

Tiazider – når skal vi gi oss?

Nye forskningsresultater og nye britiske retningslinjer tilslører at tidspunktet er kommet for å revurdere tiazidpreparatene plass i behandlingen av hypertensjon også i Norge.

 Publisert først på nett 15.2. 2012

Hva som er «riktig» førstehåndssprepat ved ukomplisert essensiell hypertensjon, har vært gjjenstand for diskusjon og flere endringer opp gjennom årene. Tiazidene er lenge blitt presentert som et naturlig valg ved oppstart av monoterapi og er i de gielende norske retningslinjer fra 2009 (1), med oppdatering fra Statens legemiddelverk i 2010, sidestilt med ACE-hemmere, angiotensinreceptorblokkere, betablokkere og kalsiumkanalblokkere. Bruk av tiazider i monoterapi er gjentatte ganger blitt tatt opp i Tidsskriftet for diskusjon, og flere har ytret sterke meninger (2–4).

Tiazider og «tiazider»

Begrepet «tiazid» har gjennomgående blitt brukt som samlebetegnelse på tiazidene (hydroklortiazid og bendroflumetiazid) og den tiazidliknende forbindelsen klortalidon

farmakokinetiske grunner til å anta at effekten ikke lar seg ekstrapolere fra resultaten for klortalidon. En metaanalyse utført av Messereli og medarbeidere i 2011 viste effekten av 12,5–25 mg og 50 mg hydroklortiazid på 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling (11). Her ble 24-timersblodtrykk redusert med 5,7 og 3,3 mm Hg for systolisk og diastolsk blodtrykk ved bruk av 12,5 mg hydroklortiazid og 7,6 og 5,4 mm Hg ved 25 mg hydroklortiazid, underlegent alle andre medikamentklasser i studien.

Nye britiske retningslinjer

I august 2011 ble de nye retningslinjene for hypertensjonsbehandling i Storbritannia publisert av National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (12). Her blir begrepet «thiazide-like diuretic» brukt, og disse er henvist til tredjelinje når kombi-

«Det er problematisk at man omtaler «tiazider» som godt dokumentert, når preparatene man faktisk bruker, aldri er blitt validert i de dosene man bruker»

(avregistrert i 1998). Høydosetiazider har vært assosiert med hypokalemgi og hyperglykemi (5). I Norge er anbefalt dosering av hydroklortiazid 12,5–25 mg og bendroflumetiazid 1,25–5 mg daglig og benevnes lavdose tiazider. En Cochrane-rapport fra 2009 konkluderte med at «lavdose tiazider» er førstevælg i hypertensjon (6).

Ingrid Os har i Tidsskriftet (7) problematisert tolkingen av lavdose tiazidstudiene, slik som ALLHAT-studien (8) og SHEP-studien (9). En viktig innvending har vært at all dokumentasjon på lavdose tiazider i monoterapi er basert på studier av klortalidon, som kjemisk sett ikke er et tiazid og har vesentlig annerledes farmakokinetikk. Hydroklortiazid har en halveringstid på 8–15 timer mot klortalidon 29–55 timer (10). En studie om bruk av hydroklortiazid i dosering 12,5–25 mg som monoterapi er aldri blitt presentert.

Det er problematisk at man omtaler «tiazider» som godt dokumentert, når preparatene man faktisk bruker, aldri er blitt validert i de dosene man bruker. Det finnes gode

nasjonen av ACE-hemmer eller angiotensinreceptorblokkere og kalsiumkanalblokkere ikke er tilstrekkelig. Når man velger å bruke diureтика, står det videre at man klart bør bruke klortalidon og unngå bruk av hydroklortiazid. Samtidig viste ACCOMPLISH-studien fra 2008 entydig at kombinasjonen benazepril (ACE-hemmer) og amlodipin (kalsiumkanalblokkere) var overlegen bedre enn benazepril og hydroklortiazid 12,5 mg (13).

Når det ikke finnes kliniske studier som har validert hydroklortiazid i doser som blir forsøkt i Norge, og det er vist at kombinasjonen ACE-hemmer og kalsiumkanalblokkere har en ytterligere effekt på dødelighet utover blodtrykksenkning, er det få faglige argumenter igjen for at tiazider skal ha en naturlig plass som første- eller andre håndssprepat i norsk hypertensjonsbehandling. Norske faglige retningslinjer og forskrivingsspraksis bør oppdateres etter gjeldende kunnskap og ikke baseres på spekulativ statistiske ekstrapolasjoner og gamle vaner.

Kjetil Løland

kjetil.loland@gmail.com
Bergen

Kjetil Løland (f. 1986) er medisinstudent og forskerlinjestudent ved Universitetet i Bergen. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen S et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
- Fretheim A. Tiazider – godt førstevælg ved hypertoni. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1236.
- Os I. Tiazider i blodtrykksbehandlingen. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2100–1.
- Meland E. Tiazider – et førstevælg mot høyt blodtrykk. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1876–7.
- Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300: 935–78.
- Wright J, Musini V. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; nr. 3, CD001841.
- Os I, Landmark K, Toft I. Kan hydroklortiazid og klortalidon sammenliknes ved blodtrykksbehandling? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 829.
- The 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. JAMA 2002; 288: 2981–97.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. Hypertension 2004; 43: 4–9.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: A meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 590–600.
- Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. BMJ 2011; 343: d4891.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–28.

Mottatt 26.10. 2011, første revisjon innsendt 18.1. 2012, godkjent 26.1. 2012. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.