

Tiazider – et førstevalg mot høyt blodtrykk

Hypertensjonsbehandling med tiazider har tiltatt betydelig i Norge i løpet av det siste tiåret. Dette skyldes dels at doseringsanbefalingene er endret slik at behandlingen gir færre bivirkninger, og at det har vært en økende bevissthet om kostnadssiden ved hypertensjonsbehandling. Innen forebyggende kardiologi er tiazidbehandling blant de mest kostnadseffektive medikamentelle behandlingene vi kjenner. Forebygging av primære endepunkter som cerebrovaskulær sykdom, kardiovaskulær mortalitet og hjertesvikt er veldokumentert.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Tiazidbehandling har vært en hjørnestein i behandlingen av pasienter med høyt blodtrykk siden antihypertensiver ble introdusert på i 1950-årene. Etter en periode der stadig nye og ifølge markedsføringen langt bedre antihypertensiver kom på markedet, tapte behandlingen terreng. Omsetningen ble mer enn halvert i perioden 1986–90 (1). Noe av forklaringen var at tidligere brukte doser var beheftet med metabolske bivirkninger. Med nye anbefalinger om dosering tok bruken av disse midlene seg opp igjen fra midten av 1990-årene. Da Stortinget vedtok at tiazider skulle være førstevalgsmedikament hos pasienter med ukomplisert hypertensjon, skjøt utviklingen ytterligere fart. Tiazidvedtaket ble satt ut i livet i 2004, og tiazidbruken ble nesten tredoblet i 2003–07. I tillegg brukes tiazider i dag spesielt mye i kombinasjon med angiotensin-konvertasehemmere (ACE-hemmere) og angiotensinreseptorblokkere (2). Behandlingen representerer en av de mest kostnadseffektive intervensjoner innen forebyggende kardiologi (3).

Materiale og metode

Denne oversikten bygger på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed og på personlig samlede artikler fra fagfeltet. Forfatteren var medlem i en gruppe som utarbeidet retningslinjer for medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdom, på oppdrag fra Helsedirektoratet. Artikkelen støtter seg også til dokumenter og metaanalyser som ble laget i forbindelse med dette arbeidet.

Målet med blodtrycksbehandling

Målet med blodtrycksbehandlingen er først og fremst å forebygge hjerte- og karsykdommer. Derfor er det maktpåliggende at kliniskere benytter medikamenter som er dokumentert effektive på harde endepunkter som sykdom og død.

Blodtrycksmedikamenter godkjennes uten slik dokumentasjon, og dessverre har vi i Norge hatt en tendens til å benytte nyere og mer kostbare blodtrycksmidler uten at slike har hatt nødvendig dokumentasjon. De nye retningslinjene fra Helsedirektoratet anbefaler utvetydig at krav til dokumentasjon på harde endepunkter skal ligge til grunn for valg av medikamenter til blodtrycksbehandling (4). Vi må også finne en behandling som tolereres godt av den enkelte pasient. Derfor er dialog om eventuelle bivirkninger en sentral oppgave for klinikerer.

Kravet om kostnadseffektivitet i medisinen og i blodtrycksbehandlingen vokser, selv om dette har vært nedfelt i etiske regler for leger og i helselovgivningen i lang tid. Tiazidbehandling er dokumentert som effektiv behandling i forhold til harde endepunkter (5, 6). Den tolereres godt og kan som regel opprettholdes over lang tid med få bivirkninger sammenliknet med andre blodtrycksmidler (7). Ikke minst er det en kostnadsbesparende intervensjon ved at besparelsene med færre sykdomstilfeller og dødsfall overstiger utgiftene til behandling (3, 8).

Høyrisikopasienter

Klinikerer må være bevisst på at risiko for sykdom og død varierer sterkt mellom pasienter som har identisk blodtrykk i utgangspunktet eller som har fått identisk blodtrycksreduksjon av medikamentell behandling. Derfor er det nødvendig med dokumentert tilleggsbehandling til definerte høyrisikopasienter, som for eksempel pasienter som røyker eller som har diabetes. Vår kliniske oppgave er å behandle «høyrisikosyndromet». Vårt fokus må derfor være bredere enn bare rettet mot blodtrykket. Det er ofte nødvendig å bruke mer enn ett blodtrycksmiddel, men den kliniske kompetansen krever mer enn å oppnå adekvat blodtrycksreduksjon. Klini-

keren skal avpasse og anbefale tilstrekkelig antall veldokumenterte legemidler for å forebygge kardiovaskulær sykdom avhengig av pasientens totale utgangsrisiko (4). Blodtrycksmedisin er bare ett av flere aktuelle tiltak for å forebygge iskemisk sykdom.

Virkning og bivirkning

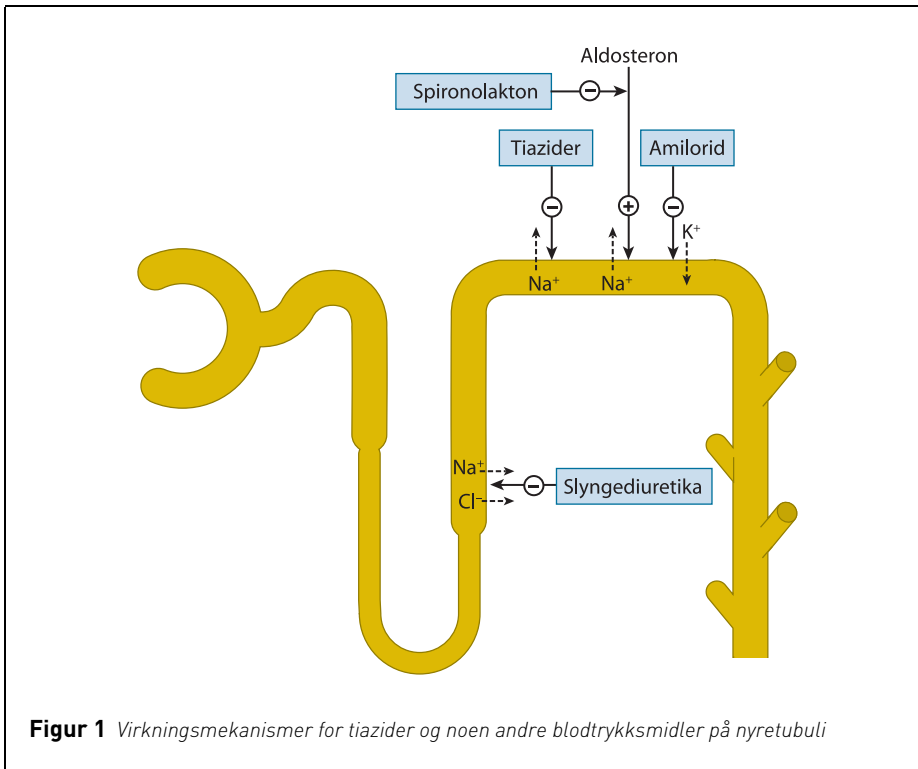
Den forebyggende effekten av tiazider er tydeligst ved slag, hjertesvikt og kardiovaskulær dødelighet (4–6). Lavdose tiazidbehandling har også vist forebyggende effekt på kransåresykdom, men denne effekten er best dokumentert hos eldre og hos diabetikere (4, 6). Også på totalmortaliteten er det påvist effekt (6). Disse diuretika virker på den første del av distale tubuli ved å hemme reabsorpsjonen av natrium (fig 1). Derved øker utskillingen av natrium, klorid og vann. Etter en tids bruk vil effekten sannsynligvis også avhenge av en dilaterende effekt på arterioler (9). Pasienter som har brukt tiazider i noen uker, har lite eller ingen subjektive begrensninger i form av økt vannlating.

Metabolske bivirkninger var tidligere ganske ofte forbundet med denne behandlingen, da de anbefalte maksimaldosene var 4–8 ganger det som i dag anbefales (1,25–2,5 mg bendroflumetiazid eller 12,5–25 mg hydroklortiazid). Dose-respons-sammenhenger er best testet for bendroflumetiazid (10). Alle doser mellom 1,25 mg og 10 mg hadde identisk blodtryckssenkende effekt (litt over 10 mm Hg diastolisk blodtrycksreduksjon), men med økende doser tilkom metabolske bivirkninger i økende omfang: hypokalemi, hyperurikosemi, dyslipidemi og hyperglykemi. Den laveste dosen var kun assosiert med økte serumnivåer av urinsyre (10). I klinisk praksis er det av og til nødvendig å seponere tiazidbehandling hos pasienter fordi de får gjentatte anfall av podagra.

Flere studier i de senere år har vist at tiazider og betablokkere sammenliknet med nyere antihypertensiver medfører en økning i insidensen av diabetes type 2 (11, 12), selv

Hovedbudskap

- Tiazider er et førstevalgsmedikament i blodtrycksbehandlingen
- Det er godt dokumentert at tiazider har forebyggende effekt på klinisk betydningsfulle endepunkter
- Behandlingen er kostnadsbesparende



Figur 1 Virkningsmekanismer for tiazider og noen andre blodtrykksmidler på nyretubuli

om dette ikke er et obligat funn (13). I flertallet av studiene som dokumenterer økt diabetesinsidens, er betablokkere og tiazider gitt i kombinasjon i den gruppen som sammenliknes med komplementmedisinene. Den gjennomsnittlige økningen av serum-glukosenivå har vært liten, og den forebyggende effekten på harde endepunkter har vært like stor i den gruppen som har eller utvikler diabetes som blant de øvrige (12, 13). Likevel viser noen få studier at for eksempel ACE-hemmer gir bedre beskyttelse enn tiazid og betablokker av primære endepunkter hos dem som har eller som vil utvikle diabetes (11).

Det er uenighet om hvilken relevans dette skal få for det kliniske arbeid. De nye retningslinjene fra Helsedirektoratet har formulert at kombinasjonen av betablokkere og tiazider ikke er å anbefale i primærprofylakse, fordi økt forekomst av diabetes er en tilleggsbyrde for pasienter og helsevesen som kan unngås. De fleste studier viser at tiazider har god forebyggende effekt hos dem som har eller utvikler diabetes. Det er derfor ingen sterke argumenter for at ikke tiazider skal velges som førstevalg også hos pasienter med ukomplisert diabetes og høyt blodtrykk. Hos pasienter med nyreskade vil det imidlertid være gode grunner for å velge ACE-hemmer som det primære valg.

Praktiske råd

De fleste retningslinjer om hypertensjonsbehandling er enig om at man kan starte med ett blodtrykksmedikament ved mild og moderat hypertensjon (14). Som regel vil dette være en sunn og forsvarlig behandlingsstrategi ved alle former for hypertensjon med mindre pasienten har malign hypertensjon

eller symptomatisk sykdom. Klinikeren vil da være i stand til å monitorere effekten av ett og ett medikament og vil også kunne identifisere sannsynlige bivirkninger av behandlingen. Det er også vanskelig på forhånd å forutse hvem som har adekvat effekt av hvert enkelt medikament.

I retningslinjedokumentet fra Helsedirektoratet er tiazider identifisert som ett av tre medikamenter med tilnærmet identisk kostnadseffektivitet. De to andre er kalsiumblokkere og ACE-hemmere (4, 8). I den forebyggende behandlingen har klinikeren som regel rimelig god tid til å instituere og følge opp pasienten. Dersom ikke effekten av tiazidbehandlingen er tilfredsstillende i løpet av noen måneder, kan behandlingen suppleres ved at man velger et kombinasjonspreparat med for eksempel en ACE-hemmer. Foreløpig er angiotensinreseptorblokkere mindre kostnadseffektive enn de ovenfornevnte alternativene, men det er mulig at denne medikamentklassen i fremtiden kan bli konkurransedyktig på kostnad sett mot effekt. For pasienter med bivirkninger av ett eller flere av de førstvalgte legemidlene, vil selvfølgelig den sistnevnte medikamentgruppen være indisert.

Eivind Meland

eivind.meland@isf.uib.no
 Institutt for samfunnsmedisinske fag
 Universitetet i Bergen
 Kalfarveien 31
 5018 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har som medlem av en gruppe nedsatt av Helsedirektoratet deltatt i utarbeidningen av retningslinjer for medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Litteratur

- Øydvinn K. Legemiddelforbruket i Norge 1986–1990. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1991.
- Rønning M. Legemiddelforbruket i Norge 2003–2008. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2008.
- Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264–8.
- Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen S et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
- Håheim LL, Fretheim A, Brørs O et al. Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Olsen H, Klemetsrud T, Stokke HP et al. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2 586 patients in Norway. *Blood Press* 1999; 8: 94–101.
- Wisløff T, Norheim OF, Halvorsen S et al. Kostnader og leveårsgvinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
- Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300: 975–8.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- WHO. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–92.

Manuskriptet ble mottatt 30.1. 2009 og godkjent 2.7. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.