

# Tiazider i blodtrykksbehandlingen

I *BMJ* ble det i et innlegg for 70 år siden hevdet at det verste som kunne skje en pasient med hypertensjon, var at en eller annen idiot av en lege skulle oppdage dette og attpåtil starte med behandling. Det synes fortsatt å være en lang vei frem til god blodtrykksbehandling.

*Interessekonflikter*, se til slutt i artikkelen.

I Tidsskriftet nr. 9/2003 hevder Atle Fretheim at «publikum vil neppe akseptere dagens irrasjonelle forskrivningspraksis», og konkluderer med at tiazider er førstevalg uten reservasjon (1). Han støtter seg i stor grad til ALLHAT-studien som ble publisert for om lag et halvt år siden (2). Det synes å være på sin plass å klargjøre en del forhold rundt denne studien som ikke ble omtalt i Fretheims innlegg.

I ALLHAT-studien ble klortalidon brukt som basismedikasjon og sammenliknet med lisinopril og amlodipin (2). Klortalidon er et tiazidliknende medikament som i særlig grad skiller seg fra hydroklortiazid ved lang halveringstid, 25–55 timer i forhold til 6–15 timer. Klortalidon (Hygroton) er blitt avregistrert i Norge og i mange andre land, og er også vanskelig tilgjengelig i USA, der ALLHAT-studien ble gjennomført. Derfor anbefales det i stedet stort sett tiazider, og vanligvis lavdose hydroklortiazid for å unngå uheldige metabolske effekter (på glukose-, lipid- og urinsyrenivå) i stedet for klortalidon. Klortalidon 25 mg tilsvarer 37,5–50 mg hydroklortiazid.

Klortalidon ble ikke brukt i lave doser i ALLHAT. Vi vet lite om doseringen utover at 60% av deltakerne brukte 25 mg. Høye doser med hydroklortiazid (50/100 mg) i HDFP (Hypertension Detection Follow-up Program) ble for øvrig erstattet med klortalidon da man så en uheldig utvikling av kardiovaskulære hendelser. I Oslo-studien fant Helgeland (3) en noe høyere forekomst av koronar hjertesykdom i pasientgruppen som fikk 50 mg hydroklortiazid i forhold til placebo.

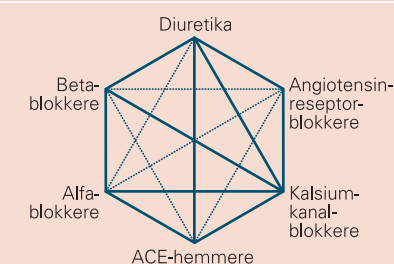
Det er ingen tvil om at høye doser klortalidon har en uheldig effekt på kaliumbalansen og glukosemetabolismen. Dette er også ganske klart slått fast i fireårsdata fra

ALLHAT-studien (2). Flere pasienter utviklet diabetes i klortalidongruppen. Hva som skjer dersom denne påvirkningen varer i 20 år, vet vi ikke. I SHEP-studien, der man også benyttet klortalidon, hadde gruppen som utviklet hypokalemi, like mange kardiovaskulære hendelser som placebo-gruppen (4). Hydroklortiazid kan akselerere utviklingen av kardiovaskulær sykdom (5). Tiaziddiuretika må ofte ha tillegg av kalium eller kaliumsparende medikasjon for at man skal unngå hypokalemi. Hypokalemi diskuteres som en mulig forklaring på uheldige metabolske effekter av tiaziddiuretika (5, 6). Tiazidpreparater som er tilgjengelige i Norge, er enten bendroflumetiazid 2,5/5 mg eller 12,5/ 25 mg hydroklortiazid, noen i fast kombinasjon med kalium og amilorid eller i kombinasjon med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorblockere. Hydroklortiazid 12,5 mg tilsvarer 6–7,5 mg klortalidon, altså en betydelig lavere dose enn det som ble benyttet i ALLHAT-studien, hvor den laveste dose klortalidon 12,5 mg (tilsvarende rundt 20–25 mg hydroklortiazid) ble brukt av et mindretall.

I år kom resultatene fra en annen studie som oppfattes som noe bedre gjennomført enn ALLHAT, hvor hydroklortiazid ble sammenliknet med ACE-hemmer (ANBP2) (7). I den australske studien var pasientene eldre enn i ALLHAT (eldre pasienter er tidligere blitt oppfattet som særlig velegnet for hydroklortiazidbehandling) og med forskjellig etnisk bakgrunn. ALLHAT-studien inkluderte en tredel afroamerikanere, en gruppe som responderer særlig godt på diuretikabehandling. ACE-hemmere kom bedre ut enn hydroklortiazid med hensyn til kardiovaskulære hendelser (7), iallfall blant menn. Det kan også rettes kritiske innvendinger mot ANBP2, men kanskje ikke så alvorlige som mot ALLHAT – særlig gjelder det medikamentvalg og registrering av såkalte endepunkter, dvs. kardiovaskulære hendelser.

Hva ALLHAT og andre studier har vist oss, er at flere medikamenter er nødvendig for å oppnå god blodtrykkskontroll, dvs. under 140/90 mm Hg og enda lavere for diabetikere eller pasienter med nyreaffeksjon. Forfatterne av ALLHAT poengterer selv nettopp behovet for kombinasjonsbehandling, til tross for den høye diuretikadosen som ble benyttet (8). Det ble brukt mer enn to medikamenter i gjennomsnitt, og blod-

Figur 1



Mulige kombinasjoner av blodtrykksnedsenkende medikamenter hvor tykke linjer representerer de mest vanlige kombinasjoner (10, 11)

trykkskontroll ble ikke oppnådd hos mer enn 35% av dem som fikk monoterapi. Valget av kombinasjoner i ALLHAT-studien var ulogisk og særlig uheldig for ACE-hemmergruppen, og det favoriserte diuretikagruppen (8). Valg av riktige kombinasjoner er viktig for et godt resultat, noe som også er diskutert tidligere i Tidsskriftet (9–11) (fig 1). Så kanskje er diskusjonen om bruk av tiazider eller ikke som førstevalg mindre interessant, siden de aller fleste vil trenge flere medikamenter for å oppnå god blodtrykkskontroll. Dette er særlig tilfellet hos pasienter med mer komplisert hypertensjon, diabetes eller nyreaffeksjon hvor det ikke er uvanlig med tre eller flere medikamenter (12). Blodtrykkspasienter med tegn til målorganskade (som venstre ventrikel-hypertrofi og albuminuri) bør også behandles med andre medikamenter enn tiazider, men tiazider kan og bør sannsynligvis brukes i kombinasjon (12).

Når en studie som ALLHAT omhandler pasienter > 55 år, skal man kanskje være forsiktig med å trekke for bastante slutninger

## Fakta

- God blodtrykkskontroll er viktigst
- Flere medikamenter må som regel kombineres
- Diuretika hører alltid med ved behandlingsresistent hypertensjon
- Behandlingen må individualiseres
- Spesifikke behandlingsopplegg skal benyttes for enkelte grupper

om yngre mennesker siden de patofysiologiske forhold kan være forskjellige. Såkalt lavreninhypertensjon (som er særlig diuretiskfølsom) er vanligere hos eldre, men den australske studien viste også at det ikke alltid er like entydige resultater hos eldre (7).

Vanligvis tåles hydroklortiazid godt, men bivirkninger utover effekter på kalium og metabolske forhold kan forekomme. Dette vil i stor grad være doseavhengig. I TOMHS-studien ble klortalidon 15 mg brukt (dvs. lavere dose enn i ALLHAT), og ereksjonssvikt ble rapportert hos 17 %, mot 9 % i placebogruppen (13). En viktig årsak til at det er vanskelig å oppnå tilstrekkelig god blodtrykkskontroll er manglende etterlevelse. Blodtrycksbehandling som gir minst mulig bivirkninger bør derfor velges, men behandlingen skal individualiseres.

Når dette er sagt, er det grunn til å tro at diuretika blir for lite brukt i Norge. Det bør alltid være med i kombinasjonsbehandling (9–12). Brukes det tre medikamenter, skal diuretika alltid være ett. En vesentlig årsak til behandlingsresistent hypertensjon (manglende blodtrykkskontroll ved bruk av tre medikamenter), som anslås å forekomme hos om lag 20 % av pasientene (12), er suboptimal dosering og uheldige kombinasjoner (10, 12). Det finnes faste kombinasjoner av ulike antihypertensiver som gjør behandlingen enklere. Kombinasjonsbehandling benyttes i for liten grad (9, 10), og i de nye amerikanske retningslinjene (JNC 7) foreslås det at kombinasjonsbehandling bør vurderes brukt allerede ved oppstart når blodtrykket er 20/10 mmHg (systolisk blodtrykk/diastolisk blodtrykk) over målblodtrykk (12). Dette for å få en bedre og mer adekvat blodtrykkskontroll innenfor en rimelig tid.

God blodtrykkskontroll er helt sentralt, sannsynligvis viktigere enn medikamentvalg for mange av pasientene, selv om noen undergrupper skal ha spesifikke blodtrycksmedikamenter. Fretheim synes å glemme dette i sin iver etter å fortelle oss om «irrasjonelle» valg i blodtrycksbehandlingen. Det er grunn til å minne om at en økning i blodtrykket på 20/10 mm Hg uansett utgangsnivå doubler den kardiovaskulære risiko (14). Det er ingen tvil om at god blodtrykkskontroll vil kreve bruk av flere blodtrykkssenkende medikamenter, det viste også ALLHAT-studien (8). Kostnadsaspektet er selvsagt viktig. Men dårlig blodtrycksbehandling kan få katastrofale følger for den enkelte pasient, og store konsekvenser, også økonomisk, for samfunnet med betydelig belastninger på helsevesenet.

For å få oppnå bedret blodtrykkskontroll er tiazider viktig, sammen med andre klasser av blodtrykkssenkende behandling, men med tilsvarende høye doser som ble brukt

i ALLHAT-studien vil nok uheldige effekter påvirke etterlevelsen betydelig. Å tro at tiazider i monoterapi alltid er et godt førstevalg ved hypertoni, er nok for enkelt og en sannhet med mange reservasjoner.

#### Ingrid Os

Institutt for farmakoterapi  
Universitetet i Oslo  
Postboks 1065 Blindern  
0316 Oslo

#### Ingrid Toft

Nyreseksjonen  
Medisinsk avdeling  
Universitetssykehuset Nord Norge

#### Interessekonflikt

*Ingrid Os har i løpet av de siste fem år mottatt enten reisestøtte til kongresser, deltatt i studier eller mottatt honorar for foredrag fra følgende firmær: AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Pharmacia, Roche, Sanofi-Synthelabo, Schwarz Pharma og Wyeth Lederle. Ingrid Toft: Ingen interessekonflikt.*

#### Litteratur

1. Fretheim A. Tiazider – godt førstevalg ved hypertoni. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1236.
2. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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: 2981–7.
3. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. Am J Med 1980; 69: 725–32.
4. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
5. Landmark K. Hypokalemia kan påskynde utviklingen av cerebro- og kardiovaskulær sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 499–501.
6. Os I. Tiazider i hypertensjonsbehandling – venn eller fiende? Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 2551–2.
7. Wing LMH, Reid CM, Ryan P. A comparison of the outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
8. Oparil S. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Practical implications. Hypertension 2003; 41: 1006–9.
9. Os I, Eide IK, Kjeldsen SE, Westheim AS, Stokke HP. Hvordan kombinere blodtrykkssenkende behandling? Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2257–9.
10. Os I, Eide IK, Westheim AS, Kjeldsen SE. Refraktær hypertensjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 723–4.
11. 2003 European society of hypertension – European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL jr. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–72.
13. Grimm GH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CA, 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.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet 2002; 360: 1903–13.