

Tiazider – godt førstevalg ved hypertoni

Det hersket uenighet i 1990-årene om valg av legemiddel ved behandling av hypertensjon. Dette gir seg blant annet utslag i at det er stor variasjon i hva som anbefales i kliniske retningslinjer (1). Nå foreligger det mange og gode nok kliniske studier til at det kan gis klare anbefalinger om medikamentvalg.

Effekt av blodtryksbehandling

Personer med hypertensjon har økt risiko for å få hjerneslag og hjertesykdom. Studier i 1960- og 70-årene viste at bruk av tiazid eller betablokker fjerner tilleggsrisikoen når det gjelder faren for slag, men ikke forebygger hjertesykdom like effektivt (2). En årsakshypotese har vært at tiazider og betablokkere har en negativ innvirkning på andre risikofaktorer for hjertesykdom, som lipidprofil og glukosetoleranse (3).

Nye medikamenter

I 1980-årene kom nye blodtryksmedisiner, i første omgang kalsiumkanalblokkere, angiotensin-konvertasehemmere (ACE-hemmere) og alfablokkere. Disse senket blodtrykket effektivt uten å ha påvisbare negative metabolske effekter. Man hadde håp om at de kunne redusere den økte risikoen for hjertesykdom blant hypertenikere i større grad enn tiazider og betablokkere (3). Men det manglet kliniske studier som viste at så var tilfellet. Noen mente at de nyere legemidlene ikke burde anbefales før det forelå gode studier som målte effekt på sykdom og død (4), mens andre gikk inn for å anbefale de nye medikamentene – i alle fall «til svaret fra

slike studier foreligger» (3, 5). Det var altså enighet om behovet for å finne ut mer om effekten på sykdom og død (harde endepunkter) – noe som betyr mer for pasientene enn nivået på blodtrykket, kolesterolet eller tykkelsen på venstre ventrikelvegg (surrogatendepunkter).

Sammenliknende studier

Etter hvert kom det i gang kliniske forsøk der man sammenliknet effekten av nye og gamle blodtryksmedisiner på forekomst av slag, hjertesykdom og død. I løpet av de siste årene er resultatene fra en rekke studier blitt publisert, slik at vi nå har den kunnskapen vi savnet for ti år siden (6–12). Resultatene har gjennomgående vært skuffende. Forventningen om at de nye legemidlene skulle være bedre enn tiazider eller betablokkere har ikke holdt stikk. I de fleste studiene klarte man ikke å påvise noen forskjell i effekt. I ett forsøk kom ACE-hemmer bedre ut enn tiazid (8), mens i ALLHAT, som er den mest omfattende studien så langt (42 000 pasienter over 4–8 år), fant man at bruk av klortalidon (tiazidliknende diuretikum) gav større helsegevinst enn kalsiumblokker, ACE-hemmer eller alfablokker (9, 10). ALLHAT-resultatene har ført til at det nå synes å være bredere enighet enn noen gang tidligere om at tiazider bør være førstevalgsmedikament i hypertensjonsbehandlingen (13–15). Når det gjelder angiotensin II-reseptorblokkerne, er kunnskapsgrunnlaget i dag for dårlig til at man kan anbefale dem som førstehåndsmedikament. Vi mangler svar på om risikoen for å bli syk reduseres mer ved bruk av angiotensin II-reseptorblokker enn ved bruk av tiazid, og om en ev. forskjell i effekt er stor nok til å forsvare prisforskjellen.

Ut fra den kunnskapen vi sitter på i dag, kan vi slå fast at det ikke er grunn til å anbefale andre medikamenter enn tiazider (ev. betablokkere) som førstevalg i blodtryksbehandlingen.

Kunnskap og praksis

For helsemyndighetene og fagmiljøene er utfordringen nå å støtte praktiserende leger i implementering av denne kunnskapen. Tiazider har de siste årene hatt en marginal plass på salgsstatistikkene, og det er vanskelig å endre legers praksis (16). Få enkelttiltak er vist å være effektive når det gjelder innflytelse på legers atferd (17), og massive påvirkningsprogrammer – som legemiddelindustrien driver – er kostbare. Tradisjonelt har helsemyndighetene forsøkt

å regulere legers forskrivning av medikamenter gjennom blåreseptordningen, men det er grunn til å tvile på effekten av en slik strategi (18). Ett alternativ er å tilby leger hjelpemidler som kan gjøre det enklere å foreta fornuftige beslutninger (19), et annet kan være å effektivisere systemet for etterutdanning (20). Publikum vil neppe akseptere dagens irrasjonelle forskrivningspraksis av blodtryksmedikamenter i det uendelige (21). Ikke minst er myndighetene ansvarlige for de økonomiske konsekvensene av at norske leger skriver ut unødvendig dyre blodtryksmedisiner (21).

Forfatteren leder et forskningsprosjekt som evaluerer effekten av et tiltak som skal støtte allmennleger i rasjonell forskrivning av legemidler. Sosial- og helsedirektoratet står ikke nødvendigvis inne for innholdet i artikkelen.

Atle Fretheim

atle.fretheim@shdir.no
Avdeling for helsetjenesteforskning
Sosial og helsedirektoratet
Postboks 8054 Dep
0031 Oslo

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Fretheim A, Williams J, Oxman A, Herrin J. The relation between methods and recommendations in clinical practice guidelines for hypertension and hyperlipidemia. *J Fam Pract* 2002; 51: 963–8.
3. Moan A, Os I, Hjermann I, Kjeldsen SE. Blodtrykksbehandling og risiko for koronar hjertesykdom. Hvilken betydning har antihypertensiv virkning på metabolske faktorer? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 462–4.
4. Holmen J, Hetlevik I, Kruger O. Legemidler ved symptomfrie risikotilstander – dokumentasjonskravene bør skjerpes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3972–4.
5. Lund-Johansen P, Hjermann I, Iversen BM, Thaulow E. Alfablokkere – første- eller annenhånds blodtrykkspreparater? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 732–5.
8. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
13. Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages. *J Hypertens* 2003; 21: 225–8.
14. Fagard RH. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003; 21: 229–32.
15. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21: 233–4.
18. Fretheim A, Håvelsrud K, Flottorp S, Oxman AD. Påvirker takster og refusjonsregler praksis? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 795–6.
21. Spørsmål til helseministeren, Stortingets spørretime 24. november 1999, www.stortinget.no/spti/dw-01999112405-021.html (10.2.2003).

! Hovedbudskap

- Mange har trodd at blodtryksbehandling med nyere medikamenter som ACE-hemmere, kalsiumkanalblokkere og alfablokkere gir større helsegevinst enn behandling med etablerte preparater (tiazider og betablokkere)
- Resultatene fra kliniske studier gir ikke grunnlag for å hevde at de nyere og dyre medikamentene er bedre enn de etablerte og rimelige
- Det er en utfordring for helsemyndighetene og fagmiljøene å sørge for at tiazider, ev. betablokkere, blir tatt i bruk som førstehånds blodtryksmedikament i klinisk praksis