

Diuretika, hypertensjon og koronar hjertesykdom

Diuretikabasert behandling kan, i tillegg til å forebygge slag, også forhindre koronarsykdom hos hypertonikere. Diuretika er nyttige medikamenter i blodtrykksbehandlingen. Her gjennomgås relevante artikler på feltet.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Hvorvidt tiazidbasert behandling kan forebygge koronarsykdom hos hypertonikere, har vært gjenstand for mye debatt, blant annet i Tidsskriftet. Noen innlegg har vært preget av selektive referanser og/eller feilaktig fortolkning av gjennomførte studier (1). I denne kommentarartikkelen gjennomgås derfor relevante arbeider på feltet. Artiklene er fremskaffet gjennom lang tids klinisk og vitenskapelig virksomhet.

Gunstige effekter av diuretika på kardiale endepunkter

En metaanalyse fra 1990 med 14 randomiserte studier viste at antihypertensiv behandling, hovedsakelig diuretika (oftest klortalidon, klortiazid, hydroklortalid) eller β -blokkere, reduserte total slaghyppighet med 42 % etter fem år i forhold til placebo ($p < 0,001$) (2). Koronare hendelser ble redusert med 14 % ($p < 0,01$). Nyere studier har vist at et tiazidliknende diuretikum (klortalidon) forhindrer utvikling av koronarsykdom. I SHEP-studien, hvor basisbehandlingen var klortalidon 12,5–25,0 mg per dag, hadde de aktivt behandlede pasientene en reduksjon på 27 % i hyppighet av det kombinerte endepunktet fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt hjerteinfarkt og total koronardød i forhold til placebogruppen (3).

I flere studier er det dokumentert at behandlingsregimer med diuretika som basis er omtrent likeverdige med regimer med nyere blodtrykksenkende midler, både når det gjelder blodtrykksreduksjon og reduksjon av sykkelighet og dødelighet (4–7). I INSIGHT-studien gikk imidlertid flere nifedipinpasienter enn tiazidpasienter ut av studien på grunn av bivirkninger (særlig perifere ødemer). Det var også flere pasienter i nifedipingruppen som fikk fatalt hjerteinfarkt (primært endepunkt) – 16 versus fem ($p = 0,017$) (5). I en liten studie med 414

eldre hypertonikere fikk halvparten nifedipin (kalsiumblokker i dihydropyridin-gruppen), de øvrige fikk triklormetiazid 2 mg per dag (8). Ingen av disse preparatene er registrert i Norge. Etter fem år var blodtrykksresponsen lik, og hyppigheten av kardiovaskulære endepunkter var ikke statistisk forskjellig (10,3 % og 8,6 %). I en åpen randomisert studie med eldre hypertonikere var risikoen for kardiovaskulære hendelser og død hos ACE-behandlede i forhold til tiazidbehandlede pasienter 17 % lavere (9). Hyppigheten av hjerteinfarkt ble signifikant 32 % lavere. De fleste pasientene fikk enten enalapril eller hydroklortalid, men da doseringen ikke er angitt, er det vanskelig å trekke sikre kliniske konklusjoner av denne studien. Blodtrykksreduksjonen var den samme i de to gruppene.

I en metaanalyse med flere enn 190 000 pasienter i 42 kliniske studier kom lavdosediuuretika som førstelinjeparat gunstig ut, også i forhold til andre antihypertensive midler (10). Sammenliknet med placebo gav lavdosediuuretika signifikant redusert risiko for koronarsykdom (21 %). Blodtrykksreduksjonen var den samme i alle gruppene. Metaanalysen omfattet også ALLHAT-studien, som har vært svært mye diskutert (11–13). I en annen metaanalyse, med flere enn 50 000 hypertensive pasienter, ble lavdose- og høydosediuuretika sammenliknet (14). Blodtrykksreduksjonen var den samme, men relativ risiko for koronarsykdom ved henholdsvis lavdose- og høydosediuuretika versus ingen behandling var 0,71 (95 % KI 0,60–0,84) og 1,00 (95 % KI 0,84–1,19). Seks forskjellige diuretika inngikk, og for hydroklortalid, klortalidon og bendroflumetiazid ble høydosebehandling definert som daglig dose lik eller over henholdsvis 50 mg, 50 mg og 5 mg. Sammenliknet med β -blokkere og kalsiumblokkere var det ingen signifikante forskjeller for en rekke kardiovaskulære endepunkter.

En samlet vurdering av resultatene av diuretikastudiene gir en klar konklusjon: Hos hypertensive pasienter forebygger disse medikamentene både hjerneslag og koronare hendelser.

Metabolske effekter og bivirkninger av diuretika

Metabolske virkninger, dvs. forstyrrelser i lipid- og glukosemetabolismen, og elektrolytforstyrrelser har vært anført som årsak til

at diuretika skulle ha ugunstig effekt når det gjelder koronarsykdom. Er det slik?

Doseavhengig gir tiazider redusert nivå av serum-kalium og kroppskalium. Hypokalemi kan utløse alvorlige arytmier hos bl.a. infarktpasienter. I en populasjonsbasert undersøkelse var risikoen for primær hjertestans doseavhengig hos hypertonikere som brukte hydroklortalid eller klortalidon (15). Kombinasjonen av lavdosediuuretikum (25 mg/dag) og et kaliumsparende preparat reduserte risikoen for hjertestans.

Mens dose-respons-kurven for metabolske effekter er bratt, er kurven temmelig flat for antihypertensive effekter. Hypertensive individer uten tegn til kardiovaskulær sykdom ble i en studie behandlet i 10–12 uker med bendroflumetiazid 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg daglig (16). Økning av tiaziddosen hadde relativt liten virkning på oppnådd blodtrykksreduksjon. Imidlertid reduserte økende dosering kaliumnivået i serum fra 0,16 mmol/l (laveste dose) til 0,45 mmol/l (høyeste dose). De to laveste dosene hadde ingen eller svært liten effekt på nivået av urinsyre, glukose, kolesterol og triglyserider. Tilsvarende funn ble gjort i en annen placebokontrollert studie (17). Bendroflumetiazid i dose 1,25 mg per dag (lavdose) reduserte etter åtte uker systolisk og diastolisk blodtrykk med henholdsvis 11 mm Hg og 7 mm Hg. De metabolske effektene var meget små, og det var ingen signifikante forandringer i verdiene for fastende glukose eller Hb A_{1c}.

Hos personer behandlet med klortalidon i daglige doser fra 6,25 mg til 25 mg var hyppigheten av kardiovaskulære hendelser, koronar hjertesykdom eller hjerneslag etter fire år blant dem med kaliumverdier $< 3,5$ mmol/l lik hyppigheten hos dem som fikk placebo (18). Blodtrykksresponsen var den samme som hos de behandlede normokalemiske individene, men hos disse ble hyppigheten av de omtalte hendelsene signifikant redusert. Dette indikerer at dersom uttalt hypokalemi ledsager diuretikabehandlingen, tapes den gunstige effekten av blodtrykksreduksjon.

Mens høye tiaziddoser gir en uheldig metabolsk profil, har lavere doser bare små effekter (5, 19–21). Kjeldsen (11) har referert til en studie hvor tiaziddiuretika som monoterapi etter ett år ble seponert pga.

bivirkninger hos 62 % av pasientene (22), men nevner ikke seponering av de andre antihypertensivene i studien. Tilsvarende tall for AII-blokker (losartan), ACE-hemmere, kalsiumantagonister og β -blokkere var henholdsvis 36 %, 42 %, 50 % og 57 %. Da verken årsak til seponering, doser, andre typer preparater forskrevet eller blodtrykkverdier er oppgitt, må opplysningene vurderes kritisk. Disse tallangivelsene avviker også sterkt fra andre publiserte data hvor tiazider ikke kom dårligere ut enn andre antihypertensiver når det gjaldt hyppighet av seponering pga. bivirkninger (23–25).

Konklusjon

Diuretikabehandling av hypertoni reduserer hyppigheten av slag og koronarsykdom. Lave diuretikadoser har beskjedne metabolske effekter, og serum-kalium reduseres bare i liten utstrekning. Økning av diuretikadosen utover lavdosebehandling gir bare moderat tilleggsreduksjon av blodtrykket. Kombinasjonen med et kaliumsparende medikament eller tilskudd av kalium er gunstig. Hvis tilfredsstillende blodtryksreduksjon ikke oppnås ved monoterapi, kan andre antihypertensiver legges til eller man kan bruke kombinasjonspreparater hvor tiazider inngår.

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no

Åsmund Reikvam

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia, Pfizer og Solvay og Åsmund Reikvam har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis og Pfizer.

Litteratur

- Landmark K, Reikvam Å. Misvisende om tiazider. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 328.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertensive treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
- 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 (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353: 611–6.
- National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. Hypertension 1999; 34: 1129–33.
- Wing LMH, Reid CMR, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
- 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.
- Kjeldsen SE. Sviktende begrunnelse for tiazidbruk. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2659–60.
- Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 288: 2981–97.
- Fretheim A. Fortolkning av forskning. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2656–8.
- Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? CMAJ 1999; 161: 25–32.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med 1994; 330: 1852–7.
- Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendroflumazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300: 975–8.
- Wiggam MI, Bell PM, Sheridan B et al. Low dose bendroflumazide (1.25 mg) effectively lowers blood pressure over 24 h. Am J Hypertens 1999; 12: 528–31.
- Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
- Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 868–73.
- Lakshman MJ, Reda DJ, Materson BJ et al. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Arch Intern Med 1999; 159: 551–8.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003; 21: 1563–74.
- Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther 1998; 20: 1–11.
- 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.
- Philipp T, Anlauf M, Distler A et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. BMJ 1997; 315: 154–9.
- Law MR, Wald NJ, Morris KJ et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326: 1427–34.