

Diurētiskie līdzekļi arteriālās hipertensijas ārstēšanā

Iveta Mintāle,

Dr. med., kardioloģe, P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centra
Ambulatorās un diagnostikas nodaļas vadītāja

Baiba Barone,

kardioloģe, P. Stradiņa KUS

Īsumā

Diurētiskie līdzekļi ir viens no arteriālās hipertensijas ārstēšanas stūrakmeņiem. Katrai diurētisko līdzekļu grupai ir atšķirīgs darbības mehānisms, priekšrocības un trūkumi dažādās klīniskajās situācijās. Tiazīdi un tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi ir vadlīnijās rekomendētās diurētisko līdzekļu pamatgrupas hipertensijas ārstēšanā, tomēr to darbības efektivitāte un īpašības atšķiras.

Hipertensijas ārstēšanai diurētiskie līdzekļi tiek lietoti kopš 1958. gada, kad hlortiazīds kļuva par vienu no hipertensijas ārstēšanas pamatlīdzekļiem. Vēlāk, 1967. gadā, tika pierādīts, ka hidrohlortiazīds, rezerpīns un hidralazīns samazina kardiovaskulāro notikumu, hospitalizācijas un pēkšņas nāves risku [18]. Kopš tā laika veikti plaši pētījumi, kas apstiprina diurētisko līdzekļu efektivitāti arteriālās hipertensijas ārstēšanā. Izsmelošs pārskats par diurētisko līdzekļu darbību un iedalījumu sniegts arī profesora H. Čerņevska rakstā *Diurētisko līdzekļu blaknes, kas iespējamas kā jaunas preparāta lietošanas indikācijas Latvijas Ārsta* 2018. gada novembra numurā [28].

Nacionālā veselības dienesta dati liecina, ka Latvijā populārākie izrakstītie diurētiskie līdzekļi hipertensijas ārstēšanai ir indapamīds un hidrohlortiazīds, starp šiem medikamentiem indapamīds un tā kombinācijas tiek lietotas salīdzinoši biežāk (64%), bet hidrohlortiazīds (HHT) un tā kombinācijas tiek lietotas 36% pacientu. Gada griezumā (no 2017. gada oktobra līdz 2018. gada septembrim) indapamīda un antihipertensīvo līdzekļu kombināciju, kuru sastāvā ir indapamīds, lietošana ir pieaugusi par 7%, tikmēr hidrohlortiazīda un tā kombināciju lietošanas apjoms palicis praktiski nemainīgs [26].

Attiecīgo medikamentu izrakstīšanu, kā zināms, ietekmē daudzi faktori – ārsta un pacienta pieredze, lietojot attiecīgo medikamentu, jaunāko vadlīniju ieteikumi un pētījumu rezultāti, tradīcijas un medikamentu pieejamība valstī u.c. faktori. Tiazīdi un tiazīdiem līdzīgie (no angļu valodas *thiazide-like*) diurētiskie līdzekļi ir Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības 2018. gada vadlīnijās rekomendētās diurētisko līdzekļu pamatgrupas hipertensijas ārstēšanai [23].

Diurētisko līdzekļu darbības mehānisms

Pastāv vairāki diurētisko līdzekļu iedalījumi grupās atkarībā no to darbības veida, iedarbības vietas u.c. Arteriālās hipertensijas ārstēšanai izmanto tiazīdus, tiazīdiem līdzīgos diurētiskos līdzekļus, cilpas diurētiskos

līdzekļus un kāliju saudzējošus diurētiskos līdzekļus.

Diurētisko līdzekļu darbības mehānisma pamatā (izņemot osmotiskos diurētiskos līdzekļus) ir nātrija reabsorbcijas blokāde nefronā, kā rezultātā pastiprinās šķidruma izvade no organisma un pazeminās asinsspiediens. Dažādu diurētisko līdzekļu grupu darbības mehānismi sīkāk aprakstīti 1. tabulā, un 1. attēlā parādītas to iedarbības vietas nefronā.

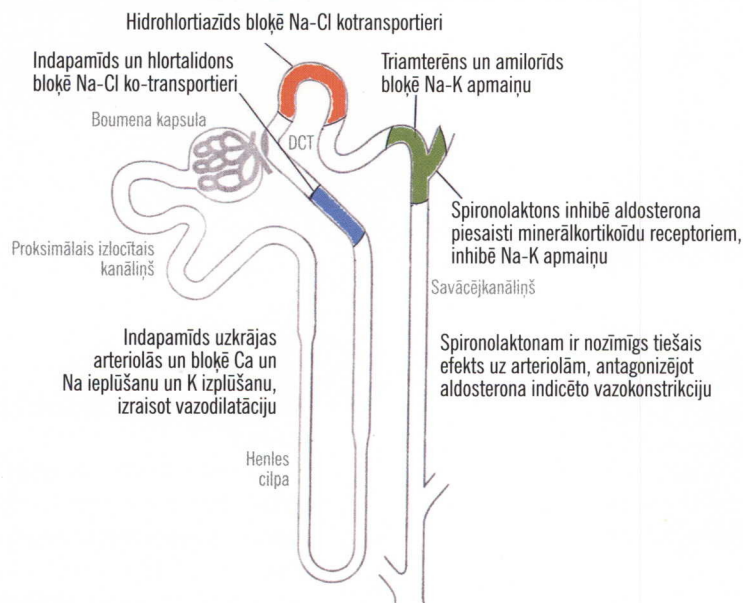
Atsevišķiem diurētiskajiem līdzekļiem asinsspiedienu izdodas samazināt ar citu mehānismu palīdzību:

- indapamīdam ir kalcija antagonistiem līdzīga vazorelaksējoša iedarbība, kas pastiprina tā antihipertensīvo darbību;
- spironolaktons iedarbojas uz arteriolu receptoriem, darbojoties pretēji aldosterona inducētai vazokonstrikcijai, tādā veidā samazinot diastolisko un vidējo asinsspiedienu [2].

1. tabula | Diurētisko līdzekļu darbības mehānisms [2]

Diurētiskais līdzeklis	Darbības vieta	Darbības mehānisms
Tiazīdi/ tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi		
Hidrohlortiazīds	Distālais izlocītais kanāliņš	Inhibē nātrija, hlorīda un kālija jonu resorbciju kanāliņā. Novērš NaCl resorbciju, tieši nomācot NaCl kotransportieri. Samazina perifēro vaskulāro rezistenci
Indapamīds/hlortalidons	Proksimālais distālā izlocītā kanāliņa segments	Inhibē nātrija, hlorīda un kālija jonu resorbciju kanāliņā, bloķējot NaCl kotransportieri, mazāk ietekmējot kaliurēzi. Samazina vaskulāro reaktivitāti
Cilpas diurētiskie līdzekļi		
Torasemīds, furosemīds	Henles cilpas augšupejošā daļa	Inhibē hlorīda un nātrija resorbciju, inhibējot Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ transporta proteīnus, tas samazina hipertonusu interstīcijā un ūdens reabsorbciju
Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi		
Spironolaktons, eplerenons	Nieru savācējkanāliņa serdes daļa un distālais kanāliņš	Bloķē aldosterona receptorus, neļaujot tam nokļūt mērķa šūnās
Amilorīds/ triamterēns	Distālais kanāliņš. Nieru savācējkanāliņa serdes daļa	Bloķē apikālās membrānas epiteliālos nātrija kanālus, kavējot nātrija resorbciju

1. attēls | Diurētisko līdzekļu darbības vietas un mehānismi [16]



DCT – distālais izlocītais kanāliņš

Iedarbība uz elektrolītiem notiek epitēlija šūnu lūmena pusē, bet spironolaktons samazina nātrija-kālija apmaiņu arī interstīcijā pusē.

Diurētisko līdzekļu īpašības un loma arteriālās hipertensijas ārstēšanā

Diurētisko līdzekļu terapija hipertensijas ārstēšanai ir īpaši iedarbīga sāls jutīgas arteriālās hipertensijas gadījumā. Šai hipertensijas formai ir raksturīga sistoliskā asinsspiediena samazināšanās par 10 mm Hg vai vairāk pēc pastiprinātas nātrija uzņemšanas uzturā un sekojošas izvades no organisma.

Klīniskā praksē lietojamās metodes, lai atpazītu sāls jutīgas hipertensijas formu, ir ģenētisko marķieru izmantošana, asinsspiediena atbilde uz amilorīda analogiem, 24 stundu asinsspiediena monitorēšanas dati, taču neviena no metodēm pašlaik netiek plaši lietota ikdienā. Speciālistiem jāpaļaujas uz pētījumu datiem, kas uzrāda augstāku sāls jutīgas hipertensijas formas sastopamību adipoziem, gados vecākiem pacientiem, afroamerikāņiem, kā arī atsevišķiem pacientiem ar cukura diabētu [18].

Neatkarīgi no sāls jutības stāvokļa lielas metaanalīzes ir pierādījušas mazu devu diurētisko līdzekļu terapijas pārākumu, salīdzinot ar citiem antihipertensīviem medikamentiem [25]. Hipertensijas ārstēšanā biežāk lietotās diurētisko līdzekļu devas atrodas 2. tabulā.

Lietojot diurētiskos līdzekļus, iespējamās elektrolītu svārstības, kreatinīna, urīn-

skābes un glikozes līmeņa pieaugums. Sākot diurētisko līdzekļu lietošanu, būtu vēlama laboratorisko rādītāju kontrole pēc 1–2 nedēļām un atkārtoti pēc 3–6 mēnešiem vai gadījumos, ja parādās sūdzības, piemēram, reiboņi vai sirds ritma traucējumi. Ja pacientam ir hipovolēmija, piemēram, vemšanas, diarejas vai drudža dēļ, ir jāsamazina diurētisko līdzekļu devas. Iepriekšējās devas var atjaunot, kad novērsts hipovolēmijas iemesls.

Dažādu diurētisko līdzekļu grupu lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un blaknes apkopotas 3. tabulā.

Katrai diurētisko līdzekļu grupai ir atšķirīgs darbības mehānisms, priekšrocības un trūkumi dažādās klīniskajās situācijās. Ir veikti vairāki pētījumi, kuros analizēta diurētisko līdzekļu efektivitāte un īpašības.

Tiazīdi

Priekšrocības

- Hidrohlortiazīds (HHT) ir efektīvs asinsspiediena pazemināšanā [19].
- Hidrohlortiazīds samazina kardiovaskulāro notikumu, hospitalizācijas un pēkšņas nāves risku, salīdzinot ar placebo [18, 19]. Tomēr hidrohlortiazīds bija mazāk efektīvs kardiovaskulāro notikumu novēršanā, salīdzinot ar enalaprilu ANBP2 pētījumā [24], amlodipīnu ACCOMPLISH pētījumā [7] un hlortalidonu – hidrohlortiazīda un amilorīda pētījumu metaanalīzēs [18].
- Hidrohlortiazīda lietošana kombinācijās ar kāliju saudzējošiem diurētiskajiem līdzekļiem (HHT – triamterēns un HHT – amilorīds) ir efektīvāka nekā placebo kardiovaskulāro notikumu novēršanā [18].

Trūkumi

- Hidrohlortiazīdam ir īsāks darbības laiks (12–14 stundas) nekā tiazīdiem līdzīgiem diurētiskajiem līdzekļiem (24 stundas) [19].
- Hidrohlortiazīds var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus, piemēram, hipokaliēmiju, hiponatrēmiju, hipomagnēmiju. Blaknes mazinās, lietojot mazas diurētisko līdzekļu devas [18, 20].
- Hidrohlortiazīdam piemīt negatīvas metabolās blaknes, tā lietošana var palielināt urīnskābes, glikozes, holesterīna un triglicerīdu līmeni (skatīt arī 3. tabulu) [18]. Tiazīdu diurētisko līdzekļu nelabvēlīgo ietekmi uz glikozes metabolismu var mazināt kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu vienlaikus lietošana [3].
- Pētījumos ir pierādīts palielināts nemelanomas ādas audzēju (bazālo šūnu karcinoma, plakanšūnu karcinoma) attīstības risks pēc lielu hidrohlortiazīda devu lietošanas [10, 14], par ko brīdinājuma vēs-

2. tabula | Diurētiskie līdzekļi arteriālās hipertensijas terapijā [1]

Medikaments	Izlaišanas forma (mg)	Devas (mg)
Hidrohlortiazīds	25/100	6,25–12,5 (25) x 1
Indapamīds	2,5/1,5–SR	2,5 x 1; 1,25 x 1
Hlortalidons	25/50	12,5–25 x 1
Furosemīds	40	20 x 2
Torasefīds	5/10/20/40	2,5–5 x 1
Spironolaktons	25/50/100	25 (50) x 1
Eplerenons	25/50	25 (50) x 1

SR – no angļu val. "sustained release" – ilgstošas darbības

3. tabula | Diurētisko līdzekļu lietošanas indikācijas, kontrindikācijas un blaknes [18]

Grupa	Indikācijas	Kontrindikācijas	Blaknes
Tiazīdi	Nefrogēns bezcukura diabēts, viegla tūska, kalcija nierakmeņi	Pastiprināta jutība pret sulfonamīdu savienojumiem, podagra	Ortostatiska hipotensija, hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija. Metabola alkaloze. Palielināts seruma kalcija, urīnskābes, glikozes, holesterīna un triglicerīdu līmenis. Erektīla disfunkcija un litija uzkrāšanās
Tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi: indapamīds, hlortalidons	Hipertensija un rezistenta hipertensija	Pastiprināta jutība pret sulfātu savienojumiem, podagra	Ortostatiska hipotensija, hiponatrēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija. Metabola alkaloze. Palielināts seruma kalcija, urīnskābes, glikozes, holesterīna un triglicerīdu līmenis. Erektīla disfunkcija un litija uzkrāšanās
Kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi: pteridīni – triamterēns un amilorīds	Hipertensija ar kālija un/vai magnija zudumu, Lidla (<i>Liddle</i>) sindroms	Hiperkaliēmija (K^+ līmenis > 5 mmol/L), AKEI un ARB lietošana (relatīvi), smaga nieru mazspēja, grūtniecība (īpaši triamterēns)	Palielināts seruma kālija, hlorīdu un ūdeņraža līmenis. Nelabums, meteorisms, ādas izsitumi, lietojot amilorīdu vai triamterēnu. Ģinekomasģija un libido mazināšanās vīriešiem, lietojot spironolaktonu
aldosterona antagonisti – spironolaktons un eplerenons	Hipertensija ar kālija un/vai magnija zudumu, rezistenta hipertensija, primārs hiperaldosteronisms un citu minerālkortikoidu palielināts daudzums, sastrēguma sirds mazspēja		
Cilpas diurētiskie līdzekļi: furosemīds, torasemīds	Hipertensijas ārstēšanai, ja $GF\dot{A} \leq 30$ ml/min	Pastiprināta jutība pret sulfātu savienojumiem, podagra, grūtniecība	Elektrolītu un metabolie traucējumi – kā tiazīdiem*

AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, ARB – angiotensīna receptoru blokatori, $GF\dot{A}$ – glomerulu filtrācijas ātrums

* Mazās devās torasemīdam (2,5–5 mg) nav būtiskas ietekmes uz elektrolītiem, glikozi un lipīdiem (bet ir tiazīdiem līdzvērtīgs antihipertensīvais efekts).

tulē veselības aprūpes speciālistiem 2018. gada oktobrī ziņojusi arī Zāļu valsts aģentūra. Tāpēc pacientiem, kas regulāri un ilgstoši lieto hidrohlortiazīdu kombinētā vai monoterapijā, tiek rekomendēts regulāri pārbaudīt jebkurus jaunus ādas veidojumus vai izmaiņas jau esošajos [27].

Tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi

Priekšrocības

- Indapamīds un hlortalidons efektīvi pazemina sistolisko asinsspiedienu. Tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi ir efektīvāki arteriālā asinsspiediena pazemināšanā nekā hidrohlortiazīds, rēķinot uz aktīvās vielas miligramu [15].
- Tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi samazina kardiovaskulāro notikumu risku:

- PATS pētījumā pacientiem pēc insulta indapamīds bija pārāks par placebo, samazinot kardiovaskulāro notikumu risku [18];
- tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļu mazu devu lietošana ir efektīvāka kardiovaskulāro notikumu un mirstības samazināšanā nekā tiazīdu diurētisko līdzekļu mazu devu lietošana [9];
- kombinētā antihipertensīvajā terapijā indapamīda un perindopriļa kombinācija samazina kardiovaskulāro slimību risku pacientiem pēc insulta, gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar cukura diabētu [18].
- Indapamīds samazina mikroalbuminūriju, samazina kreisā kambara masas indeksu, inhibē trombocītu agregāciju un samazina oksidatīvo stresu pacientiem ar cukura diabētu efektīvāk nekā hidrohlortiazīds [15].
- Indapamīds uzlabo endoteliālo funkciju

un longitudinālās deformācijas rādītājus pacientiem ar cukura diabētu un arteriālo hipertensiju efektīvāk nekā hidrohlortiazīds [18].

- Indapamīdam nav novērota nelabvēlīga ietekme uz glikozes un lipīdu metabolismu [18].
- Hlortalidons samazina kardiovaskulāro notikumu un sirds mazspējas attīstības risku pacientiem ar arteriālo hipertensiju [21].

Trūkumi

- Tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus. Blaknes mazinās, lietojot mazas diurētisko līdzekļu devas [18, 20].
- Hlortalidonam piemīt nelabvēlīga ietekme uz metabolismu, palielinot cukura diabēta attīstības risku [18, 23].
- Gan tiazīdu, gan tiazīdiem līdzīgi diurētisko līdzekļu antihipertensīvā efektivitāte mazinās pacientiem ar samazinātu glomerulu filtrācijas ātrumu ($GF\dot{A}$) (< 45 ml/min), un tie ir neefektīvi, kad $GF\dot{A}$ ir < 30 ml/min. Šādos gadījumos antihipertensīvā terapijā tiek rekomendēti cilpas diurētiskie līdzekļi [23].
- Tiazīdu un tiazīdiem līdzīgi diurētisko līdzekļu blaknes skatīt arī 3. tabulā.

Cilpas diurētiskie līdzekļi

Priekšrocības

- Cilpas diurētiskie līdzekļi ir izvēles diurētisko līdzekļu grupa arteriālās hipertensijas ārstēšanā pacientiem ar hronisku nieru slimību (III–V stadija), īpaši uzkrājoties palielinātam ekstracelulārā šķidruma daudzumam [18, 23].
- Intravenozos cilpas diurētiskos līdzekļus, piemēram, furosemīdu, var lietot steidzami kupējamu hipertensīvo krīžu ārstēšanai, ja ir šķidruma aizture [1].

Trūkumi

- Cilpas diurētiskie līdzekļi ir mazāk efektīvi asinsspiediena pazemināšanā nekā tiazīdi un tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi [18].
- Elektrolītu un metabolie traucējumi ir līdzīgi kā tiazīdu diurētiskajiem līdzekļiem [18]:
 - mazās devās torasemīdam (2,5–5 mg) nav būtiskas ietekmes uz elektrolītiem, glikozi un lipīdiem, bet ir tiazīdiem līdzvērtīgs antihipertensīvais efekts [18].

Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi

Priekšrocības

- Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi ir efektīvāki par kālija piedevām normāla kālija līmeņa uzturēšanā [17].
- Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi samazina kambaru aritmiju un pēkšņas nāves risku, kas saistīts ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus [17].
- Kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi samazina diastolisko asinsspiedienu un vidējo asinsspiedienu pacientiem ar terminālu nieru mazspēju [18].
- Spironolaktons ir efektīvs asinsspiediena pazemināšanā pacientiem ar rezistentu arteriālo hipertensiju [22].
- Spironolaktons samazina kopējo mirstību un pēkšņas nāves risku pacientiem ar sirds mazspēju [12].
- Spironolaktons uzlabo koronārās plūsmas rezervi pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu efektīvāk nekā hidrohlortiazīds [6].
- Spironolaktons samazina kardiovaskulā-

ras nāves un hospitalizācijas risku hemodialīzes pacientiem [8].

- Eplerenons efektīvi samazina arteriālo asinsspiedienu un uzlabo endotēlija funkciju pacientiem ar arteriālu hipertensiju [4, 11].

Trūkumi

- Elektrolītu līdzsvara traucējumi – hiperkaliēmija.
- Ginekomastija un libido samazināšanās vīriešiem, lietojot spironolaktonu.
- Nelabums, meteorisms, ādas izsitumi, lietojot amilorīdu vai triamterēnu [18].

Diurētiskie līdzekļi arteriālās hipertensijas ārstēšanas vadlīnijās

Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības 2018. gada vadlīnijās hipertensijas ārstēšanas pamata klases ir nemainīgas – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI), angiotensīna receptoru blokatori (ARB), bēta blokatori, kalcija kanālu blokatori (KKB) un diurētiskie līdzekļi (tiazīdi un tiazīdiem līdzīgie

diurētiskie līdzekļi, piemēram, hortalidons un indapamīds) (I klase, A pierādījumu līmenis). Šo medikamentu izmantošana ir balstīta uz pētījumos pierādītu efektivitāti asinsspiediena pazemināšanā, kardiovaskulāro notikumu un mirstības mazināšanā [23].

Vairākumam hipertensijas pacientu kombinēta antihipertensīvā terapija tiek rekomendēta kā sākotnējā terapija. Priekšroka dodama RAS blokādei (AKEI vai ARB) kombinācijā ar kalcija kanālu blokatoriem vai diurētisko līdzekli. Gadījumos, ja asinsspiediena mērķis netiek sasniegts, lietojot divu medikamentu kombināciju, terapijā rekomendē pievienot trešo medikamentu, priekšroku dodot kombinācijai vienā tabletē. Ja ar šādu trīs medikamentu kombināciju asinsspiediens nav kontrolēts, terapijā vajadzētu pievienot spironolaktonu vai citu diurētisko līdzekli (piemēram, amilorīdu), vai citus diurētiskos līdzekļus lielās devās, bēta blokatoru vai alfa blokatoru – skatīt arī 4. tabulu, kur atrodamas Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības 2018. gada vadlīnijās esošās rekomendācijas arteriālās hipertensijas medikamentozai ārstēšanai.

4. tabula | Arteriālās hipertensijas medikamentozās ārstēšanas stratēģija [23]

Rekomendācijas	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmenis
AKEI, ARB, bēta blokatori, KKB un diurētiskie līdzekļi (tiazīdi un tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi indapamīds un hortalidons) ir efektīvi asinsspiediena un kardiovaskulāro notikumu samazināšanā, tāpēc ir lietojami antihipertensīvās terapijas pamatā	I	A
Vairākumam hipertensijas pacientu tiek rekomendēts sākt ārstēšanu ar kombinētu terapiju. Priekšroka ir RAS blokatoram (AKEI vai ARB) ar KKB vai ar diurētisko līdzekli. Var izmantot arī citas medikamentu kombinācijas no piecām galvenajām klasēm	I	A
Bēta blokatorus iesaka kombinēt ar jebkuru citu no galvenajām medikamentu grupām, ja ir specifiskas indikācijas, piemēram, stenokardija, pārciests miokarda infarkts, sirds mazspēja vai nepieciešama sirdsdarbības frekvences kontrole	I	A
Antihipertensīvo terapiju iesaka sākt ar divu medikamentu kombināciju, vēlams, vienā tabletē. Izņēmums ir gados vecāki un vārgi pacienti, zema riska grupas pacienti ar 1. pakāpes hipertensiju	I	B
Ja asinsspiediens nav kontrolēts ar divu medikamentu kombināciju, terapijā jāpievieno trešā medikamentu grupa, parasti RAS blokatori ar KKB un tiazīdu/tiazīdiem līdzīgo diurētisko līdzekli, vēlams, vienā tabletē	I	A
Ja asinsspiediens nav kontrolēts ar trīs medikamentu kombināciju, terapijā jāpievieno spironolaktons vai, ja to nepanes, cits diurētiskais līdzeklis, piemēram, amilorīds, vai jāpalielina cita diurētiskā līdzekļa devas, vai terapijā jāpievieno bēta blokators vai alfa blokators	I	B
Neiesaka kombinēt divus RAS blokatorus	III	A

AKEI – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori; ARB – angiotensīna receptoru blokatori; KKB – kalcija kanālu blokatori; RAS – renīna angiotensīna sistēma.

Diurētisko līdzekļu lietošana antihipertensīvā terapijā īpašām pacientu grupām

Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības 2018. gada vadlīnijās rekomendācijas par diurētisko līdzekļu lietošanu dažādās vecuma grupās kopumā neatšķiras no vispārējām rekomendācijām, vienīgi **gados veciem un "vārgiem"** (no angļu val. "frail") **pacientiem** netiek rekomendēta cilpas diurētisko līdzekļu un alfa blokatoru lietošana (ja vien tam nav citu indikāciju), ņemot vērā paaugstinātu kritienu risku [23].

Diurētisko līdzekļu lietošana netiek rekomendēta **grūtniecēm**, jo tie samazina plazmas tilpumu.

Etnisko grupu vidū antihipertensīvās terapijas rekomendācijas ir atšķirīgas **afroamerikāņiem**. Šai grupai raksturīga samazināta antihipertensīvā atbilde uz RAS blokādi monoterapijā, bet parasti ir laba reakcija uz tiazīdu vai tiazīdiem līdzīgo diurētisko līdzekļu terapiju un KKB terapiju, līdz ar to tiek rekomendēta šo medikamentu grupu savstarpēja kombinācija vai RAS blokatoru pievienošana terapijas optimizācijai (I klases B pierādījumu līmeņa rekomendācijas).

Pacientiem ar **cukura diabētu** tiek rekomendēts sākt antihipertensīvo terapiju ar RAS blokatoru un kalcija kanāla blokatoru vai tiazīdu/tiazīdiem līdzīgo diurētisko līdzekli (I klase A līmenis) [23].

Pacientiem ar **hronisku nieru slimību** parasti nepieciešama kombinēta antihipertensīva terapija, kuru iesaka sākt ar RAS blokatoriem kombinācijā ar KKB vai diurētisko līdzekli (I klase A līmenis). Šai pacientu grupai diurētisko līdzekļu izvēli nosaka GFĀ – ja tas ir < 30 ml/min, jāizvēlas cīlpašas diurētiskie līdzekļi, pretējā gadījumā pirmā izvēle ir tiazīdi vai tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi [23].

Antihipertensīvā terapijā **insulta prevenīcijai** tiek rekomendēta RAS blokatoru un KKB vai tiazīdiem līdzīgo diurētisko līdzekli lietošana (I klase A līmenis) [23].

Kreisā kambara hipertrofija un sirds mazspēja. Arteriāla hipertensija nereti izraisa kreisā kambara hipertrofiju, kas ietekmē miokarda relaksāciju un var izraisīt kreisā kambara diastolisku disfunkciju. Kreisā kambara hipertrofija ir sirds mazspējas attīstības riska faktors (pārsvārā tā ir sirds mazspēja ar saglabātu kreisā kambara izviedes frakciju). Hipertensija var iz-

raisīt arī fibrozi un strukturālas izmaiņas lielajās un mazajās artērijās – mikrovaskulāru slimību. Hipertensijas ārstēšanai ir būtiska ietekme uz sirds mazspējas mazināšanu un hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ mazināšanu. Šādi efekti ir novēroti, lietojot diurētiskos līdzekļus, bēta blokatorus un ACEI.

Asinsspiediena pazemināšana samazina kreisā kambara hipertrofiju (KKH), tādējādi mazinot arī kardiovaskulāro notikumu un mirstības risku. Galvenā loma KKH mazināšanā ir ACEI, ARB un KKB [23].

Minerālkortikoīdu receptoru antagonisti (MRA) spēj uzlabot diastolisko funkciju pacientiem ar KKH un sirds mazspēju ar saglabātu kreisā kambara izviedes frakciju [5].

Pacientiem ar **samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju** sirds mazspējas un hipertensijas ārstēšanas vadlīnijas rekomendē lietot ACEI, ARB, bēta blokatorus un MRA, jo šīs medikamentu grupas uzlabo klīniskos iznākus. Diurētisko līdzekļu (ne-MRA diurētisko līdzekļu grupu) lietošanai ir pierādīta efektivitāte simptomu mazināšanā. Pacientiem ar sirds mazspēju bēta blokatori un MRA var aizkavēt priekškam-

baru fibrilācijas attīstību.

Pašlaik pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju asinsspiediena mazināšanai rekomendē ACEI vai ARB un bēta blokatorus, un diurētisko līdzekli, un/vai MRA, ja tas nepieciešams (I klase A līmenis) [13, 23].

Secinājumi

- Diurētisko līdzekļu darbības mehānisma pamatā ir nātrija reabsorbcijas blokāde nefronā, kā rezultātā pastiprinās šķidruma izvide no organisma un pazeminās asinsspiediens.
- Tiazīdi un tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi ir izvēles diurētisko līdzekļu grupas arteriālās hipertensijas ārstēšanā.
- Tiazīdiem līdzīgie diurētiskie līdzekļi (indapamīds un hlortalidons) samazina asinsspiedienu, kardiovaskulāro notikumu risku un mirstību efektīvāk nekā tiazīdu diurētiskie līdzekļi.
- Specifiskās situācijās (piemēram, hroniska nieru slimība, hroniska sirds mazspēja) hipertensijas ārstēšanai priekšrocības ir cīlpašas vai kāliju saudzējošiem diurētiskajiem līdzekļiem.

Literatūra

1. Kalvelis, A. (2018). Kardioloģija. Informācijas materiāli. Rīga: Drukmeistars, 38, 50-54.
2. Abcha F, Boukhris M, Ibn Elhadj Z, Addad F, Ben Halima A, Kachboura S. Actual Place of Diuretics in Hypertension Treatment. *J Cardiol & Cardiovasc Ther* 2017; 3(4): 555-616
3. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):136-47.
4. Fujimura N, Noma K, Hata T, et al. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(2):289-297.
5. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular diastolic function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Vessels*. 2018.
6. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64(1): 236-242.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-2428.
8. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(6):528-536.
9. 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(5):1033-1040.
10. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-681.e679.
11. Pelliccia F, Patti G, Rosano G, Greco C, Gaudio C. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):219-228.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-2200.
14. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017;282(4):322-331.
15. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Kaur R, Sica DA. Not just chlorthalidone: evidence-based, single tablet, diuretic alternatives to hydrochlorothiazide for hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):540.
16. 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(5):1041-1046.
17. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Yeasmin S, Sica DA. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. *J Hypertens*. 2016;34(1):11-19.
18. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens*. 2016;29(10):1130-1137.
19. Sternlicht H, Bakris GL. Hydrochlorothiazide as the Diuretic of Choice for Hypertension: Time to Kick the Habit. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):390-391.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211.
21. Trial AOAChACRGTAaL-LTTPHA. 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(23):2981-2997.
22. Václavík J, Sedláčková R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57(6):1069-1075.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
24. Wing LM, Reid CM, Ryan P, 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(5-6):779-791.
25. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD001841.
26. Nacionālais veselības dienests. Valsts budžeta līdzekļu izlietojums valsts kompensējamo zāļu apmaksā. Iegūts no: <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/ligumparneriem/operativa-budzeta-informacija/valsts-budzeta-lidzeklu-izlietojums-valsts-kompensējamo-zalu-apmaksā> [sk. 15.01.2019.]
27. Žāļu valsts aģentūra. Vēstule veselības aprūpes speciālistam. Hidrohlorotiazīds – risks ne-melanomas ādas audzēja (bazālo šūnu karcinoma, plakanšūnu karcinoma) attīstībai. Iegūts no: <https://www.zva.gov.lv/lv/jaunumi-un-publikācijas/jaunumi/vestule-veselibas-aprupes-specialistam-hidrohlorotiazids-risks-ne-melanomas-adas-audzēja-bazalo-sunu> [sk.15.01.2019.]
28. Čerņevskis H. Diurētisko līdzekļu blaknes, kas iespējamas kā jaunas preparāta lietošanas indikācijas. *Latvijas Ārsts*, 2018, 11: 32–38.