

Er de nyere antihypertensive medikamentene bedre og mer effektive enn diuretika?

Utgiftene til medikamentell blodtryksbehandling har steget kraftig i løpet av de siste årene. En hovedårsak til dette er overgang til nye og dyrere antihypertensiver. Lavdose tiaziddiuretika representerer imidlertid som gruppe et av våre mest verdifulle antihypertensive medikamenter når det gjelder å forebygge kardiovaskulær sykdom og død både hos yngre og eldre hypertenikere. Dokumentasjonen er god, og de er sammen med β -blokkere blitt anbefalt som førstehåndsmiddel i behandlingen av høyt blodtrykk.

Flere nyere studier, som har sammenliknet effekten av disse eldre, konvensjonelle preparatene (tiaziddiuretika og β -blokkere) med de nye (kalsiumblokkere og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere), har dokumentert at alle preparatene er omtrent likeverdige hva gjelder effekter på blodtrykk, sykkelighet og dødelighet. Ved lave doser av tiaziddiuretika er de metabolske effektene minimale og uten sikker klinisk betydning, og risikoen for å utvikle diabetes mellitus type 2 synes ikke å være økt. De billigere tiaziddiuretika er fortsatt verdifulle medikamenter i behandlingen av hypertensjon. Hvis mer enn ett preparat er nødvendig for å oppnå tilfredsstillende blodtryksverdier, kan de kombineres med andre blodtrykkssenkende midler.

Utgiftene til medikamentell blodtryksbehandling har steget betydelig de siste årene. Antall solgte doser (DDD (definerte døgn-doser)/1 000 innbyggere/døgn) av hjerte- og karmidler til behandling av hypertensjon, hjertesvikt og angina pectoris (ATC grupperne C 02, C 03, C 07, C 08 og C 09) økte i tidsrommet 1995 til 1999 fra 144,7 til 184,4 DDD/1000 innbyggere/døgn (27,4% økning) (1). På samme tid steg apotekenes utsalgspris for de samme gruppene fra ca. 950 millioner kroner til ca 1,3 milliarder kroner (36,5% økning) (1). Også overgang til de nye og dyrere preparater (som angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere,

Knud Landmark

k.h.landmark@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Landmark K.

Are the newer antihypertensive drugs better and more effective than diuretics?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 701–5.

Background. In recent years, the expenses for medical antihypertensive therapy have increased considerably, the main reason being the switch-over to newer and more expensive antihypertensive drugs.

Results. Several recent studies which have compared the efficacy of the older, conventional drugs (thiazid diuretics and β -blockers) with the newer agents (calcium blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors), have shown that they are almost equipotent with regard to effects on blood pressure, morbidity and mortality. At lower doses, the metabolic effects of thiazid diuretics are minimal and probably without clinical significance, and the risk of developing diabetes mellitus type 2 does not seem to be increased.

Interpretation. The cheaper thiazid diuretics are still valuable drugs in the treatment of hypertension. If more than one agent is necessary to reduce blood pressure to the desired level, they can be combined with other antihypertensive agents.

kalsiumblokkere og angiotensin II-reseptor antagonist) på bekostning av billigere, konvensjonelle medikamenter (tiaziddiuretika og β -blokkere) kan sikkert forklare noe av denne prisøkningen (2). Økningen i salget av angiotensin II-reseptorantagonister (usammensatte og i kombinasjon), som i hovedsak brukes ved hypertensjon, var spesielt stor (fra 1,8 DDD til 16,7 DDD/1000 innbyggere/døgn), og utgiftene steg fra ca. 24 millioner kroner til ca. 206 millioner kroner (1).

Blodtryksbehandling koster i dag det norske samfunn ca. 1 milliard kroner per år (3), og med de lavere grensene som WHO har anbefalt, vil sikkert utgiftene stige ytterligere (4). I USA har et økende forbruk av nye og dyrere antihypertensive medikamenter på bekostning av diuretika og β -blokkere økt de årlige utgiftene til blodtryksbehandling med flere milliarder dollar (5).

I 1995 ble forskrivningsmønsteret for blodtrykkssenkende midler undersøkt i norsk allmennpraksis hos i alt 2 586 pasienter (6). Som eneste preparat ble et diuretikum forskrevet til 8,8% og som kombinasjonspreparat til 21,9% av pasientene. Diuretika ble forskrevet hyppigere til kvinner og til eldre pasienter. I perioden 1992–95 sank forbruket av diuretika i USA fra 16% til 8% (7), og i en kanadisk, retrospektiv undersøkelse fra 1993–95, ble et tiazid-diuretikum forskrevet til bare 11% (8), og dette til tross for retningslinjer som har anbefalt diuretika og β -blokkere som førstevalg ved hypertensjon (9). Prisen på de konvensjonelle antihypertensivene er svært lav sammenliknet med prisen på mange av de nye preparatene, og legemiddelfirmaene har derfor vært mer interesserte i å fremme salget av de sistnevnte. En studie fra USA har vist en økende annonsering for ACE-hemmere, kalsiumblokkere og angiotensin II-reseptorantagonister, mens den for diuretika og β -blokkere har gått betydelig tilbake (10). Karakteristisk for utviklingen er at i løpet av de siste årene er polytiazid (Renese), triklormetiazid (Fluitran), klortalidon (Hygroton) og mefrusid (Baycaron) blitt avregistrert i Norge.

Er en overgang til de nye og dyrere preparatene tuftet på vitenskapelige data? Når det gjelder sykkelighet og dødelighet (koronar hjertesykdom, slagsykdom, andre kardiovaskulære sykdommer og nyreaffeksjon), er det fortsatt mest og best dokumentasjon for diuretika, β -blokkere og kombinasjonen av de to preparatene, både hos yngre og eldre hypertenikere (11–15). I en meta-analyse, som omfattet til sammen 18 randomiserte, placebokontrollerte studier med til sammen 48 220 hypertensive pasienter behandlet med β -blokkere og diuretika, reduserte behandling med et lavdose diuretikum (12,5–25 mg klortalidon eller hydroklortiazid daglig) signifikant hyppigheten av slag (relativ risiko (RR) = 0,66), hjertesvikt (RR = 0,58), kardiovaskulær død (RR = 0,76), total dødelighet (RR = 0,90) og risikoen for koronar hjertesykdom (RR = 0,72) (16). Høydose diuretikum (50 – 100 mg daglig) reduserte signifikant hyppigheten av slag (RR = 0,49), hjertesvikt (RR = 0,17) og kardiovaskulær død (RR = 0,78), men ikke total dødelighet (RR = 0,88) eller risikoen for koronar hjertesykdom (RR=0,99). Etter

Tabell 1 Kardiovaskulære endepunkter hos pasienter med diabetes mellitus, kaptopril versus konvensjonell behandling. Omarbeidet etter Hansson og medarbeidere (25)

Endepunkter	Relativ risiko (95 % konfidensintervall) ¹
Fatale kardiovaskulære hendelser	0,48 (0,21–1,10)
Fatalt og ikke-fatalt slag	1,02 (0,55–1,88)
Fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt	0,34 (0,17–0,67)
Alle fatale hendelser	0,54 (0,31–0,96)
Alle kardiiale hendelser	0,67 (0,46–0,96)

¹ Justert for en rekke kliniske variabler

Tabell 2 Kardiovaskulære endepunkter i ALLHAT-studien, doxazosin versus klortalidon. Omarbeidet etter ALLHAT-studien (31)

Endepunkter	Relativ risiko (95 % konfidensintervall)
Fatal koronar hjertesykdom og ikke-fatalt hjerteinfarkt	1,03 (0,90–1,17)
Hjertesvikt	2,04 (1,79–2,32)
Slag	1,19 (1,01–1,40)
Koronar revaskularisering	1,15 (1,00–1,32)
Angina pectoris	1,16 (1,05–1,27)

hvert er det kommet resultater fra en del studier, som viser at også nye blodtrykkssenkende midler har effekt på en rekke kliniske endepunkter (17–20). Men hvorvidt de nye preparatene er bedre enn de konvensjonelle, har til nå vært en åpent spørsmål.

Det foreligger nå en del studier hvor gamle og nye preparater er blitt sammenliknet mht. effekt på en rekke kliniske endepunkter.

Sammenliknende studier

I en liten, placebokontrollert, dobbeltblind studie hvor 414 eldre hypertonicere (> 60 år) ble inkludert, fikk halvparten 20 mg langtidsvirkende nicardipin (kalsiumblokker av dihydropyridingruppen) to ganger daglig, de resterende pasientene fikk et diuretikum (2 mg triklormetiazid daglig), og pasientene ble fulgt i fem år (21). Preparatene var likeverdige mht. blodtrykkssenkning, og hyppigheten av fatale og ikke-fatale kardiovaskulære endepunkter (cerebrovaskulære, kardiovaskulære og andre vaskulære) var lik i de to gruppene.

Resultatene fra to store, prospektive, randomiserte undersøkelser, som nylig er blitt publisert, har bekreftet disse resultatene (22, 23). I Nordic Diltiazem (NORDIL)-studien, hvor hypertensive pasienter ble fulgt i fem år, ble 5 410 pasienter randomisert til kalsiumblokkeren diltiazem (180–360 mg daglig), og 5 471 til et tiaziddiuretikum eller til en β -blokker eller en kombinasjon av de to preparatene (22). Alle pasientene skulle i tillegg få andre antihypertensive midler hvis diastolisk blodtrykk ikke falt under 90 mmHg. Mens diastolisk blodtrykk falt like meget i de to gruppene, ble det systoliske redusert noe mindre i diltiazemgruppen

(differanse 3,0 mmHg). Resultatene viste at de primære endepunktene (fatalt og ikke-fatalt slag, fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt og annen kardiovaskulær død) var den samme i de to behandlingsgruppene, (16,6 mot 16,2 hendelser per 1 000 pasientår i hhv. diltiazem- og tiazid/ β -blokkergruppen). Det var derimot en gunstig effekt av diltiazem på slaghyppighet idet relativ risiko var 0,80, hvilket betyr en reduksjon på 20% ($p = 0,04$), og dette til tross for mindre effekt på det systoliske blodtrykket. På den annen side var noen flere tilfeller av hjerteinfarkt i diltiazemgruppen, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ($RR = 1,16$). 727 pasienter hadde diabetes mellitus type 2 ved inklusjonen. Det var heller ikke her noen forskjell i endepunkter mellom de to behandlingsgruppene. I den andre undersøkelsen ble 3 157 hypertensive pasienter med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor randomisert til nifedipin 30 mg (langtidsvirkende «gastrointestinal-transportsystem» (GITS)-formulering) og 3 164 pasienter til hydroklortiazid 25 mg + amilorid 2,5 daglig (23). For å oppnå målblodtrykk, ble det eventuelt gjort dosetitrering ved dobling av dosen, og deretter gitt tillegg av atenolol eller enalapril. Pasientene ble fulgt i fire år, og blodtrykkssenkningen var lik i de to gruppene. De primære endepunktene (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjertesvikt eller slag) var lik fordelt i de to behandlingsgruppene, 18,2 og 16,5 hendelser per 1 000 pasientår i hhv. nifedipin- og diuretikagruppen (oddsratio 1,11, 95 % konfidensintervall 0,90–1,36). Men det var flere pasienter i nifedipingruppen som fikk et fatalt hjerteinfarkt (16 (0,5%) mot 5 (0,2%), oddsratio 3,22, $p = 0,017$) og flere også ut-

viklet ikke-fatalt hjertesvikt (24) (0,8%) mot 11 (0,3%), oddsratio 2,20, $p = 0,028$). Men tallene er små og må derfor vurderes kritisk.

I en større studie hvor 6 614 eldre hypertensive pasienter ble inkludert, ble 2 213 pasienter randomisert til såkalt konvensjonell behandling (diuretika (hydroklortiazid 25 mg pluss amilorid 2,5 mg daglig) eller β -blokkere (atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg daglig)), 2 205 pasienter til ACE-hemmere (enalapril 10 mg, lisinopril 10 mg daglig) og 2 296 pasienter til kalsiumblokkere (felodipin 2,5 mg, isradipin 2,5 mg daglig) (24). Pasientene ble fulgt i fem år. Den blodtrykkssenkende effekten var den samme i de tre gruppene. I løpet av observasjonstiden var det hos dem som fikk konvensjonell behandling, 19,8 kardiovaskulære dødsfall per 1 000 pasientår mot det samme antall hos dem som fikk behandling med de nye preparatene. Men hos de pasientene, som fikk en kalsiumblokker, var det i forhold til ACE-hemmer-gruppen flere som fikk fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt samt hjertesvikt. Forfatterne konkluderte med at eldre og nyere antihypertensive medikamenter var likeverdige, og at det ved valg av preparat måtte det tas hensyn til faktorer som pris, bivirkninger og andre sykkelige tilstander.

Også i en annen undersøkelse har man sammenliknet en ACE-hemmer med konvensjonell antihypertensiv behandling. I CAPP-studien, som var en prospektiv, randomisert og åpen undersøkelse hvor 10 985 hypertensive pasienter i alderen 25–66 år ble inkludert, hadde konvensjonell behandling (tiaziddiuretika/ β -blokker) samme effekt som en ACE-hemmer på en rekke kardiiale endepunkter (25). Pasientene ble observert i fem år. 5 492 pasienter fikk kaptopril, resten en β -blokker eller et tiaziddiuretikum. Mens kardiovaskulær død var noe lavere i kaptoprilgruppen ($RR = 0,77$, 95 % konfidensintervall (KI) 0,57–1,04), var det like mange tilfeller av fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt i de to gruppene. Fatalt og ikke-fatalt slag var derimot hyppigere i kaptoprilgruppen ($RR = 1,25$, 95 % KI 1,01–1,55). 572 av de inkluderte pasientene hadde diabetes mellitus, og hos dem som brukte kaptopril var det en signifikant 66 % reduksjon i antall tilfeller av fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt i forhold til dem som fikk konvensjonell behandling (tab 1). Også signifikant færre pasienter i kaptoprilgruppen utviklet diabetes mellitus i observasjonsperioden ($RR = 0,86$).

Disse resultatene synes å bekrefte funn fra enkelte tidligere studier, som har indikert at ACE-hemmere er særlig effektive hos hypertensive pasienter med diabetes mellitus (26, 27). I disse to studiene ble en ACE-hemmer sammenliknet med hhv. kalsiumblokkeren nisoldipin og hydroklortiazid. I én av disse undersøkelsene hvor pasienter med ikke-insulin avhengig diabetes mellitus ble fulgt i gjennomsnittlig fem år, var det

Tabell 3 Relativ risiko (RR) for rapporterte bivirkninger ved bruk av forskjellige antihypertensive medikamenter med β -blokkere som referansegruppe (RR = 1,00). Omarbeidet etter Olsen og medarbeidere (6)

	β -blokkere	α -blokkere	Kalsiumblokkere	ACE-hemmere	Diuretika	Andre
Tretthet/lite initiativ	1,00	0,51 ¹	0,49 ¹	0,57 ¹	0,30 ¹	0,74
Kalde hender/føtter	1,00	0,06 ¹	0,06 ¹	0,11 ¹	0,06 ¹	0,11 ¹
Ortostatisk reaksjon	1,00	1,70	0,66	0,99	0,47 ¹	0,68
Redusert seksualdrift	1,00	0,45 ¹	0,56 ¹	0,52 ¹	0,17 ¹	0,30 ¹
Hoste	1,00	1,01	1,64	13,06 ¹	0,005	4,92 ¹
Hevelse av ankler/føtter	1,00	1,83	8,36 ¹	1,37	0,24	1,41
Varmefølelse/ansiktsrødme	1,00	1,97	4,64 ¹	1,14	1,01	1,02
Palpitasjoner	1,00	2,50 ¹	2,13 ¹	1,24	1,12	2,35 ¹
Søvnløshet	1,00	0,20 ¹	0,28 ¹	0,10 ¹	0,06 ¹	0,32 ¹
Dyspné	1,00	0,26	0,21 ¹	0,38 ¹	0,001	0,32 ¹
Vurdert seponert pga. bivirkninger (%)	9,6	6,8	5,1	8,1	2,8	5,0

¹ P < 0,05 i forhold til β -blokkere

signifikant færre tilfeller av fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt i enalapril- enn i nisoldipin-gruppen (26). Det ble konkludert med at funnene kunne indikere at enalapril i forhold til nisoldipin reduserte risikoen for et akutt hjerteinfarkt. Diabetes- og blodtrykkskontroll var den samme i de to gruppene. I den andre undersøkelsen påvirket hydroklortiazid i motsetning til kaptopril glukose- og lipidmetabolismen i uheldig retning, men den gjennomsnittlige hydroklortiaziddosen var relativt høy (40 mg daglig) (27). Men i The UK Prospective Diabetes Study, hvor blodtrykket ble adekvat redusert (oppnådd gjennomsnittsverdi 144/82 mm Hg), var kaptopril ikke bedre enn en β -blokker (atenolol) når det gjaldt å redusere risikoen for mikro- og makrovaskulære diabeteskomplikasjoner (28). Det ble konkludert med at selve blodtrykkreduksjonen kanskje var viktigere enn det midlet som ble brukt. Resultatene fra HOT (Hypertension Optimal Treatment)-studien, hvor basisbehandlingen var kalsiumblokkeren felodipin, synes å bekrefte dette i det risikoen for kardiovaskulære endepunkter hos diabetikere var betydelig redusert hos dem som oppnådde diastoliske blodtrykkverdier < 80 mm Hg (20).

To pasient-kontroll-studier har antydnet at behandling med forskjellige antihypertensive med unntak av klonidin og α -blokkere hos pasienter med angina pectoris, ikke var forbundet med økt risiko for et akutt hjerteinfarkt (29, 30). I den ene undersøkelsen var behandling med α -blokkere sammenliknet med annen blodtrykkbehandling ledsaget av en signifikant økt risiko for akutt hjerteinfarkt (oddsratio = 4,62, 95% KI 1,01–24,0) (29). Men observasjonelle, ikke-kontrollerte studier må vurderes kritisk.

Imidlertid har en større undersøkelse vist at behandling med α_1 -blokkeren doxazosin kunne ha uheldige bivirkninger hos hypertensive pasienter (31). ALLHAT (The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)-studien er en randomisert, kontrollert og dobbelt-

blind undersøkelse, hvor hensikten er å undersøke hvorvidt amlodipin (kalsiumblokker), lisinopril (ACE-hemmer) eller doxazosin er bedre enn klortalidon når det gjelder å redusere risikoen for koronar hjertesykdom, slag og tidlig død. De som ble inkludert var pasienter (både menn og kvinner) > 55 år, som i tillegg hadde moderat forhøyet blodtrykk. Videre skulle de også ha minst én tilleggsfaktor for koronar hjertesykdom. Etter at vel 24 000 pasienter var blitt inkludert, ble det etter en interimanalyse, besluttet å avbryte doxazosinarmen (n = 9 067). Disse pasientene ble fulgt i 3,3 år, og man fant at doxazosin 2–8 mg daglig i forhold til klortalidon 12,5–25 mg daglig, signifikant fordoblet antall pasienter som utviklet hjertesvikt (RR = 2,04) (tab 2). I tillegg var det flere som fikk slag, ble revaskularisert eller utviklet angina pectoris. Hyppigheten av de kombinerte endepunktene fatal koronar hjertesykdom og ikke-fatalt hjerteinfarkt var imidlertid lik i de to gruppene. I alt 64% i klortalidongruppen og 58% i doxazosin-gruppen oppnådde «målblodtrykk» (< 140/90 mm Hg). Pga. fravær av placebo-gruppe var det umulig å fastslå om doxazosin var bedre enn placebo.

Bivirkninger

I en større norsk, epidemiologisk undersøkelse som omfattet 2 586 hypertensive pasienter (gjennomsnittsalder 65,8 år) rekrut-

tert i allmennpraksis i løpet av en 14-dagersperiode i november 1995, var antall totale, subjektive bivirkninger hyppigst hos pasienter som brukte β -blokkere og lavest hos dem som brukte et tiaziddiuretikum (hyppigst hydroklortiazid) (6). Doseringen av de enkelte legemidlene er ikke angitt. Monoterapi (1 636 pasienter) var forbundet med færrest bivirkninger. I denne gruppen var forskrivningsmønsteret følgende: diuretika 8,8%, β -blokkere 21,8%, α -blokkere 7,2%, kalsiumblokkere 26,5%, ACE-hemmere 23,3% og andre (losartan, karvedilol/labetalol, metyldopa, hydralazin og lisinopril/hydroklortiazid) 12,4%. Hyppigheten av de subjektive bivirkningene i denne gruppen ved bruk av de ulike preparatene var forskjellig, men det var påfallende hvor få bivirkninger som ble notert ved bruk av et diuretikum (tab 3). Den lave relative risikoen for redusert seksualdrift vist i den norske studien står imidlertid i kontrast til de funn som er gjort i andre undersøkelser (32, 33). I den norske studien ble et diuretikum hovedsakelig forskrevet til kvinner og eldre pasienter, men selv etter korreksjoner for disse faktorer var det fortsatt forskjell mellom diuretika og de andre preparatene.

I de tre, store sammenliknende studiene var det som forventet en overhyppighet av perifere ødemer (nifedipin, felodipin, isradipin) og hodepine hos de pasientene som ble behandlet med en kalsiumblokker (22–24),

Tabell 4 Risikoen for å utvikle diabetes mellitus hos 3 804 individer med hypertensjon, i relasjon til blodtrykkbehandling. Omarbeidet etter Gress og medarbeidere (45)

Antihypertensiv medikasjon	Hasardratio (95 % konfidensintervall) ¹
Ingen	1,0
ACE-hemmere	0,98 (0,72–1,34)
β -blokkere	1,28 (1,04–1,57)
Kalsiumblokkere	1,17 (0,83–1,66)
Tiaziddiuretika	0,91 (0,73–1,13)

¹ Justert for en rekke kliniske variabler

mens tørrhøste var fremtredende hos dem som fikk en ACE-hemmer (24). Pasienter behandlet med hydroklortiazid og amilorid hadde flere metabolske bivirkninger (hypokalemi, hyponatremi, hyperlipidemi, hyperglykemi og hyperurikemi), men tallene var små (23). Men i INSIGHT-studien var det flere nifedipinpasienter som gikk ut av studien pga. bivirkninger (17,1% mot 9,6%) hovedsakelig pga. perifere ødemer (23).

Også andre studier har sammenliknet den antihypertensive effekten av flere preparater, og sett på hyppigheten av bivirkninger som førte til seponering. I én undersøkelse ble 868 pasienter med essensiell hypertensjon fulgt i 48 uker (34). Seponeringsprosenten for hydroklortiazid 12,5–25 mg daglig, atenolol 25–50 mg daglig, nitrendipin 10–20 mg daglig og enalapril 5–10 mg daglig var henholdsvis 4,2%, 5,1%, 12,8% og 5,5%. Også en annen studie har dokumentert at seponeringsprosenten hos mannlige, hvite hypertensjoner behandlet med hydroklortiazid var lav i forhold til hos brukere av flere andre preparater (35).

De metabolske effekter av enkelte antihypertensiver er forskjellige, særlig ved høyere dosering. I en studie fra USA var et års behandling med forskjellige preparater (hydroklortiazid, atenolol, captopril, klonidin, langtidsvirkende diltiazem, prazosin, placebo) bare ledsaget av mindre effekter på elektrolytter og lipidverdier hos dem som responderte på behandlingen (36). Hydroklortiazid (12,5–50 mg/dag) førte imidlertid til lett hyperglykemi og til et signifikant fall i serum-kaliumnivå (0,31 mmol/l). Forfatterne konkluderte likevel med at alle de undersøkte preparatene trygt kunne forskrives. I en redaksjonell kommentar til denne studien ble det hevdet at de konklusjoner som ble trukket, ikke kunne ha gyldighet for pasienter med diabetes mellitus (37). Men i ALLHAT-studien var det ingen effekt av klortalidon 12,5 til 25 mg daglig på serumglukosenivå, derimot falt serum-kaliumnivået fra 4,4 til 4,0 mmol/l (31).

I «eldre» studier, hvor tiaziddosen har vært stor, var det ofte en betydelig reduksjon i verdiene for serum-kalium og serum-magnesium, noe som kunne føre til utvikling av arytmier (38, 39). I SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)-studien hadde diuretikabehandlede pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon (ejeksjonsfraksjon < 36%) en økt risiko for død pga. rytmeforstyrrelse (40). Dette var ikke tilfellet for pasienter som brukte et kaliumsparende diuretikum. Hvorvidt det forelåg en doseavhengig effekt kunne ikke fastslås. Men i en populasjonsbasert pasient-kontroll-studie som omfattet 649 hypertensive pasienter (114 pasienter), var risikoen for primær hjertestans hos dem som brukte et tiaziddiuretikum (hydroklortiazid eller klortalidon) doseavhengig, og justert oddsratio fra laveste (25 mg daglig) til høyeste dose (100 mg daglig) var 3,6 (41). Hos dem som tok et kalium-

sparende diuretikum (triamteren eller spironolaktone) i tillegg var risikoen betydelig redusert. Den tidligere omtalte metaanalysen viste også at mens lavdose diuretikum signifikant reduserte risikoen for koronar hjertesykdom, var høyere dosering uten effekt på denne variabelen selv om hyppigheten av slag og hjertesvikt ble redusert (16).

Mens dose-respons-kurven for bivirkninger et bratt for diuretika, er den temmelig flat når det gjelder antihypertensive effekter (42). En økning av i bendroflumetiaziddosen fra 1,25 mg til 10 mg daglig gav således bare en liten, ytterligere blodtryksreduksjon, mens doser > 2,5 mg gav betydelig flere metabolske bivirkninger i form av glukoseintoleranse, høyere kolesterol- og uratverdier samt hypokalemi. Også andre har anbefalt lav diuretikadose i behandlingen av hypertensjon (43, 44). En studie viste at diuretikabehandling ikke økte hyppigheten av diabetes mellitus, og at slik behandling ikke var uheldig for diabetikere med hypertensjon (45). I alt 12 550 voksne individer uten tegn til diabetes mellitus ved inklusjonen fulgt i seks år. 3 804 av disse pasientene hadde hypertensjon, og blant disse var det 2,5 ganger så mange som utviklet diabetes mellitus type 2 i observasjonsperioden. Blant de hypertensive, som ble behandlet med et tiaziddiuretikum, var det ingen økt hyppighet av nye tilfeller av diabetes mellitus (RR = risiko 0,91 i forhold til ingen behandling) (tab 4). Doseringen var ikke angitt, men den var sannsynligvis lavere enn i tidligere studier. Heller ikke pasienter som brukte ACE-hemmere eller kalsiumblokkere hadde økt risiko for å utvikle diabetes. Det var derimot en økning på 28% hos de individene som hadde fått behandling med β -blokkere (tab 4). Men tiazider er tidligere blitt anbefalt til diabetikere med unntak som et nødvendig supplement til andre antihypertensiver (46).

Konklusjon

Tiaziddiuretika er fortsatt et av våre mest verdifulle antihypertensive medikamenter, og de er sammen med β -blokkere blitt anbefalt som et førstehåndsmiddel. I mindre doser er de vel tolerert, og diuretikabaserte behandlingsregimer, både hos yngre og eldre pasienter, har vist at de har en gunstig, forebyggende effekt ved kardiovaskulære sykdommer inklusive slag og koronar hjertesykdom. Tiaziddiuretika er billige og de er sammen med β -blokkere det mest kostnads-effektive alternativet ved behandling av ukomplisert, essensiell hypertensjon. Dosering én gang daglig om morgenen med hydroklortiazid gir 24 timers blodtryksreduksjon (47).

Flere studier har vist at monoterapi ofte ikke førte til normotensive verdier, og at både to og tre preparater var nødvendig for å oppnå dette (20, 29, 48, 49). I slike tilfeller vil et diuretikum være et godt 1. eller 2. alternativ, og flere kombinasjonspreparater med

et diuretikum er blitt lansert de siste årene. Ved utvikling av hypokalemi eller ved venstre ventrikkeldysfunksjon vil et kaliumsparende diuretikum eller tilskudd av kalium være indisert. Dette gjelder også for pasienter som bruker et digitalispreparat. Ved valg av medikament og dose må det videre tas hensyn til andre kompliserende tilstander/sykdommer (diabetes mellitus, koronar hjertesykdom, hjertesvikt, lungelidelser, nyresvikt). I slike tilfeller må de spesielle egenskapene ved de enkelte blodtrykssenkende midlene vurderes før behandling starter.

Det er forbundet med en del usikkerhet å beregne hvor mye som kan spares ved å bruke tiaziddiuretika istedenfor de nye og dyrere antihypertensiver. Hvis man går ut fra ikke sammensatte preparater og angir dosen i DDD/1 000 innbyggere/døgn (1), vil behandling med de nye preparatene være mange ganger dyrere enn behandling med tiaziddiuretika.

Litteratur

1. Legemiddelforbruket i Norge 1995 – 1999. Oslo: Norsk medisinaldepot, 2000.
2. Kaplan NM. Diuretics as a basis of antihypertensive therapy. An overview. *Drugs* 2000; 59 (suppl 2): 21–5.
3. Høie IM, Jostein Holmen. HUNT og lavt etter sammenhenger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4104–5.
4. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
5. Maniolo TA, Cutler JA, Furberg CD, Psaty BM, Whelton PK, Applegate WB. Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155: 829–37.
6. Olsen H, Klemetsrud T, Stokke HP, Tretli S, Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2 586 patients in Norway. *Blood Press* 1999; 8: 94–101.
7. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. Do the JNC V recommendations affect prescribing? *JAMA* 1997; 278: 1745–8.
8. McAlister FA, Teo KK, Lewanczuk RZ, Wells G, Montague TJ. Contemporary practice patterns in the management of newly diagnosed hypertension. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 23–30.
9. Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
10. Wang TJ, Ausiello JC, Stafford RS. Trends in antihypertensive drug advertising, 1985–1996. *Circulation* 1999; 99: 2055–7.
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
12. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
13. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension →

- sion. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
14. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–12.
 15. Hansson L. Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with special reference to STOP-hypertension, SHEP, and the MRC trial in older adults. *Am J Hypertens* 1993; 6: 40S–3S.
 16. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
 17. Wright JM, Lee C-H, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *Can Med Assoc J* 1999; 161: 25–32.
 18. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 collaborating centres in the Shanghai area, Kong D et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
 19. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
 20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
 21. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomised double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–33.
 22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al, for the Nordil Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
 23. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
 24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al; for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
 25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
 26. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggers SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes in hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
 27. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effect of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868–73.
 28. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
 29. Aursnes I, Litlekare I, Frøyland H, Abdelnoor M. Association between various drugs used for hypertension and risk of acute myocardial infarction. *Blood Press* 1995; 4: 157–63.
 30. Jick H, Derby LE, Gurewich V, Vasilakis C. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in persons with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 321–6.
 31. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
 32. Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
 33. Reports of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539–42.
 34. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S on behalf of the HANE Trial Research Group. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *BMJ* 1997; 315: 154–9.
 35. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men – a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
 36. Lakshman MJ, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 551–8.
 37. Peters AL, Hsueh W. Antihypertensive agents in diabetic patients: great benefits, special risks. *Arch Intern Med* 1999; 159: 541–2.
 38. Dyckner T, Wester PO. Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 1979; 97: 12–8.
 39. Hollifield JW, Slaton PE. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 1981; 647: 67–73.
 40. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311–5.
 41. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
 42. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300: 975–8.
 43. Brørs O, Gadeholt G. Tablettstyrke og dosering av tiazider ved hypertensjon må ned. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 1656–7.
 44. Nguyen KN. Er tiazider diabetogene? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2587–9.
 45. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
 46. Os I. Tiazider i hypertensjonsbehandling – venn eller fiende? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2551–2.
 47. Lacourcière Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 371–6.
 48. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
 49. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747–52. ○

