

## Diuretici

### *Diuretics*

Žarko Mavrić<sup>1</sup>, Luka Zaputović<sup>1</sup>, Dinko Vitezić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

KBC Rijeka

51000 Rijeka, T. Stržića 3

<sup>2</sup>Katedra i Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

KBC Rijeka

51000 Rijeka, Braće Branchetta 20

**Sažetak** Diuretici su lijekovi koji smanjuju volumen ekstracelularne tekućine povećanjem izlučivanja soli i vode putem bubrega. Mogu se podijeliti prema kemijskoj strukturi, mehanizmu i mjestu djelovanja: diuretici Henleove petlje (furosemid, bumetanid, torasemid, etakrinska kiselina), tiazidi i tiazidima slični spojevi (hidroklorotiazid, klortalidon, metolazon, indapamid), diuretici koji štede kalij (amilorid, triamteren), antagonisti aldosteronskih receptora (spironolakton, eplerenon), inhibitori karboanhidraze (acetazolamid), osmotski diuretici (manitol) i antagonisti vazopresina (tolvaptan, lixivaptan, konivaptan). Indikacije za primjenu diuretika su široke: stanja praćena retencijom tekućine (zatajivanje srca, ciroza jetre, nefrotski sindrom), hiperkalemija, arterijska hipertenzija, nefrogeni dijabetes insipidus, hiperkalciurija, hiperaldosteronizam. U liječenju arterijske hipertenzije jedni su od osnovnih lijekova, i to primijenjeni kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. U zatajivanju srca primjenjuju se u svih bolesnika s kliničkim znakovima ili simptomima plućne ili sistemske venske kongestije.

**Ključne riječi:** diuretici, kardiovaskularni lijekovi, bubreg, arterijska hipertenzija, zatajivanje srca, klinička farmakologija

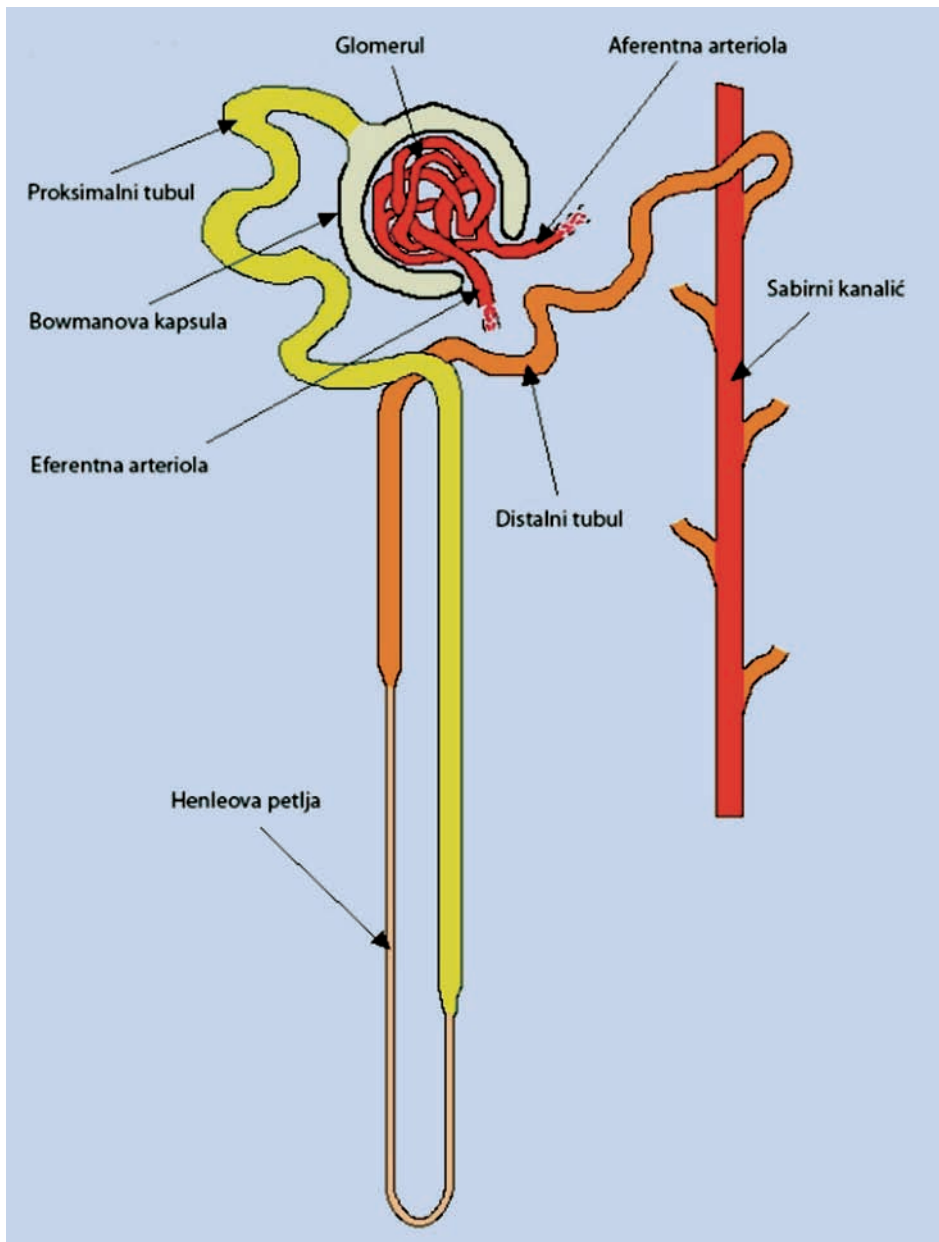
**Summary** Diuretics are drugs that decrease the volume of the extracellular fluid by increasing renal salt and water excretion. They can be divided into several groups regarding their chemical structure, operating mechanism and site of action: loop diuretics (furosemide, bumetanide, torasemide, ethacrynic acid), thiazide and thiazide-like diuretics (hydrochlorothiazide, chlortalidone, metolazone, indapamide), potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene), aldosterone receptor blockers (spironolactone, eplerenone), carbonhydrase inhibitors (acetazolamide), osmotic diuretics (mannitol), and vasopressin antagonists (tolvaptan, lixivaptan, conivaptan). Indications for diuretics administration are very broad: fluid retention (heart failure, cirrhosis, nephrotic syndrome), hyperkalaemia, arterial hypertension, nephrogenic diabetes insipidus, hypercalciuria, hyperaldosteronism. In the treatment of arterial hypertension diuretics represent one of the essential drugs either as monotherapy or in combination with other antihypertensives. In patients with heart failure they are given to all patients with clinical signs or symptoms of pulmonary or systemic venous congestion.

**Key words:** diuretics, cardiovascular drugs, kidney, arterial hypertension, heart failure, clinical pharmacology

Diuretici su lijekovi koji smanjuju volumen ekstracelularne tekućine povećanjem izlučivanja natrija (Na<sup>+</sup>) i vode putem bubrega (1). Pritom je njihov primarni učinak smanjenje reapsorpcije Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup> iz filtriranog urina, a gubitak vode je sekundaran. Diuretici svoj učinak postižu ili djelovanjem na stanice nefrona ili mijenjanjem osobina odnosno sadržaja filtriranog urina (osmotski diuretici). Iako je učinak diuretika koji se vežu za određene molekule stanica nefrona predvidiv, konačan učinak može biti bitno modificiran zbog promjena u transportu tekućine i elektrolita do kojih dolazi u segmentima nefrona distalno od primarnog mjesta djelovanja diuretika (slika 1).

### *Povijest*

Iako je već u 16. stoljeću primijećen diuretski učinak žive, povijest modernih diuretika počinje u prošlom stoljeću kada je godine 1920. u kliničku upotrebu uveden merbafen, organski živin spoj. Premda su živini diuretici vrlo učinkoviti, oni imaju i značajne popratne toksične učinke te se više ne rabe. Sljedeći korak bilo je otkriće da blokiranje enzima karboanhidraze u bubrezima povećava izlučivanje urina te je godine 1951. u terapiju uveden acetazolamid. Međutim, njegov diuretski učinak nije jak i danas se više ne rabi kao diuretik, već jedino u liječenju kroničnoga glaukoma.



Slika 1. Schematski prikaz građe nefrona

ma jer smanjuje stvaranje očne vodice (2) te u prevenciji retencije tekućine i razvoja edema pluća i mozga kod uspona na velike visine (akutna visinska bolest) (3). Nakon ispitivanja derivata sulfonamida godine 1957. uslijedila je sinteza klorotijazida, a kasnije i hidroklorotijazida te snažnijih diuretika (furosemid, etakrinska kiselina, bumetanid) i diuretika koji štede kalij (amilorid, triamteren). Danas diuretici spadaju među najpropisivanije lijekove, posebno u liječenju arterijske hipertenzije i zatajivanja srca.

### Podjela diuretika

Diuretici se mogu podijeliti prema kemijskoj strukturi, mehanizmu i mjestu djelovanja (tablica 1).

Acetazolamid se danas više ne rabi kao diuretik, a antagonist vazopresina nema na našem tržištu te u daljnjem izlaganju o njima neće više biti govora. Osmotski diuretici kao što je manitol rabe se u liječenju akutnog povišenja intrakranijalnog tlaka (4, 5) te u prevenciji akutnog zatajenja bubrega (6, 7) i nisu od posebnog interesa u prikazu kliničke farmakologije kardiovaskularnih lijekova.

Tablica 1. Podjela diuretika

<b>Diuretici Henleove petlje</b>
furosemid, bumetanid, torasemid, etakrinska kiselina
<b>Tijazidi i spojevi slični tijazidima</b>
hidroklorotijazid, klortalidon, metolazon, indapamid
<b>Diuretici koji štede kalij</b>
triamteren, amilorid
<b>Antagonisti aldosteronskih receptora</b>
spironolakton, eplerenon
<b>Inhibitori karboanhidraze</b>
acetazolamid
<b>Osmotski diuretici</b>
manitol
<b>Antagonisti vazopresina</b>
tolvaptan, liksivaptan, konivaptan

## Diuretici Henleove petlje

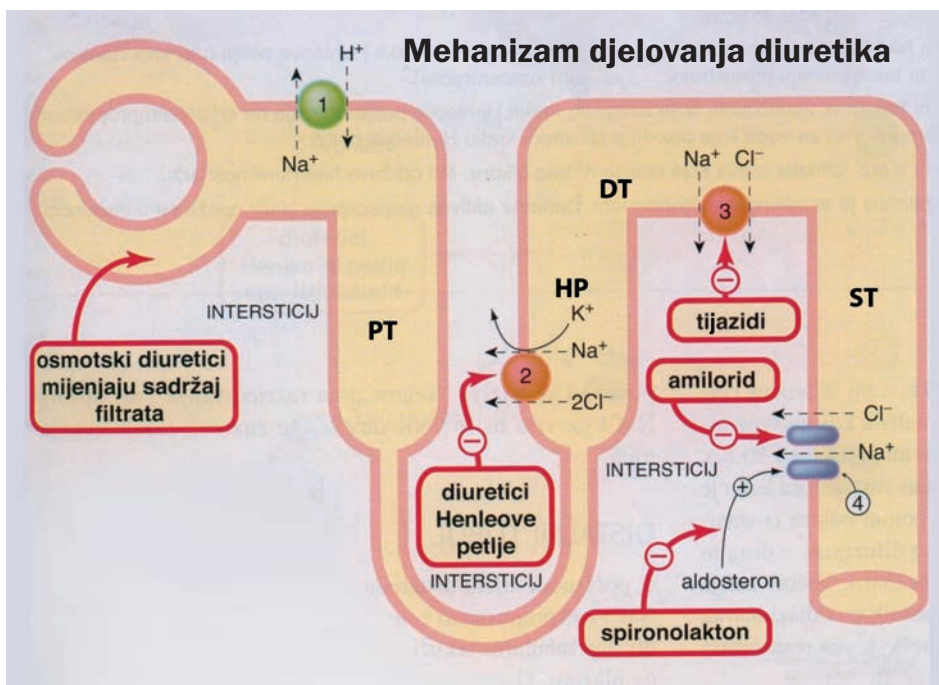
U uzlaznom kraku Henleove petlje reapsorbira se do 30% glomerularnog filtrata. Lijekovi koji smanjuju tu reapsorpciju mogu dovesti do značajnog povećanja diureze. To je osnovni mehanizam djelovanja diuretika Henleove petlje, čiji su predstavnici furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid i etakrinska kiselina. Učinak postižu blokiranjem  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$  suprijenosnika u luminalnoj membrani i sprječavaju transport natrijeva klorida ( $\text{NaCl}$ ) iz tubula u intersticij (8). Time se povećava diureza, koja može dostići i 15-25% filtrata te ih smatramo snažnim diureticima (8). Ujed-

no dolazi i do povećanog izlučivanja magnezija ( $\text{Mg}^{++}$ ) i kalcija ( $\text{Ca}^{++}$ ), a smanjuje se izlučivanje mokraćne kiseline. Zbog povećane količine  $\text{Na}^+$  koji sada dolazi do distalnih tubula povećava se i njegova reapsorpcija, uz istodobno povećanje izlučivanja  $\text{K}^+$   $\text{H}^+$ , što može dovesti do hipokalemije i metaboličke alkaloze. Do mjesta svog djelovanja dospijevaju sekrecijom u proksimalnom tubulu s pomoću transportnog sustava za organske kiseline. Nastup djelovanja ovih diuretika vrlo je brz, a hemodinamski učinci javljaju se čak i prije diuretskih, zbog popratnoga vazodilacijskog djelovanja. To može biti terapijski vrlo korisno u bolesnika s edemom pluća zbog akutnog zatajivanja srca ("medikamentna flebotomija") (9, 10). Diuretski učinak nastupa unutar jednog sata nakon peroralne primjene, a unutar 30 minuta nakon intravenske primjene lijeka. Trajanje djelovanja je relativno kratko, tri do šest sati, osim kod torasemida koji ima duži poluvijek i trajanje djelovanja. Neželjni učinci diuretika Henleove petlje, pored spomenutih poremećaja elektrolita i acidobaznog sustava, jesu i hipovolemija i hipotenzija, pogotovo u starijih osoba, te rijetko oštećenje sluha kada se primijene u višim dozama, osobito uz istodobnu primjenu aminoglikozidnih antibiotika.

## Tijazidi i spojevi slični tijazidima

To su diuretici koji djeluju u početnom dijelu distalnog tubula, a njihov glavni predstavnik je hidroklorotijazid. Lijekovi sa sličnim djelovanjem su klortalidon, indapamid i metolazon. U distalnom tubulu nefrona normalno se reapsorbira približno 10% filtriranog  $\text{NaCl}$  (11).

Reapsorpcija se odvija putem  $\text{NaCl}$  suprijenosnika, čija je funkcija ovisna o  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPazi}$ . Mehanizam kojim ovi lijekovi postižu svoj diuretski učinak jest blokiranje navedenog



Slika 2. Schematski prikaz mehanizma i mjesta djelovanja diuretika.

Legenda:  
 PT-proksimalni tubul;  
 HP-Henleova petlja;  
 DT-distalni tubul;  
 ST-sabirni tubul.  
 (Modificirano prema ref. 8.)

suprijenosnika. Povećava se izlučivanje  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ , ali i  $\text{Mg}^{++}$ , dok je izlučivanje  $\text{Ca}^{++}$  i mokraćne kiseline smanjeno. Zbog povećanja koncentracije  $\text{Na}^+$  u distalnim dijelovima nefrona dolazi do povećanog gubitka  $\text{K}^+$  s mogućom hipokalemijom, a nepoželjan popratni učinak može biti i hipokloremična alkalozna. Zbog smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline tijazidi mogu pospješiti nastanak gihta. Međutim, zbog smanjenog izlučivanja  $\text{Ca}^{++}$  mogu smanjiti gubitak koštanog tkiva u žena u menopauzi (12, 13). Ne smijemo zanemariti neke druge metaboličke učinke tijazida – nepovoljan učinak na metabolizam glukoze i lipida s povećanjem rizika od razvoja šećerne bolesti i dislipidemije (povećanje triglicerida i smanjenje zaštitnog HDL-kolesterola), pogotovo kod njihove dugotrajne primjene kao što je to u liječenju arterijske hipertenzije (14-16). Ovi metabolički učinci manje su izraženi kod primjene indapamida. Ostali nepoželjni učinci su hipomagnezemija, hiponatremija te erekcijska disfunkcija (14, 17). Tijazidi su slabiji diuretici od diuretika Henleove petlje, a učinak im znatno slabi pri oštećenju funkcije bubrega. Trajanje učinka hidroklorotijazida iznosi 8-12 sati, a klortalidona i do 48 sati.

## Diuretici koji štede kalij

Predstavnici ove skupine su triamteren i amilorid. Oni djeluju na sabirne tubule i sabirne kanaliće blokirajući reapsorpciju  $\text{Na}^+$  i smanjujući izlučivanje  $\text{K}^+$ . Naime, u tom dijelu nefrona odvija se reapsorpcija  $\text{Na}^+$  u zamjenu za  $\text{K}^+$ . Lijekovi koji na tom mjestu blokiraju reapsorpciju  $\text{Na}^+$  dovest će do smanjenog izlučivanja  $\text{K}^+$  (18, 19). Ti diuretici imaju relativno slab diuretski učinak, ali su ponajprije važni zbog toga što štede kalij te se često primjenjuju u kombinaciji s diureticima koji dovode do gubitka kalija, poput tijazida. Trajanje djelovanja triamterena je 12-16 sati, a amilorida oko 24 sata. Najvažniji nepoželjni učinak tih diuretika je hiperkalemija koja može biti i opasna, pogotovo kada se primjenjuju uz druge lijekove koji mogu smanjiti izlučivanje  $\text{K}^+$  (blokatori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava – RAAS).

## Antagonisti aldosteronskih receptora

Mineralokortikoid aldosteron djeluje na stanice distalnog tubula i dovodi do reapsorpcije  $\text{Na}^+$  u zamjenu za  $\text{K}^+$ . Lijekovi kao što su spironolakton i eplerenon blokiraju stanične receptore za aldosteron i na taj način povećavaju izlučivanje  $\text{Na}^+$  istodobno smanjujući izlučivanje  $\text{K}^+$ . Dodatni je učinak smanjenje izlučivanja  $\text{H}^+$  i mokraćne kiseline (20). Poluvijek spironolaktona u plazmi je kratak, ali njegov aktivni metabolit kanrenon ima poluvijek 16 sati. Diuretski učinak nije jak i potrebno je nekoliko dana da potpuno dođe do izražaja. S obzirom na to da spironolakton djeluje i na steroidne receptore u drugim tkivima osim bubrega, može dovesti do ginekomastije, menstrualnih poremećaja i atrofije testisa (8). Eplerenon ne dovodi do takvih nuspojava, što je njegova velika prednost u muškaraca. Ostali nepoželjni učinci antagonista aldosterona su hiperkalemija i metabolička acidoza.

## Klinička primjena diuretika

Indikacije za kliničku primjenu diuretika prikazane su na tablici 2.

Tablica 2. Indikacije za primjenu diuretika

<p><b>1. Klinička primjena diuretika Henleove petlje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stanja praćena retencijom tekućine               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutni edem pluća</li> <li>- Kronično zatajivanje srca</li> <li>- Ciroza jetre s ascitesom</li> <li>- Nefrotski sindrom</li> <li>- Zatajenje bubrega</li> </ul> </li> <li>• Arterijska hipertenzija (hipertenzija komplicirana zatajenjem bubrega)</li> <li>• Hiperkalcemija</li> </ul>
<p><b>2. Klinička primjena tijazidskih diuretika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterijska hipertenzija</li> <li>• Zatajivanje srca i druga stanja s edemima</li> <li>• Prevencija urolitijaze u idiopatskoj hiperkalciuriji</li> <li>• Nefrogeni dijabetes insipidus</li> </ul>
<p><b>3. Klinička primjena diuretika koji štede kalij i antagonista aldosterona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U kombinaciji s diureticima koji dovode do gubitka kalija</li> <li>• Antagonisti aldosterona               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zatajivanje srca</li> <li>- Primarni hiperaldosteronizam (Connov sindrom)</li> <li>- Sekundarni hiperaldosteronizam (ciroza jetre s ascitesom)</li> </ul> </li> </ul>

## Arterijska hipertenzija

Do šire primjene diuretika u liječenju arterijske hipertenzije došlo je šezdesetih godina prošlog stoljeća kada su postali dostupni tijazidi, kao učinkoviti, a bez toksičnih nuspojava koje su imali živini diuretici. Diuretici, ponajprije tijazidi, i danas su najpropisivaniji antihipertenzivi, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Prema aktualnim smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije (21) diuretici su lijekovi prvog izbora, pogotovo u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom i bolesnika starije dobi, bolesnika sa zatajivanjem srca i bolesnika crne rase. Antialdosteronski diuretici imaju posebno mjesto u liječenju bolesnika nakon infarkta miokarda, dok su diuretici Henleove petlje često lijek izbora u bolesnika sa zatajivanjem srca i bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti. Valja voditi računa i o kontraindikacijama za njihovu primjenu, a to su giht kao apsolutna kontraindikacija te metabolički sindrom, intolerancija glukoze i trudnoća kao relativne kontraindikacije za primjenu tijazida, a za diuretike koji štede kalij i antialdosteronske diuretike apsolutna kontraindikacija je zatajenje bubrega i hiperkalemija. Oprez je potreban i kod primjene diuretika koji mogu do-

vesti do hiperkalemije, posebno kad ih dajemo u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu izazvati hiperkalemiju (blokatori RAAS-a). Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja diuretika u početku se svodi na smanjenje volumena plazme, volumena ekstracelularne tekućine i srčanoga minutnog volumena, a u kasnijoj fazi dolazi do smanjenja perifernoga vaskularnog otpora zbog smanjene osjetljivosti krvnih žila na endogene vazokonstriktore (noradrenalin i angiotenzin II) te zbog povećane sinteze vazodilatorskih prostaglandina (22). Međutim, to dovodi do aktivacije nekoliko neurohormonalnih sustava, kao što su simpatički adrenergički sustav, RAAS i vazopresin, što može dovesti do smanjenja antihipertenzivnih učinaka diuretika (23-25). Stoga se diuretici vrlo često kombiniraju s drugim lijekovima, kao što su RAAS-blokatori. Antihipertenzivno djelovanje diuretika može oslabjeti u slučaju razvoja hipokalemije, a korekcijom hipokalemije možemo ponovo uspostaviti njihovu učinkovitost (26). Uobičajene dnevne doze diuretika u liječenju arterijske hipertenzije su: hidroklorotijazid i klortalidon 12,5 mg, indapamid 1,5 mg, torasemid 2,5 i 5 mg, amilorid 5 mg (u kombinaciji s hidroklorotijazidom), triamteren 50 mg (u kombinaciji s hidroklorotijazidom) te spironolakton 50 mg. Racionalan pristup odabiru antihipertenzivnog lijeka treba uzeti u obzir i farmakoekonomske aspekte liječenja, a diuretici su s tog motrišta najpovoljniji izbor.

## Zatajivanje srca

Primjena diuretika u zatajivanju srca indicirana je u bolesnika s kliničkim znakovima ili simptomima plućne ili sistemske venske kongestije (27). Diuretici dovode do poboljšanja smetnji koje su posljedica plućne ili sistemske venske kongestije (28), ali osnovna terapija u svih bolesnika sa zatajivanjem srca su RAAS-blokatori (ACE-inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora) i  $\beta$ -blokatori. U bolesnika s umjerenim i teškim zatajivanjem srca obično je potrebno primijeniti diuretik Henleove petlje, ali u blažim oblicima može se postići zadovoljavajući učinak i tijazidskim diureticima. U bolesnika s rezistentnim edemima često će biti učinkoviti diuretici Henleove petlje u kombinaciji s tijazidima, ali potrebno je paziti da ne dođe do razvoja hipovolemije, dehidracije, hiponatremije ili hipokalemije. Kad primjenjujemo diuretike koji dovode do gubitka kalija, u pravilu će biti potrebna i nadoknada kalija, a često i magnezija. Diuretski učinak pojačat će i dodatak antagonista aldosterona, ali u tom slučaju postoji veća opasnost od hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega. Drugi diuretici koji štete kalij (amilorid, triamteren) ne preporučuju se u bolesnika sa zatajivanjem srca. Dozu diuretika potrebno je individualno prilagoditi svakom bolesniku. Liječenje treba zapo-

četiti niskom dozom diuretika i postupno je povišavati do postizanja zadovoljavajuće diureze. Lijek je bolje davati svaki dan, a ne intermitentno (obično svaka dva ili tri dana), što se u svakodnevnoj praksi još uvijek često vidi. Nakon postizanja zadovoljavajućeg učinka treba naći najnižu dozu diuretika koja će omogućiti održavanje "suhe tjelesne težine". Bolesniku možemo preporučiti i da sam prilagođava dnevnu dozu na temelju praćenja simptoma i znakova kongestije te tjelesne težine svakodnevnim vaganjem. Tablica 3. prikazuje uobičajene doze nekih diuretika u liječenju zatajivanja srca.

Tablica 3. Doziranje diuretika u liječenju zatajivanja srca

Diuretik	Početna doza (mg)	Uobičajena doza (mg)*
Furosemid	20-40	40-250
Torasemid	5-10	10-20
Klortalidon	25	25-100
Indapamid	2,5	2,5-5
Spironolakton	12,5-25 (uz ACEI/ARB) 50 (bez ACEI/ARB)	50 (uz ACEI/ARB) 100-200 (bez ACEI/ARB)

\* Dnevna doza

ACEI = ACE-inhibitori

ARB = blokatori angiotenzinskih receptora

U slučajevima kada diuretski učinak dotad djelotvornih doza postaje preslab, odnosno u slučajevima rezistencije na diuretsku terapiju, treba provjeriti suradljivost bolesnika, povišati dozu diuretika ili promijeniti diuretik ili primijeniti kombinaciju diuretika s različitim mehanizmom djelovanja. Također možemo dati lijek u dvije dnevne doze, a kadkad će trebati i intravenska primjena diuretika Henleove petlje (27). Pri primjeni diuretika Henleove petlje preporučuje se ukupnu dnevnu dozu davati dvokratno ili višekratno radi postizanja bolje diureze, odnosno ako se navedeni diuretici daju jednokratno, nastaje tzv. "antidiureza". U bolesnika s akutnim zatajivanjem srca u pravilu je potrebna intravenska primjena diuretika Henleove petlje, najčešće furosemida u početnoj dozi od 40 do 100 mg, a dozu po potrebi povišujemo do postizanja željenog učinka. Kadkad bolji učinak ima primjena furosemida u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, pri čemu doza mora biti niža od 100 mg unutar prvih šest sati i do 240 mg unutar 24 sata (27).

Zaključno, diuretici su stari, ali još uvijek široko primjenjivani lijekovi. Imaju niz indikacija, a u kardiovaskularnoj medicini nezaobilazni su u liječenju arterijske hipertenzije i zatajivanja srca.

## Literatura

1. SELDIN DW, GIEBISCH G, PREFAC E. U: Seldin DW, Giebisch G (ur.): Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology. San Diego: Academic Press 1997;1-67.
2. WISTRAND PJ. The use of carbonic anhydrase inhibitors in ophthalmology and clinical medicine. Proc New York Acad Sci 1984;429:609-19.
3. GREENE MK, KERR AM, McINTOSH IB, PRESCOTT RJ. Acetazolamide in prevention of acute mountain sickness: a double-blind controlled cross-over study. Br Med J 1981;283:811-18.
4. SCHROT RJ, MUIZELAAR JP. Mannitol in acute traumatic brain injury. Lancet 2002;359:1633-4.
5. CRUZ J, MINOJA G, OKUCHIS K. The novel clinical benefits of emergency megadose mannitol for rapidly deteriorating patients with bilaterally unreactive pupils: a randomised trial. Neurosurgery 2001;49:864-71.
6. LEVINSKY NG, BERNARD DB. Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. U: Brenner B, Lazarus JM (ur.): Acute Renal Failure. Edinburgh: Churchill Livingstone 1988;841-56.
7. LIEBERTHAL W, LEVINSKY NG. Treatment of acute tubular necrosis. Semin Nephrol 1991;10:571-83.
8. GREGER R, SCHLATTER E. Cellular mechanism of the action of loop diuretics on the thick ascending limb of Henle's loop. Wien Klin Wochenschr 1983;61:1019-27.
9. DIKSHIT K, VYDEN JK, FORRESTER JS, CHATTERJEE K, PRAKASH R, SWAN HJC. Renal and extra-renal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after myocardial infarction. N Engl J Med 1973;288:1087-90.
10. BOURLAND WA, DAY DK, WILLIAMSON HE. The role of the kidney in the early nondiuretic action of furosemide to reduce elevated left atrial pressure in the hypervolemic dog. J Pharmacol Exp Ther 1977;201:221-29.
11. GREGER R. Chloride transport in thick ascending limb, distal convolution, and collecting duct. Annu Rev Physiol 1988;50:111-22.
12. SHIMIZU T i sur. Interaction of trichlormethiazide or amiloride with PTH in stimulating calcium absorption in the rabbit connecting tubule. Am J Physiol 1991;261:F36-F43.
13. KOPPLE JD i sur. Thiazide-induced rise in serum calcium and magnesium in patients on maintenance haemodialysis. Ann Intern Med 1970;72:895-901.
14. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension 1981. Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet 1981;ii:539-43.
15. MURPHY MB, LEWIS PJ, KOHNER E, SCHUMER B, DOLLERY CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year-follow up. Lancet 1982;ii:1293-5.
16. AMERY A i sur. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Lancet 1985;i:1349-54.
17. GRIMM RH, COHEN JD, McFATE SMITH W, FALVO-GERARD L, NEATON JD. Hypertension management in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) (1985). Arch Intern Med 1985;145:1191.
18. PALMER LG, FRINDT G. Effects of cell Ca and pH on Na channels from rat cortical collecting tubule. Am J Physiol 1987;253:F333-F339.
19. BUSCH AE i sur. Blockade of epithelial Na<sup>+</sup> channels by triamterenes-underlying mechanisms and molecular basis. Pflugers Arch 1996;432:760-6.
20. FANESTIL DD. Mechanism of action of aldosterone blockers. Semin Nephrol 1988;8:249-63.
21. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007;28:1462-536.
22. TARAZI RC, DUSTAN HP, FRÖHLICH ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Circulation 1970;41:709-17.
23. HEIDLAND A, HENNEMANN HM. Aktivierung des sympathicoadrenalen Systems nach Diuretika. Beziehungen zum salidiuretischem Effekt und Glomerulumfiltrat. Wien Klin Wochenschr 1969;47:518-24.
24. LUKE CR, ZIEGLER MG, COLEMAN MD, KOPIN IJ. Hydrochlorothiazide induced sympathetic hyperactivity in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 1979;26:428-32.
25. BURNIER M, BRUNNER HR. Neurohormonal consequences of diuretics in different cardiovascular syndromes. Eur Heart J 1992;13(Suppl G):28-33.
26. KAPLAN NM, CARNEGIE A, RASKIN P, HELLER JA, SIMMONS M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. N Engl J Med 1985;312:746-9.
27. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008;29:2388-442.
28. FARIS R, FLATHER M, PURCELL H, HENEIN M, POOLE-WILSON P, COATS A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-58.

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Žarko Mavrić, dr. med.  
 Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Rijeci  
 KBC Rijeka  
 51000 Rijeka, T. Stržičća 3  
 e-mail: zarko.mavric@ri.t-com.hr

### Primljeno / Received

30. 9. 2010.  
 September 30, 2010

### Prihvaćeno / Accepted

18. 10. 2010.  
 October 18, 2010