

# Farmakologi og Hypertensjon - En litteraturstudie over bruk av tiaziddiuretika ved behandling av hypertensjon.



Prosjektoppgave i medisin

Av: Ulf Erik Aunmo

Veileder: Jan-Bjørn Osnes

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. April 2008

## Abstract:

Thiazide-type diuretics are widely used in the treatment of hypertension worldwide. This class of drugs have major intraclass pharmacokinetic variety and efficiency, with one type appearing to be better than the others. Chlorthalidone, showing to be the most effective and possible the best drug, is not available in Norway. From 2004, prescription of thiazide-type diuretics as a first choice in patients with uncomplicated hypertension have been mandatory in Norway. This has sparked great debate in the Norwegian medical community where many have been reluctant to uncritical and widespread use of these drugs. Huge and expensive clinical trials, though not perfectly executed, have proven the safety and efficiency of the drugs, but with mechanisms of action not fully understood, and with clinical trials not directly applicable to the Norwegian population many are still skeptical. Supporters and critics in this dispute have presented valid arguments.

Conclusion: Thiazide-type diuretics administered in small concentrations have been proven to cause only minimal disturbances in biochemical parameters and should be used either in low dose monotherapy or in low dose combination therapy, the latter being the more beneficial of the two for the patient.

## Innholdsfortegnelse:

1:	Innledning: .....	3
2:	Metoder: .....	4
3:	Tiazid type diuretika .....	6
3.1:	Oppdagelse.....	6
3.2:	Farmkaokinetikk .....	7
3.3:	Virkningsmekanisme .....	8
4:	Vurdering av reguleringstiltak .....	9
4.1:	Grunnlag for norsk bestemmelse .....	9
4.2:	Betydning av bivirkningsprofil .....	11
4.3:	Hydroklortiazid versus klortalidon .....	13
4.4:	Mono eller kombinasjonsterapi.....	16
4.5:	Lavdosebehandling .....	17
5:	Oppsummering og konklusjon.....	18

# 1 Innledning:

Hypertensjon i form av vårt moderne sykdomsbegrep oppstod ikke før på 1900-tallet, og navnet i dagens bruk, essensiell hypertensjon, oppstod i 1925. Vitenskapelige metoder for måling og eksperimentelle forsøk eksisterte allerede på 1800-tallet, og hemodynamikken var på samme tid allerede godt beskrevet. Mange remedier ble forsøkt i behandlingen av hypertensjon. Det første kjemikaliet som ble utprøvd var natrium-thiocyanat. Med økende fysiologisk forståelse ble sympatektomier utført kirurgisk i 1923 og deretter kjemisk med tetraetylammoniumklorid og hexamethonium. For blodtrykksregulering var Kempnerdietten særlig utbredt på 1940-tallet etter at man forespråket natrium-restriksjon etter oppdagelsen av natriums betydning for blodtrykksreguleringen i 1904. Hydralazin, som fortsatt brukes ved visse indikasjoner i dag, ble oppdaget i 1949 (15). Flere klasser av blodtrykksmedisiner har siden blitt oppdaget eller fremstilt, og ved dags dato har man svært mange medikamenter og kombinasjoner av medikamenter å velge mellom ved behandling av hypertensjon.

Senter for medisinsk metodevurdering utførte i 2000 en rapport om hjemmeblodtrykksvurdering der de anslo prevalensen av mild hypertensjon i Norge til å være i størrelsesorden ca 13 % hos personer over 25 år. (140-169 SBF og 90-99 DBP) (18). Samtidig anslås det at ca 7-11 % av den voksne befolkning i Norge er under behandling med blodtrykksenkende medikamenter som utgjør ca en milliard kroner i utgifter til folketrygden(18).

I et forsøk i å begrense utgiftene til denne type behandling(10) utferdet Stortinget i 2004 følgende pålegg for leger: ”Ved oppstart av behandling for ukomplisert hypertensjon, (ikke hypertensiv organskade, urinsyregikt, nedsatt glukosetoleranse eller ubehandlet diabetes), skal tiazid, eller tiazid i fast kombinasjon med kaliumtilskudd eller kaliumsparende legemiddel, prøves først. Andre legemidler mot hypertensjon kan anvendes som første valg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen.”

Altså er alle landets leger pålagt å benytte tiazider ved behandling av ukomplisert hypertensjon, ved bruk av tiazid alene eller i bruk med kaliumtilskudd eller et kaliumsparende legemiddel.

Det har i årene etter dette vedtaket vært mye debatt blant norske medisinere angående dette lovpålegget. Jeg vil med denne oppgaven forsøke å avklare om Stortingets vedtak er helsemessig forsvarlig. Sikkerheten omkring behandling med tiazider er en problemstilling som har vært mye diskutert, og dette vil bli forsøkt avdekket i denne oppgaven med en diskusjon rundt tiazidenes bivirkningsprofil, samt assosiert morbiditet

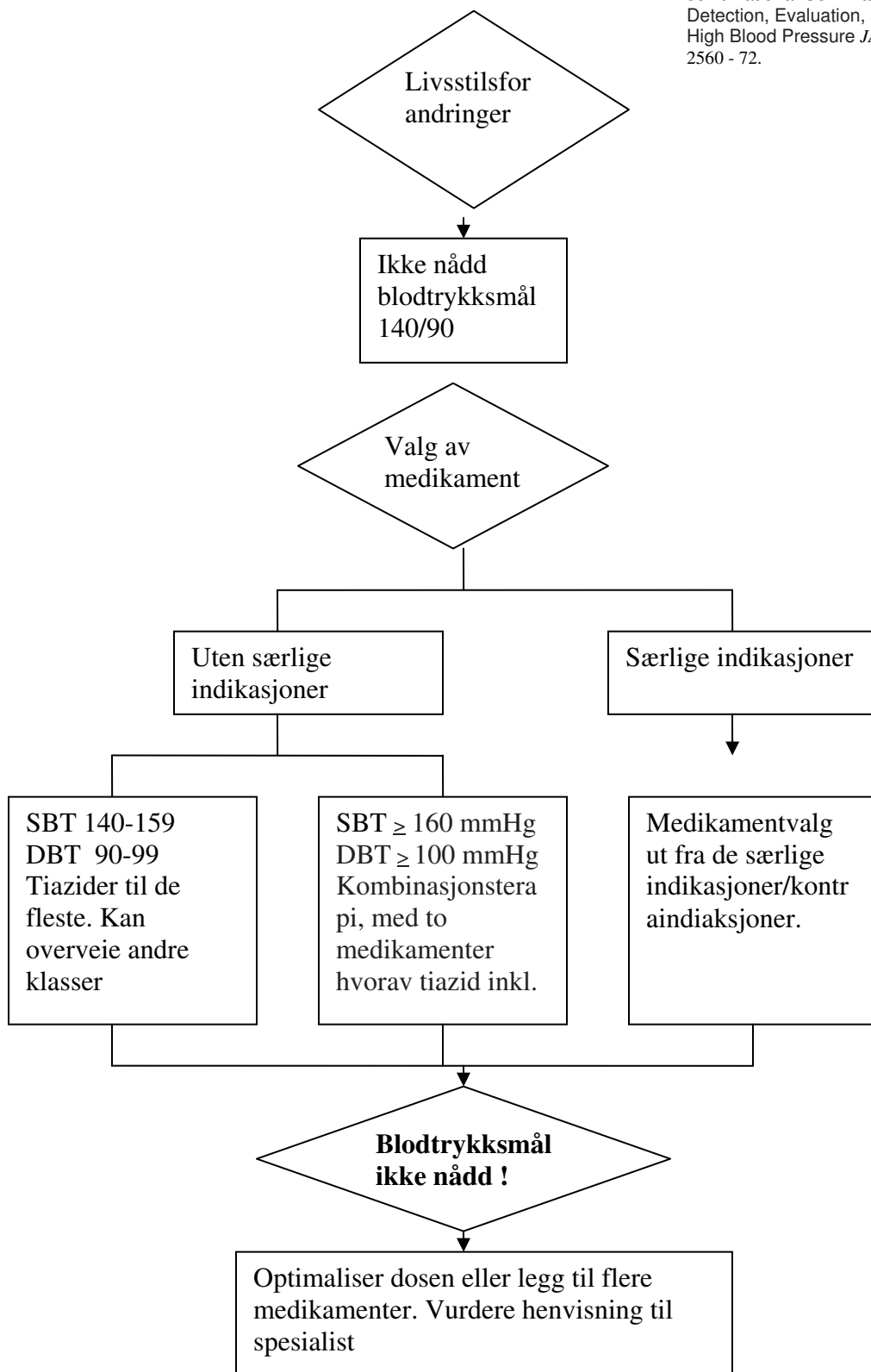
og dødelighet. Virkning og effektivitet av tiazider vil bli vurdert opp mot andre medikamentgrupper. Det vil også bli en kort vurdering av intraklasseeffekt der jeg sammenlikner effekten av klortalidon i forhold til hydroklortiazid.

## **2 Metoder:**

Litteraturen på dette fagfeltet er svært omfattende, og det er vanskelig å avgrense kildevalg. I Pubmed har søkeordene vært ”hydrochlorthiazide” or ”chlorthalidone” med limit funksjonen aktivert til å innebefatte forsøk gjeldende mennesker, reviews selektert til engelsk og norsk. Utgangspunkt er forøvrig tatt i de amerikanske retningslinjene for hypertensjonsbehandling, “The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure”, og “Guidelines Committee 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension”, som er de europeiske retningslinjene for hypertensjonsbehandling. Jeg har videre tatt for meg kildene til begge disse anbefalingene ved å se på referansene til disse rapportene, og jeg har etter beste evne kritisk lest gjennom en relevant seleksjon av de vitenskapelige artiklene som ligger til grunnlag for diuretikaanbefaling i disse rapportene. Videre er mye informasjon innhentet fra Tidsskrift for Den norske lægeforening. Det har vært mye motstridende informasjon i de vitenskapelige artiklene som har blitt gjennomgått.

## Flytskjema for behandling av hypertensjon\*

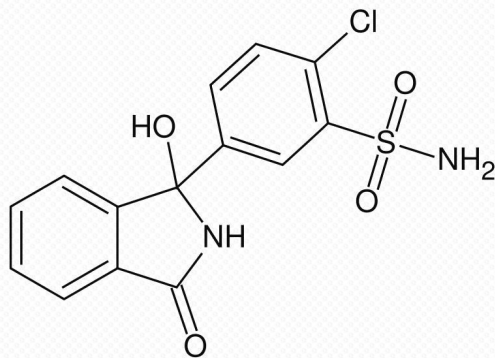
\*modifisert fra The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *JAMA*. 2003; 289: 2560 - 72.



## 3 Tiazid type diuretika

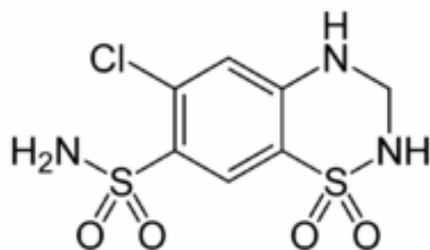
### 3.1 Oppdagelse

Tiazid-type diuretika ble til ved to uavhengige hendelser, oppdagelsen av det antibakterielle middelet sulfanilamid, og oppdagelsen av enzymet karbonsyre-anhydrase. Man oppdaget at sulfanilamid førte til øket ekskresjon av natrium, kalium og vann i nyrene ved hemming av karbonsyre-anhydrase. Etter denne oppdagelsen startet man aktivt å lete etter liknende molekyler med enda større spesifikk virkning som kunne hemme enzymet i enda større grad, og ved enda lengre varighet. I 1957 var klortalidon det første av en ny generasjons legemiddel, og flere lignende legemidler med ulik farmakokinetisk virkning ble utviklet. På bakgrunn av potens ble slyngediuretika skillett ut som en egen klasse. Man så at slyngediuretika var indisert for tilstander med stor væskeretensjon, mens tiazidene var bedre på å senke blodtrykket. Lite forskning ble gjort for å skille de ulike "tiazidene" fra hverandre, og selv med store farmakokinetiske forskjeller, ble disse medikamentene samlet omtalt under en klasse med en samlet "klasseeffekt" både med tanke på virkning på blodtrykk og andre egenskaper (1). Dette medfører at selv om klortalidon strukturelt sett ikke er et tiazid, omtales det ofte som et.



#### **Klortalidon**

Selv om klortalidon generelt omtales som et thiazid, er klortalidon ikke et benzotiadiazin og bør heller kalles et tiazidliknende diuretikum. Det er kjemisk beslektet med sulfonamdiene, men strukturemessig er det faktisk et kjemisk unikt molekyl (3).



### Hydroklortiazid

Hydroklortiazid tilhører benzotiadiazinklassen, som også kalles tiazid-diuretika. Benzotiadiazinene ble til som et resultat av forsøket på å finne mer potente karbonsyreanhydrasehemmere. Prototypen i benzotiadiazinklassen var klortiazid, men dette medikamentet er ikke i bruk i dag grunnet problemer med biotilgjengelighet. Alle tiazider har en dobbel ring struktur lik den vi ser i hydroklortiazidmolekylet, og forskjellen mellom hydroklortiazid og klortiazid er at hydroklortiazid har et ekstra hydrogenatom substituert på sulfonamidringen.

### 3.2 Farmakaokinetikk

De to ovenfor nevnte molekylere er to av de mest omtalte tiazid-type-diuretika i litteraturen som er gjennomgått, og de er farmakokinetisk ganske så forskjellige. Hydroklortiazid har en svært varierende halveringstid på 3.2 til 13.1 timer, forskjellig fra klortalidon som har en halveringstid på 40-60 timer (1). Det er fristende å tenke seg at den lange halveringstiden av klortalidon kan være av betydning med tanke på bedre effekt målt i blodtrykksreduksjon i forhold til hydroklortiazid. Nyrens evne til å tilpasse seg og konservere natrium i den postdiuretiske fasen vil gjøre seg gjeldende ved bruk av et preparat med kortere halveringstid. Dette vil kunne motvirkes med mer kontinuerlig tilførsel av tiazid til tubulen som ved bruk av klortalidon (1). Det er også mulig at klortalidon, som med sin lengre halveringstid i blodet, også vil være tilgjengelig til en større del av kroppen der det kan utøve sin blodtrykksenkende effekt, dog er konsentrasjonen som er nødvendig for å utøve blodtrykksenkende effekt ikke kjent, og man kjenner heller ikke fullstendig til hvordan diuretika medierer denne effekten(1, 2).

### 3.3 Virkningsmekanisme

Etter knapt et halvt århundres bruk har man enda til gode å finne ut hvordan tiazider fungerer på lang sikt. På kort sikt forklares effekten ut fra den diuretiske effekten, mens man på lengre sikt enda ikke har noen overbevisende dokumentasjon.

#### **På kort sikt.**

Tiazidene er karbonsyre-anhydrase-hemmer-derivater, og de fleste av dem har også noe effekt på renal karbonsyre-anhydrase. Den avgjørende effekten øves imidlertid direkte på natrium-klor-symporten i distale, konvolutterte tubulus, som hemmes. Dermed øker diuresen som følge av minsket reabsorpsjon av natrium. Dette fører igjen til at plasmavolum reduseres, likeså venøs tilbakestrømming og dermed cardiac output. Samtidig aktiveres renin-angiotensin-aksen og det sympatiske nervesystem som fører til økt perifer karmotstand. Det er også interressant å merke seg at tiazider ikke utøver noen blodtrykkssenkende effekt på normotensive, kun på hypertensive (2).

#### **På lang sikt.**

Ved bruk utover en måned avtar den diuretiske effekten, men den blodtrykkssenkende virkningen blir igjen. Det er på dette tidspunkt dårlig korrelasjon mellom den dose tiazid som er nødvendig for diurese og blodtrykksreduksjon, og man kan ikke ut fra plasmavariasjon av tiazider predikere fall i blodtrykk. Selv om den kortsiktige effekten av tiazider kan synes innlysende slik den er beskrevet ovenfor, er ikke den blodtrykkssenkende effekten like lett å forklare når behandlingen strekker ut i tid. Eksempler på kompleksiteten vi her berører kan eksemplifiseres ved at loop-diuretika er mye mer effektive diuretika enn tiazider, men de er dårligere enn tiazidene i å senke blodtrykket. Tiazider mer effektive i å senke blodtrykket hos svarte enn hvite, til tross for at den diuretiske effekten er den samme for begge befolkningsgrupper (2). Enda mer besynderlig er det at ekstracellulær og plasmavolum returnerer tilbake mot samme nivå som før behandling ble startet når tiazidterapi blir gitt over lang tid. Selv om denne reversibiliteten ikke er komplett, kan ikke redusert plasmavolum og nedsatt cardiac output forklare den varige blodtrykksreduksjonen som er til stede. I stedet må denne effekten nesten fullstendig forklares med et fall i total perifer karmotstand. Reekspanderer man plasmavolum under behandling med en vølmekspander ser man ikke økning i blodtrykket til utgangsnivå. Seponerer man tiazider brått får man en hurtig reekspansjon av plasmavolum, fall i renin og rask vektøkning, men blodtrykket stiger kun sakte til utgangsnivå. Dette til tross for at tiazider brukt i slike studier har en relativ kort halveringstid. Det er altså igjen en diskrepans mellom den diuretiske og blodtrykkssenkende effekten av tiazider.



Det er videre mange hypoteser om den blodtrykkssenkende effekten av tiazider, noen foreslår systemisk påvirkning av kroppens autoregulering kalt "reverse whole body autoregulation" (2), en annen hypotese foreslår en langvarig og mer permanent påvirkning av den distale tubulen slik at den ikke er i stand til å reabsorbere natrium.

Mye tyder på at tiazider virker direkte på karene, men samtidig administrasjon av tiazid, noradrenalin og angiotensin II minsker ikke pressoeffekten. Forbehandler man med tiazid, får man en blodtrykkssenkning, men man har ikke sikkert utelukket om dette kommer av en effekt på plasmavolum. Man har håpet på lettere tolkbare resultater ved lokal injeksjon in vivo, og infusjon i femoralisarterien på hunder senker sympatikus' konstringerende respons, men ikke adrenalins. Videre ga infusjon i hunders nyrearterie ingen forandring i flow, men attenuerte noradrenalin, adrenalin og angiotensin II sin virkning på nyrearterien. Lignende resultater har blitt oppnådd på in-vitro-studier. Samlet for disse studiene er at man enten trengte særdeles høye doser av tiazid for å oppnå effekt, eller også langvarig lavdosebehandling, lik den man gir til pasienter. Man forestiller seg da at tiazider hopper seg opp i ett eller annet kompartement over lengre tid for å nå de konsentrasjonene som antatt kreves for en direkte effekt på karmuskulatur, og en hypotese går ut på at effekten av tiazidene på karmuskulatur formidles via kaliumkanaler (2).

## 4 Vurdering av reguleringstiltak

Etter 1998 har det blitt utført flere store studier for å sammenlikne de nyere klassene av antihypertensive legemidler (kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere, alfa-1 reseptor blokkere) med eldre antihypertensive midler, nemlig diuretika og betablokkere. De fleste av disse studiene har vist at de nye legemidlene verken er bedre eller dårligere enn de gamle (9). Ingen store studier har enda sett på forskjellen mellom angiotensinreseptorblokkere og eldre antihypertensive midler.

I mange år har diskusjonen rast rundt spørsmålet om hvorvidt tiazider bør være førstevalg i hypertensjonsbehandling. To relativt nye, store utenlandske studier har forsøkt å besvare dette, den australske studien ANBP2 og ALLHAT studien.

### 4.1 Grunnlag for norsk bestemmelse

Grunnlaget for Stortingets tiazidvedtak anno 2004 var basert på de flere studier, de europeiske retningslinjene for hypertensjonsbehandling (som ikke favoriserer tiazider),

men først og fremst på de amerikanske retningslinjene(JNC7) som igjen la stor vekt på den nylig utførte ALLHAT-studien (10).

ALLHAT var en stor 5-årig Nord-Amerikansk studie hvor 42 000 mennesker ble randomisert til enten å ta et tiazid-type diuretikum (klortalidon), en ACE-hemmer, en kalsiumantagonist eller en alfaadrenerg blokker. Den delen av studien som innebar bruk av en alfaadrenerg blokker ble avsluttet da en interimanalyse viste at det var overvekt av store kardiovaskulære i komplikasjoner, spesielt hjertesvikt, i forhold til den delen som inntok tiazider.

Hovedutfallet som ble målt var koronær hjertesykdom, og mellom ACE-hemmere og diuretika var det ingen forskjell. Men blant andre sekundære utfall var det med diuretika 15 % mindre risiko for slag, 19 % mindre relativ risiko for hjertesvikt og kombinerte kardiovaskulære utfall i forhold til ACE-hemmere. Alt i alt ble tiazid i denne studien ansett å være overlegen ACE-hemmer på alle utfall med unntak av hjerteinfarkter der de to medikamentgruppene ble ansett som likeverdige.

ALLHAT-studien har vært utsatt for mye kritikk (8) og det er ikke uproblematisk å overføre funnene i studien til norske forhold. 55 % av deltakerne i studien var av minoritetsbakgrunn (8) og 35 % var afroamerikanere. Dette er av særlig betydning da afroamerikanere er kjent for å ha en volumkontrollert hypertensjon, også betegnet lavreninhypertensjon og responderer derfor veldig godt på diuretika, men dårligere på ACE-hemmere. For kaukasiere er det motsatte tilfellet, denne befolkningsgruppen responderer normalt mye bedre på ACE-hemming, og forholdsvis dårligere på diuretikaterapi.

Alle de inkluderte i ALLHAT var over 55 år gamle (gjennomsnittsalder 67 år) og hadde fra tidligere massiv kardiovaskulær risiko. I tillegg til hypertensjon hadde de minst en annen kardiovaskulær risikofaktor (20). Det er tankevekkende at behandling på en slik pasientgruppe skal diktere premissene for behandling av pasienter som i alder og risiko befinner langt fra en slik gruppe som ALLHAT tok for seg, gjerne relativt friske middelaldrende hypertenikere.

Da pasientene i ALLHAT hadde en slik risiko som beskrevet ovenfor, er det rart at medisinerbruk før studien startet ikke ble registrert. Det er anslått at omkring 40 % av pasientene gikk på diuretika før studien startet, og når tidligere medikasjon ble seponert og randomisert medikasjon ble gitt neste dag er det ikke vanskelig å tenke seg at mange ble fratatt nødvendig medikasjon som for eksempel kan ha maskert en latent hjertesvikt. Dette ser man på tidskurven som viser markert økt antall tilfeller av hjertesvikt allerede etter få uker, etter ytterligere tid flater kurvene ut og samsvarer deretter med

tiazidgruppen (20). Videre kan nøyaktigheten av de målte endepunkter også trekkes i tvil da kun 10 % av pasientene i studien ble undersøkt av en uavhengig endepunktskomité. Vanskelige diagnoser å stille, slik som hjertesvikt og slag som var sekundære utfall som ALLHAT la stor vekt på, ble vurdert og rapportert av en heterogen gruppe av omkring 1000 forsøksleger. Man skal ikke se bort fra at bivirkninger som ankelødem grunnet kalsiumkanalblokkere kan ha blitt feildiagnostisert som hjertesvikt.

ANBP2 studien var en mindre australsk studie som innebefattet 6000 eldre hypertensive australiere. Disse fikk enten et tiazid-type-diuretikum(hydroklortiazid) eller en ACE-hemmer. ANBP2 studien viste at det var en 11 % reduksjon i risiko for primærfallet for denne studien, nemlig enhver kardiovaskulær hendelse eller død uansett årsak i favør av ACE-hemmere. For de sekundære utfall var det en 32 % reduksjon i risikoen for ikke-dødelig hjerteinfarkt da man sammenliknet ACE-hemmere med diuretika. Også for hjertesvikt og andre sekundære kardiovaskulære utfall syntes ACE-hemmere å være bedre enn diuretika, men det skal merkes at for årsaksspesifikke dødelige og ikke-dødelige utfall mellom de to medikamentgruppene, var forskjellene bare synlige blant menn (19). Det er flere fristende forklaringsmodeller for hvorfor ACE-hemmere kom så godt ut i denne studien, men en plausibel hypotese er en mye større kaukasiske prosentandel (95 %) som vil reagere bedre på suppresjon av renin-angiotensinaksen. Det kan også tenkes at hydroklortiazids mindre potensiale for blodtrykkshemming eller andre intraklasseforskjeller mellom klortalidon og hydroklortiazid kan ha bidratt til at diuretika kom så dårlig ut (26).

## 4.2 Betydning av bivirkningsprofil

Tiazider synes å tolereres godt av de fleste mennesker, og selv om denne medikamentklassen har et betydelig spekter av potensielle bivirkninger, synes disse å være sjeldne dersom doseringen er lav.

Bivirkningskurven for tiazider stiger uforholdsmessig raskt i forhold til effektkurven. Derfor er det lite nyttig å skrive ut større dose diuretika, slik som Stortingets føringer innebærer dersom man ukritisk følger disse (9). Hva som anses som lavdosebehandling spriker mellom kildene. De amerikanske retningslinjene fastslår lavdosebehandling til å ligge mellom 12.5-25 mg, mens en kommentar i Tidsskrift for den norske legeförening av Sverre Kjeldsen fastslår den samme dosen til å være moderat til høy (8).

En studie der de forskjellige klassene av antihypertensive midler (med unntak av AT2-blokkere) (Materson et. al 1993), nemlig hydroklortiazid, atenolol, captopril, klonidin, diltiazem og prazosin ble undersøkt med tanke på bivirkninger, kom hydroklortiazid relativt godt ut. Pasientgruppen randomisert til hydroklortiazid hadde lavest prevalens av bivirkninger (3 %), og færrest pasienter i denne gruppen ble trukket ut av denne studien grunnet sviktende blodtrykkskontroll, bivirkninger, eller andre medisinske årsaker. Blant laboratoriedataene fra denne studien, så man for hydroklortiazid en liten økning i serumkolesterol på 0,086 mmol/L, forskjellig fra prazozingruppen der man så en nedgang på 0,24 mmol/L, men i forhold til de andre gruppene inkludert placebo var verdiene uforandret. Denne økte serumkolesterolverdien var heller ikke til stede etter ett år. For blodsukker så man en signifikant økning på 0,37 mmol/L i forhold til captopril og atenololgruppene, og disse verdiene var også persisterende etter 2 år. Studien fastslår at lavdosebehandling med hydroklortiazid (12.5mg/daglig) gav signifikant blodtryksreduksjon og ”kun minimale biokjemiske avvik.“

I følge de amerikanske retningslinjene har de fleste studier av mer enn ett års varighet ikke vist noen signifikant stigning av serum kolesterol hos pasienter behandlet med diuretika. I ALLHAT-studien observerte man også at serum kolesterolverdiene ikke steg fra baseline-verdi i noen behandlinggruppe, men den var 1.6mg/dl lavere i kalsiumkanalgruppen og 2.2mg/dl lavere i ACE-hemmer gruppen.

Ved behandling med tiazider synker nivået av både serum-kalium og kroppskalium på en klart doseavhengig måte (13). En kasus-kontrollstudie fra 1995 (17), tok for seg personer under oppfølging grunnet hjertesvikt. Med tilgang på tidligere behandlingsdata, kunne man se en klar sammenheng mellom øket risiko for hjertestans med stigende dosering på 50 og 100mg hydroklortiazid i forhold til lavdosedosering (25mg). Risikoen for hjertestans gikk ned da man la til ett kaliumsparende legemiddel til lavdosebehandling.

Både ALLHAT og flere andre uavhengige studier har vist at tiazidindusert hypokalemi kan lede til økt ventrikulær ektopi med påfølgende risiko for plutselig død, spesielt ved høye doser tiazid og samtidig fravær av et kaliumsparende legemiddel. I en studie publisert i 2000 i tidsskriftet Hypertension (16) ble det gjort et forsøk som tok for seg spørsmålet om de mulige helsemessige effekter av hypokalemi ved lavdose tiazidbruk. Denne studien behandlet data fra SHEP, en 5-årig randomisert placebokontrollert studie som omhandlet klortalidonbehandling av eldre personer med isolert systolisk hypertensjon. Gruppen som fikk aktiv behandling med klortalidondosering fra 6.5-25mg og som samtidig opplevde hypokalemi (under 3.5 mmol/L), hadde samme risiko for både kardiovaskulære, kardiaale hendelser og slag, som placebogruppen. Dette kan tyde på at de helsemessige fordelene som tiazidbehandling gir, er nært knyttet opp mot en normokalemisk tilstand.

I ALLHAT-studien observerte man at det var en økning i antall tilfeller av diabetes i gruppen som ble randomisert til behandling med tiazider, og etter 4 års behandling så man en insidens på 11.8 % i denne gruppen sammenliknet med 9.6 % for amlodipin og 8.1 % for lisinopril (21). Men til tross for dette ga det prosentvise overtall av diabetikere seg ikke til utslag i flere kardiovaskulære hendelser. Sagt på en annen måte, det var like mange tilfeller av kardiovaskulære hendelser i lisinopril- og amlodipin-gruppene som i tiazidgruppen. Blant pasienter som allerede var diagnostisert med diabetes var det færre kardiovaskulære hendelser i klortalidongruppen enn gruppen som ble randomisert til behandling med ACE-hemmer.

I TOMHS-studien, som tok for seg behandling av mild hypertensjon, rapporterte pasientene som ble randomisert til behandling med klortalidon 15 mg/daglig signifikant høyere insidens av ereksjonsproblemer over de første to årene av studien, men insidensraten var lik placebo etter 4 år. En annen studie, the VA-cooperation study, fant ingen slik sammenheng mellom seksuell dysfunksjon og diuretika i forhold til andre antihypertensiva (9).

Urinsyrekonentrasjonen i serum vil stige med inntak av tiazider, men urinsyregikt er uvanlig ved doser mindre enn 50mg hydroklortiazid/25mg klortalidon (9).

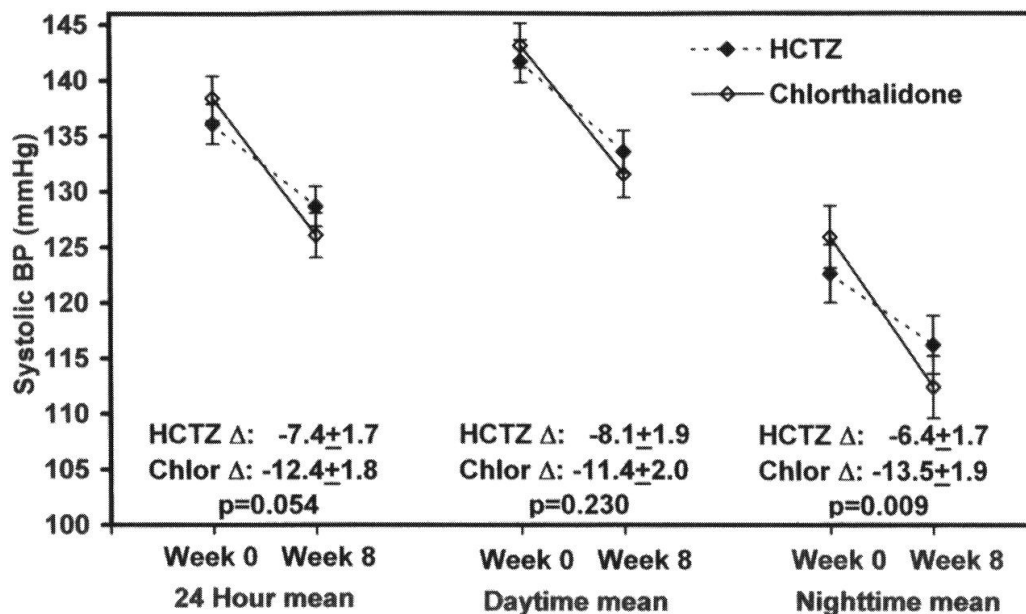
Selv om ALLHAT har vært en studie som har vært gjenstand for mye kritikk og diskusjon i de medisinske miljøer i Norge og utlandet, har også denne og mange andre studier vist sterk evidens for at tiazider har en signifikant virkning i å redusere slag – og kardiovaskulære hendelser (3). Denne studien har også hatt sterk innflytelse på de amerikanske retningslinjene for behandling av hypertensjon JNC7, og har også bidratt til Stortingets vedtak fra 2004.

### 4.3 Hydroklortiazid versus klortalidon

JNC7-rapporten favoriserer ikke noe enkeltiazid men setter opp flere akseptable behandlingsalternativer. I ALLHAT og mange studier gjort på diuretika har det benyttede tiazid-type diuretika ofte vært klortalidon. I Norge ble klortalidon tidligere solgt under handelsnavnet Hygroton og ble avregistrert her i 1998 grunnet dårlig salg og inntjening(6), frykt for hypokalemiutvikling grunnet den særlig lange halveringstiden(7) og diabetes(8). I tillegg er klortalidon avregistrert også i mange andre land. Dette er ikke rart når dosene av klortalidon ofte overskred 100mg daglig, og doser over 200 til 450 mg daglig var ikke uvanlig (3). Selv i USA, der JNC7 rapporten stiller seg svært positiv til bruk av tiazider og klortalidon, er det vanskelig å få tak i dette legemiddelet, og man tror

også at årsaken her er spørsmålet om hypokalemi samt mangel på kombinasjonspreparater inneholdende klortalidon.(5, 3). Ernst og medarbeidere(3) mener at evidensen av de mange studiene gjort over de siste 20 årene dermed har blitt mindre aktuell da klortalidon nesten ikke er i klinisk bruk lenger.

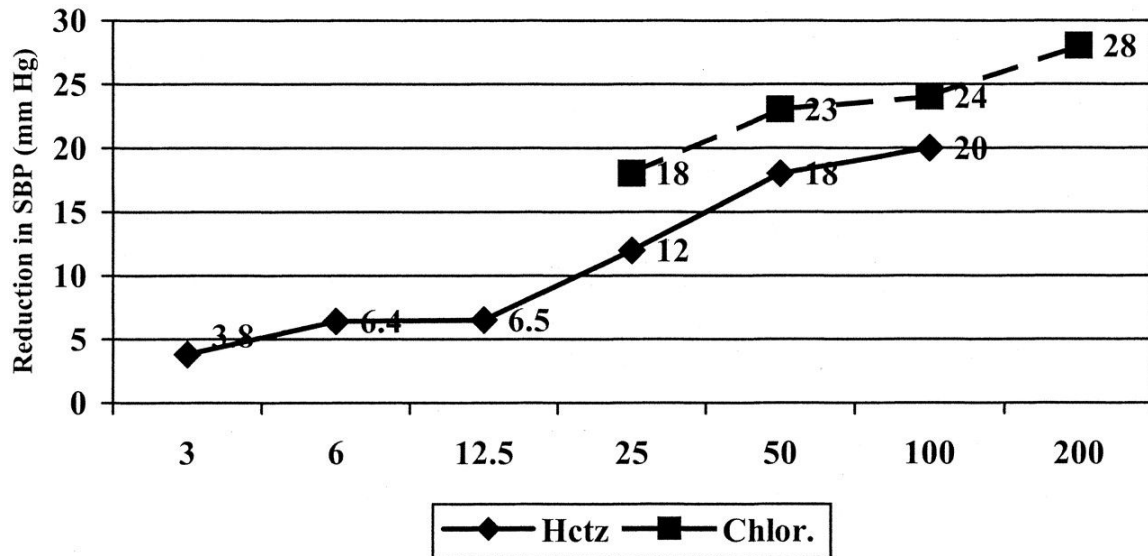
Den samme studien er spesielt interessant fordi den tar for seg spørsmålet om hydroklortiazid og klortalidon virkelig er likeverdige medikamenter. Det har vært vanlig å regne klortalidon som dobbelt så potent som hydroklortiazid, men denne studien viste noe annet. Ambulatorisk 24 timers blodtrykkmåling over en periode på to måneder, med målinger ved 0 og 8 uker med ekvivalente doser hydroklortiazid og klortalidon, med kontormålinger hver annen uke viser følgende bilde:



(Fra Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure, Ernst et.al(3) 24-timers systolisk blodtrykk fra utgansverdier(baseline) for Hydroklortiazid (HCTZ) og klortalidon (Chlorthalidone)

Grafen ovenfor viser en 24-timers systolisk blodtrykksreduksjon for klortalidon /hydroklortiazid på -12.4/-7.4 mmHg. Som man kan se ut fra grafen skyldes den betydelige forskjellen i 24 timers blodtrykk særlig den store nattlige forskjellen som for klortalidon/hydroklortiazid var på -13.5/-6.4 mmHg.

Carter og Ernst gjorde i 2004 en sammenliknende studie over forskjell i effekt mellom hydroklortiazid og klortalidon. Følgende graf kunne tegnes ved å innhente verdier for hydroklortiazid fra 4 forskjellige eldre studier, mens grafen for klortalidon er tegnet med grunnlag i en enkeltstudie.



Effekt av hydroklortiazid og klortalidon på systolisk blodtrykk som funksjon av daglig dose. Carter B, Ernst M, Cohen J. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone.

*Hypertension* 2004;43:4

Ut fra denne dose-responskurven kan man se at dose-responskurven for hydroklortiazid er relativt flat, fra doser på 3 til 12,5 mg er blodtrykksenkningen relativt lik på ca 7mmHg. Videre stiger responsen svakt i doser opp mot 50 mg og flater ut i doser over 50mg. For klortalidon er dose-responskurven flat i doser fra 25 til 200 mg. Det meste av effekten av klortalidon er altså hentet ut ved doser på 25 mg. En publikasjon av Silvetti og Ghiadoni (2006) støtter denne observasjonen(26).

Dose, mg/d	Mean Serum Concentration, µg/mL	Mean Fall in Upright SBP, mm Hg	Mean Fall in Upright DBP, mm Hg
25	6	18	8
50	9.3	23	11
100	11.2	24	10
200	13.3	28	10.5

Serum concentrations and BP responses were extrapolated from original figures by visual inspection.<sup>61</sup>

Gjennomsnittlige klortalidon serum konsentrasjoner og blodtrykksrespons (n=37)  
 Carter B, Ernst M, Cohen J. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone. *Hypertension*  
 2004;43:4

Ved oppstart av medikamentell behandling har man sett at de fleste pasienter trenger to eller flere medikamenter for å nå tilfredsstillende blodtrykksmål. Særlig for hydroklortiazid vil det være vanskelig å nå blodtrykksmål når man ser hvor lite potent det er i forhold til klortalidon når ambulatoriske blodtrykksmålinger sammenlignes.

#### 4.4 Mono eller kombinasjonsterapi

Har kombinasjonsterapi en plass i behandling av pasienter med hypertensjon? Dette avhenger selvsagt av utgangstrykket, men flere studier har vist at effekt ikke øker i takt med dosestørrelsen som man kanskje intuitivt kunne anta. En stor metaanalyse (Law & Wald 2004) sammenliknet de forskjellige klassene av blodtrykksmedisiner og fant at de senket trykket like mye, nemlig 9.1 mmHg systolisk og 5.5 mmHg diastolisk. Halveres dosen ble reduksjonen i blodtrykk bare 20 % lavere til 7.1 mmHg systolisk og 4.4 mmHg diastolisk (24).

Flere klasser av blodtrykksmedisiner brukt sammen har en additiv effekt. For beta-blokade, tiazidliknende diuretika og kalsiumkanalblokkere er det en klart doserelatert bivirkningsprofil. For ACE-hemmere er det ikke slik, den karakteristiske bradykininmedierte tørrhosten er ikke i samme grad doseavhengig og for angiotensinblokkere er det ikke noe overvekt av bivirkninger i forhold til placebo (4). Bivirkninger er mer sjeldne dersom man halverer dosen, og i motsetning til den direkte



additive virkningen av to blodtrykksmedisiner målt i blodtrykksreduksjon, viser ikke bivirkningene en slik additiv virkning.

En norsk studie (Olsen et. al 1999) motstrider det ovenfornevnte argumentet med at kombinasjonsterapi skulle ha mindre bivirkninger enn monoterapi (4). I denne studien ble det rapportert at monoterapi ga færre bivirkninger enn kombinasjonsterapi. Dette overraskende funnet er i strid med de studiene de amerikanske retningslinjene bygger på. JNC7 sier at bruk av flere medikamentklasser fører til større blodtrykksreduksjon med lavere doser og færre bivirkninger.

Mer enn to tredeler av alle pasienter som behandles for hypertensjon har behov for to eller flere medikamenter fra forskjellige medikamentklasser. Fra ALLHAT studien kan man lese at over 60 prosent av alle som ble regulert ned til måltrykket på 140/90 var under behandling med 2 eller flere medikamenter. Bare 30 % var tilfredsstillende kontrollert med ett medikament.

#### 4.5 Lavdosebehandling

En dansk studie fra 1990 tok for seg nylig oppstått mild til moderat hypertensjon og så på dose-respons hos pasienter som ble gitt bendroflumetiazid med tanke på blodtrykk og biokjemisk profil. Ved alle doser, fra 1.25 til 10mg, så man en statistisk signifikant senkning av blodtrykket på 9-11 mmHg. Det var også en klar relasjon mellom stigende dose og bivirkninger i form av kalium, glukose, urinsyre, kolesterol og apolipoprotein B konsentrasjoner. Ved 1.25 mg dose var det bare urinsyre som steg, mens man ved høyeste dosering så stigning i alle de ovenfornevnte parametere (14). Fra laveste til høyeste dose så man en senkning i serum kalium fra 0,16 til 0,45 mmol/L.

I en annen dobbeltblindet, randomisert studie fra 1999 ble det vist at dosering av bendroflumetiazid på 1.25 mg gav et gjennomsnittlig ambulatorisk blodtrykksfall etter 8 uker på 11/7 mmHg, og ingen signifikant effekt på perifer eller hepatisk blodsukkeromsetning.

## 5 Oppsummering og konklusjon

La det være sagt: Tiazid-type diuretika har en selvfølgelig plass i moderne blodtrykksbehandling.

Men: All bruk av tiazid-type-diuretika bør tilstrebes brukt i så lav dosering som overhodet mulig. Dosen bør ha et øvre tak på 50mg for hydroklortiazid og 25 mg for klortalidon. Videre kan det ikke sees noen innvendinger mot bruk av hydroklortiazid i svært lav dose (12.5 mg) alene eller i kombinasjon med en hvilken som helst annen klasse antihypertensiva. Statens lovpålegg er forsvarlig dersom man når blodtrykksmål med lavdose monoterapi, men dersom leger i Norge doserer tiazid-type-diuretika i høyere dose enn de grenser gitt ovenfor, mener forfatteren av denne oppgaven med bakgrunn i litteratur gjennomgått at dette ikke er det beste for pasientens helse. Det er også av ytterste betydning at pasienten er normokalemisk.

Dose-responskurven for tiazider er flat og dose-bivirkningskurven stiger bratt. Lavdose kombinasjonsbehandling bestående av tiazid-type-diuretika med en annen klasse blodtrykksenkende medisiner er mer effektivt enn monoterapi og gir en synergistisk virkning som gir raskere blodtrykksenkning, færre bivirkninger og større blodtrykksenkende effekt enn høydose monoterapi. Dette ser ut til å være en ny tilnæringsmåte i forhold til tidligere hypertensjonsbehandling, og bryter med tradisjonell medisin der monoterapi fortsatt for mange leger er foretrukket fremgangsmåte. Kombinasjonspreparater inneholdende en liten dose tiazid er lett tilgjengelig for foreskriving, og dette er et fint kompromiss i forhold til lovgivningen. Pasientcompliance er av avgjørende betydning, og det er derfor av stor viktighet at pasienten opplever minst mulig av bivirkninger. Bivirkningene kan, som flertallet av studiene som har blitt gjennomgått viser, motvirkes ved å gi pasientene lavdose kombinasjonsterapi.

Intraklasseforskjeller mellom hydroklortiazid og klortalidon eksisterer, og klortalidon ser etter alt å dømme ut til å være overlegent hydroklortiazid, men hvor mye bedre det er, med tanke på dødelighet og andre endepunkter, vites ikke da det ikke foreligger noen store langtidsstudier som har tatt for seg dette spørsmålet. Det ville være urealistisk å forestille seg at en slik studie noen gang ville bli gjennomført, og da disse preparatene er generiske er det svært usannsynlig at legemiddelindustrien vil gå inn med finansiell støtte. Her ser vi også noe av det problematiske ved Stortingets anbefaling, den er i stor grad basert på ALLHAT studien som definisjonsmessig ikke brukte et tiazid, men klortalidon. Disse mediakamentene er ikke likeverdige i forholdet 1:2 som er allment antatt, og klortalidon ser ut til å være mer potent. Ekstrapolering av ALLHATs resultater til den norske befolkning er bemerkelsesverdig både med tanke på demografisk ulikhet,

medikamentell ulikhet, samt klanderverdig studiedesign. Med tanke på at mange hypertonikere har vanskeligheter med å nå sitt blodtrykksmål, er det påfallende at klortalidon ikke benyttes i større grad enn det gjøres. Dersom klortalidon hadde vært tilgjengelig i Norge ville også Stortingets lovpålegg ha vært lettere å etterleve.

## Kildeliste

1. Sica, Domenic A. Chlorthalidone Has It Always Been the Best Thiazide-Type Diuretic? *Hypertension*. 2006; 46: 321-322.
- 2 Hughes, Alun D. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *JRAAS*. 2004; 5: 155-160.
- 3 Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, Steffensmeier JJG, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006; 47: 352–358.
- 4 Olsen H, Klemetsrud T, Stokke HP, Tretli S, Westheim A. Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy: a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway. *Blood Pressure*. 1999;8:94-101.

- 5 Os I Toft I. Tiazider i blodtrykksbehandlingen. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2003;123:2100-1.
- 6 Bakke, KA. Usikkert om Alfablokker. *Dagens Medisin*. 2000:7: Tilgjengelig Fra: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2000/03/30/usikkert-om-alfablokker/index.xml> [lest 21.01.08]
7. Os I, Landmark K, Toft I. Kan hydroklortiazid og klortalidon sammenliknes ved blodtrykksbehandling? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2004; 124:829.
8. Kjeldsen SE. Sviktende begrunnelse for tiazidbruk *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2659 - 60.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR 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.
10. Madsen S, et. al. Blåresept og hypertensjonsbehandling: Lavdose tiazid skal prøves først ved ukomplisert hypertensjon 2004. *Statens Legemiddelverk*. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_59521.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59521.aspx)
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21; 1011 - 53.
12. Os I, Landmark K, Toft I. Kan hydroklortiazid og klortalidon sammenliknes ved blodtrykksbehandling? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124:829.
13. Landmark K, Reikvam Å. Diuretika, hypertensjon og koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005; 125:325-6.
14. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*. 1990; 300: 975-8.
15. Esunge, P M. From blood pressure to hypertension: the history of research. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1991; 84:621.
16. LV Franse, M Pahor, M Bari, GW. Somes, WC Cushman, WB Applegate. Hypokalemia Associated With Diuretic Use and Cardiovascular Events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000; 35:1025-1030.

17. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, Cobb L, Rautaharju PM, Copass MK, Wagner EH Diuretic Therapy for Hypertension and the Risk of Primary Cardiac Arrest. *NEJM* 1994; 330:1852-1857.
18. Nordhaug, I. Hjemmeblodtrykksmåling En oppsummering av internasjonale utredninger. 2000. *Sintef* Tilgjengelig fra:  
<http://www.kunnskapssenteret.no/filer/Rapport4-00.pdf>:
19. Turnbull F. Resolving the differences between ACE inhibitors and diuretics - ALLHAT and ANBP2. *Aust Prescr* 2004; 27:98 – 101
20. Omvik P, Lund-Johansen P. Hvorfor ikke alltid diuretika? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1419 - 20.
21. 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 Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981 - 97.
22. Leren P, Helgeland A. Coronary heart disease and treatment of hypertension. Some Oslo Study data. *Am J Med* 1986; 80: 3 - 6.
23. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, William G. Single-Drug Therapy for Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. *NEJM* 1993; 328:914 - 921.
24. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003 ;326:1427.
25. Mitka, M. Experts Argue Not All Diuretics the Same. *JAMA*. 2007;298:31.
26. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *JASN*. 2006;17:25-29.
27. Carter B, Ernst M, Cohen J. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone. *Hypertension* 2004;43:4