 57. Sjögren A, Edvinsson L, Fallgren B (1989) Koroner arter hastalığı ve kardiyak aritmilerde magnezyum eksikliği. *J Intern Med* 226:213-222
 58. Elliott WJ, Meyer PM (2007) antihipertansif ilaçların klinik çalışmalarında ortaya çıkan diyabet: bir ağ meta-analizi. *Lancet* 369:201-207
 59. Ueda S, Morimoto T, Ando S, Takishita S, Kawano Y, Shimamoto K, Ogihara T, Saruta T, DIME Araştırmacıları (2014) Randomize bir
- Tiyazid diüretikleri alan hipertansif hastalarda tip 2 diyabet riskinin değerlendirilmesi için kontrollü çalışma: esansiyel hipertansiyon yönetiminde diüretikler (DIME) çalışması. *BMJ Open* 4, e004576
60. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, Bilker WB, Pettitt D (2003) Sülfonamid antibiyotikler ve sülfonamid nonan- tibiyotikler arasında çapraz reaktivite yokluğu. *N Engl J Med* 349:1628-1635

Sorulara yanıtlar

- 1: e
- 2: a
- 3: b
- 4: b
- 5: d