



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes
tidsskriftet@legeforeningen.no

Kan hydroklortiazid og klortalidon sammenliknes ved blodtrykksbehandling?

Med bakgrunn i en politisk avgjørelse pålegges leger i disse dager å forskrive hydroklortiazid i lave doser som førstevalg ved behandling av ukomplisert hypertensjon. Er den faglige begrunnelsen for dette god nok?

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

At diuretika bør ha en plass i blodtrykksbehandlingen, er ingen uenige i, og det er få som stiller spørsmål om betydningen av god blodtrykkskontroll. Det er som regel nødvendig å bruke flere medikamenter for å oppnå god kontroll.

Som leger kan vi fortsatt velge fritt andre blodtrykksenkende medikamenter dersom vi mener at det er faglig grunn til det. Det er lave doser, hva nå det er, av tiazider som blir anbefalt. Pasienter som forordnes fast medisiner med et diuretikum, må følges opp med regelmessige målinger av kalium- og glukosenivå i serum.

Begrunnelsen for bruk av hydroklortiazid som førstevalg ved essensiell hypertensjon uten komplikasjoner, er selvsagt økonomisk, men også faglig. Diuretika er i mange studier vist å være likeverdig med mer moderne behandling når det gjelder effekt på kardiovaskulær sykkelighet og død, iallfall inntil ganske nylig (1, 2). Den faglige argumentasjonen synes i stor grad å være basert på ALLHAT-studien, hvor klortalidon ble sammenliknet med en ACE-hemmer (3). Kort tid etter denne ble den etter manges oppfatning bedre gjennomførte australske ANBP2-studien publisert (4), og resultatene støttet ikke funnet i ALLHAT-studien, uten at dette ble vektlagt.

Hypokalemi kan ha en mulig effekt på kardiovaskulære hendelser (5). Risikoen for hypokalemi som kan utløse alvorlige arytmier, er liten ved bruk av lave tiaziddoser. I en populasjonsbasert undersøkelse var risikoen for primær hjertestans hos hypertenikere som

brukte hydroklortiazid eller klortalidon, dose-avhengig. Justert oddsratio fra laveste til høyeste dose (25 mg til 100 mg) var 3,6 (6).

Tiazider eller tiazidliknende diuretika har en viss diabetogen effekt hos hypertenikere, slik det fremgår av ALLHAT-studien (3). Men en positiv effekt på diabetesforekomsten blant dem som ble behandlet med ACE-hemmere, kan ikke utelukkes. Funnet kan være i strid med tidligere utsagn om at lave doser tiazider ikke har en uheldig effekt på glukosemetabolismen (7). Det kan også tenkes at klortalidon likevel ikke virker helt som tiazider. Eller kanskje var det likevel ikke lave doser som ble benyttet i ALLHAT-studien (8–10)?

I en litteraturgjennomgang av sammenliknende studier på hydroklortiazid og klortalidon (11) peker forfatterne på at klortalidon er 1,5–2 ganger så potent som hydroklortiazid, og at den blodtrykksenkende effekten varer lenger. Den langvarige effekten av klortalidon er blant annet begrunnelsen for valg av medikamentet i ALLHAT-studien. Dessuten tydet MRFIT-studien på at klortalidon kunne ha fordeler fremfor hydroklortiazid. I Norge er klortalidon avregistrert. Den lange halveringstiden var særlig bekymringsfull med hensyn til faren for hypokalemiutvikling. I den omtalte australske studien (4), som på mange måter er ganske lik ALLHAT-studien (3), ble hydroklortiazid brukt som sammenliknende medikament mot en ACE-hemmer. Studien falt ikke positivt ut for tiazid.

Det er betydelige forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom de to preparatene. Særlig er varigheten av behandlingseffekten forskjellig. Den angis av Carter og medarbeidere til 48–72 timer for klortalidon og 16–24 timer for hydroklortiazid når behandlingen går over tid. De anfører at ekvipotente doser av klortalidon tilsvarer 50–75 % av hydroklortiazid, slik vi tidligere har fremholdt i Tidsskriftet (9). Dokumentasjonen når det gjelder sammenlikning på lavere dosenivå, er mangelfull (11). En sammenliknende studie mellom klortalidon og hydroklortiazid om effekt på kardiovaskulære hendelser og død vil etter

all sannsynlighet aldri bli gjennomført, selv om dette ville kunnet gi en endelig avklaring.

Ingrid Os
ingrid.os@labmed.uio.no

Knud Landmark
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Ingrid Toft
Nyreseksjonen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Oppgitte interessekonflikter: Ingrid Os har mottatt reisestøtte, honorar og forskningsstøtte (gjennom Forskningsforum Ullevål universitetssykehus; FUS) fra AstraZeneca, Amgen, Aventis Pharma, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Pharmacia, Roche, Sanofi-Synthelabo, Schwarz Pharma og Wyeth Lederle. Knud Landmark har mottatt konsulenthonorar fra Pfizer og Pharmacia og reisestøtte fra Schwarz Pharma og Pharmacia. Ingrid Toft angir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Kjeldsen SE, Westheim AS, Os I. INSIGHT and NORDIL. *Lancet* 2000; 356: 1929–30.
2. Landmark K. Er de nyere antihypertensive medikamentene bedre og mer effektive enn diuretika? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 701–5.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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 (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
4. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
5. Landmark K. Hypokalemi kan påskynde utviklingen av cerebro- og kardiovaskulær sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 499–501.
6. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
7. Brørs O. Gir tiaziddiuretika diabetes? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 14: 1720–2.
8. Fretheim A. Tiazider – godt førstevalg ved hypertoni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1236.
9. Os I, Toft I. Tiazider i blodtrykksbehandlingen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2100–1.
10. Os I, Toft I. Tiazider i blodtrykksbehandlingen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3088–9.
11. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazid versus chlorthalidone. Evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.