

Effekter av antihypertensiver på glukosemetabolisme og kardiovaskulære hendelser

Sammendrag

Bakgrunn. Bruk av diuretika og β -blokkere (konvensjonell behandling) ved hypertensjon kan gi økt nivå av blodglukose. Det er uavklart hvorvidt en slik medikamentell heving av glukosenivået er prognostisk uheldig og gir økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

Materiale og metode. Materialet består av litteratur innsamlet fortløpende gjennom flere år, supplert ved omfattende søk (ikke-systematiske) i databasen PubMed.

Resultater. Flere studier av 4–6 års varighet har vist at konvensjonell behandling sammenliknet med nyere antihypertensiver (angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere), angiotensin II-reseptorblokkere (AII-reseptorblokkere) og kalsiumblokkere) gir noe økning av blodglukosenivået, men uten at forekomsten av kardiovaskulære hendelser øker. Også hos pasienter med diabetes kan de konvensjonelle medikamentene forebygge hjerte- og karhendelser. Flere hypertensjonsstudier har vist at det er selve blodtryksreduksjonen som er mest avgjørende for hvor effektivt medikamenter forebygger slike hendelser.

Fortolkning. Diuretika og β -blokkere er i de fleste tilfeller like effektive som nyere antihypertensiver. De er likevel ikke førstevalget hos pasienter med diabetes, vanligvis anbefales medikamenter med virkning på renin-angiotensin-systemet. Men også ved diabetes kan diuretika og β -blokkere være aktuelle når flere medikamenter kombineres for å nå blodtryksmålene, som for denne gruppen er < 130/80 mm Hg.

Knud Landmark

k.h.landmark@medisin.uio.no

Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Antihypertensiv behandling med diuretika og β -blokkere (konvensjonell behandling), særlig i høyere doser, kan føre til økning av blodglukosenivået (1, 2). Emnet har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet (3–5). Endringer i glukosemetabolismen kan ha uheldige prognostiske konsekvenser, men det er usikkert om denne utilsiktede medikamentvirkningen resulterer i økt risiko for kardiovaskulær sykdom.

Vi vil gjennomgå relevante studier hvor konvensjonelle antihypertensiver er sammenliknet med nyere behandling (angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere), angiotensin II-reseptorblokkere (AII-reseptorblokkere) og kalsiumblokkere) hva angår effekt på blodglukosenivået og forebygging av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med/uten diabetes.

Materiale og metode

Det ble gjennomført et omfattende ikke-systematisk søk etter originalartikler, metaanalyser og oversiktsartikler i databasen PubMed. Litteratur om emnet, fortløpende innsamlet gjennom flere år, inngikk også i datagrunnlaget. All klinisk relevant litteratur ble kritisk gjennomgått. Det ble lagt vekt på at kontrollerte forsøk med kliniske endepunkter skulle bli referert.

Resultater

Observasjonsstudier

I tre kohorter med 74 816 hypertonikere var behandling med diuretika og β -blokkere, men ikke med ACE-hemmere/kalsiumblokkere, ledsaget av en statistisk signifikant økt risiko for utvikling av diabetes mellitus type 2 i løpet av en observasjonstid på 16 år (6). I en prospektiv kohortstudie kom man imidlertid til en annen konklusjon. For 3 804 hypertonikere fulgt i seks år var det i forhold til ubehandlede (relativ risiko (RR) = 1,0) ingen økt hyppighet av nyoppstått diabetes hos dem som ble behandlet med ACE-hemmere (RR = 0,98), kalsiumblokkere (RR = 1,17) eller tiaziddiuretika (RR = 0,91) (7). Behandling med β -blokkere, derimot, var ledsaget av en statistisk signifikant økt forekomst av diabetes (RR = 1,28). Forekomsten

av kardiovaskulære endepunkter er ikke angitt i disse to studiene.

I en tredje studie med 795 hypertonikere var diuretikabehandling etter seks år ledsaget av økt forekomst av diabetes, og hos de rammede var risikoen for kardiovaskulær sykdom økt (RR = 2,92; $p = 0,007$) (8). Forfatterne av en redaksjonell kommentar stilte seg imidlertid kritisk til fortolkningen av resultatene (9). I en fjerde studie med 6 886 hypertonikere hadde 7,4 % diabetes, og hos disse var hyppigheten av kardiovaskulær sykdom økt, selv med velkontrollert blodtrykk, dersom de brukte et diuretikum (10). Denne studien var ikke designet for å studere medikamenteffekter. Doser er ikke angitt i noen av disse studiene.

Kontrollerte kliniske studier

Konvensjonell behandling mot behandling med ACE-hemmere/AII-reseptorblokkere. I noen studier, men ikke i alle, er det dokumentert færre tilfeller av nyoppstått diabetes mellitus hos hypertonikere behandlet med ACE-hemmere/AII-reseptorblokkere enn hos dem som har fått behandling med diuretika og β -blokkere.

I CAPPP-studien (the Captopril Prevention Project) ble 10 985 hypertonikere (25–66 år) randomisert til basisbehandling i seks år med kaptopril eller til konvensjonell behandling (diuretika, for det meste hydroklortiazid 25 mg/dag eller bendroflumetiazid 2,5 mg/dag og β -blokkere, for det meste metoprolol og atenolol) (11). Relativ risiko for utvikling av diabetes (WHOs kriterier) var 0,86 i favør av nyere behandling (statistisk

Hovedbudskap

- Hos hypertensive pasienter uten diabetes mellitus kan behandling med diuretika og β -blokkere gi lett økning av blodglukosenivået, uten at det er økt hyppighet av kardiovaskulære hendelser
- Hos diabetespasienter kan konvensjonell behandling forebygge kardiovaskulære hendelser, men er ikke første-linjebehandling
- Selve blodtryksreduksjonen er mest avgjørende for hvor effektivt medikamenter forebygger kardiovaskulære hendelser

signifikant reduksjon). Tall fra CAPP-studien er presentert i tabell 1, sammen med resultater fra andre studier (11–14). Det primære endepunktet (fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt, slag og annen kardiovaskulær død) opptrådte like hyppig i de to gruppene (tab 1). Hos hypertonicere med diabetes mellitus (15) ved inklusjonen var det primære endepunktet statistisk signifikant lavere hos de kaptoprilbehandlede (RR = 0,59). Dette er vist i tabell 2, som også inneholder resultater fra studier som omtales nedenfor (11, 13, 15–17). Denne reduserte risikoen ble imidlertid bare funnet hos menn.

I STOP 2-studien (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) fikk 4 418 hypertonicere (70–84 år) som basisbehandling enten ACE-hemmere (enalapril/lisinopril) eller konvensjonell behandling (hydroklortiazid 25 mg/dag + amilorid eller β -blokkere (atenolol/metoprolol/pindolol)) (12). Etter seks år var hyppigheten av nyoppstått diabetes og det primære endepunktet (kardiovaskulær død) samt blodtryksreduksjonen lik i de to gruppene (tab 1). Hos pasienter med diabetes ved inklusjonen var effekten på det primære endepunktet av de to behandlingsregimene identisk (tab 2) (16). STOP-2-studien konkluderte med at konvensjonell behandling hos hypertensive diabetikere syntes å være like effektiv som behandling med ACE-hemmere (16).

I ALLHAT-studien (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) var basisbehandlingen et diuretikum (klortalidon 12,5 til 25 mg/dag) eller lisinopril (13). 24 309 inkluderte pasienter ≥ 55 år ble fulgt i 4,9 år. Etter rundt fem år hadde færre i lisinoprilgruppen utviklet diabetes (fastende blodsukker $> 7,0$ mmol/l) (tab 1). I forhold til lisinopril økte klortalidon blodglukosenivået med 0,3 mmol/l. Det primære endepunktet (fatal koronarsykdom eller ikke-fatalt hjerteinfarkt) forekom like hyppig i de to gruppene og både for pasientene som helhet og i en subgruppe med diabetes (tab 1, tab 2). Slag og kombinert kardiovaskulær sykdom (sekundære endepunkter) forekom hyppigst i lisinoprilgruppen, relativ risiko var 1,15 og 1,10 (statistisk signifikante økninger). I hele observasjonstiden var systolisk blodtrykk noe lavere i klortalidongruppen. Forfatterne konkluderte med at resultatene indikerte at tiazidtypediuretika burde betraktes som førstevalg ved behandling av hypertensive diabetikere. Metodologiske sider ved ALLHAT-studien er blitt kritisert (18).

LIFE-studien (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) inkluderte 9 193 hypertonicere (55–80 år) med venstre ventrikkel-hypertrofi (14). Basisbehandling i 4,8 år var atenolol eller AII-reseptorblokkeren losartan. Relativ risiko for nyoppstått diabetes var 0,75 og for det primære endepunktet (død, hjerteinfarkt eller slag) 0,87, losartan mot atenolol (statistisk signifikante reduksjoner) (tab 1). Hos pasienter med etablert diabetes var relativ

Tabell 1 Antihypertensiv behandling med ACE-hemmere/All-reseptorblokkere (nyere behandling) sammenliknet med diuretika/ β -blokkere (konvensjonell behandling) – utvikling av diabetes/hyperglykemi og effekt på det primære endepunktet¹

Studieakronym	Referanse	Ny behandling	Konvensjonell behandling	RR (95 % KI) for utvikling av diabetes, nyere mot konvensjonell behandling	Primært endepunkt ¹ , RR (95 % KI), nyere mot konvensjonell behandling
		Antall	Antall		
CAPP	11	5 492	5 493	0,86 [0,74–0,99]	1,05 [0,90–1,22]
STOP-2	12	2 205	2 213	0,96 [0,72–1,27]	1,01 [0,84–1,22]
ALLHAT	13	9 054	15 255	8,1 % mot 11,6 % ²	0,99 [0,91–1,08]
LIFE	14	4 605	4 588	0,75 [0,63–0,88]	0,87 [0,77–0,98]

¹ Primært endepunkt varierte fra studie til studie, men inkluderte oftest koronare og kardiovaskulære hendelser samt slag
² P < 0,001

Tabell 2 Antihypertensiv behandling med ACE-hemmere/All-reseptorblokkere (nyere behandling) sammenliknet med diuretika/ β -blokkere (konvensjonell behandling) – effekt på det primære endepunktet hos pasienter med diabetes ved behandlingstart

Studieakronym	Referanse	Ny behandling	Konvensjonell behandling	Primært endepunkt, RR (95 % KI), nyere mot konvensjonell behandling
		Antall (%)	Antall (%)	
CAPP	11, 15	309 (5,6)	263 (4,8)	0,59 [0,38–0,91]
STOP-2	16	235 (10,6)	253 (11,4)	0,91 [0,59–1,40]
ALLHAT	13	3 212 (35,5)	5 528 (36,2)	1,00 [0,87–1,14]
LIFE	17	586 (12,7)	609 (13,3)	0,76 [0,58–0,98]

risiko for det primære endepunktet 0,76, losartan mot atenolol (statistisk signifikant reduksjon) (tab 2) (17). Blodtryksreduksjonen var identisk i de to gruppene.

Konvensjonell behandling mot behandling med kalsiumblokkere. I INSIGHT-studien (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) fikk 6 321 hypertensive pasienter (55–80 år) i fire år som basisbehandling enten nifedipin GITS eller hydroklortiazid 25–50 mg/dag + amilorid (19). Hyppigheten av nyoppstått diabetes/hyperglykemi var statistisk signifikant høyere i diuretikumgruppen (19), som vist i tabell 3, der også resultater fra andre studier omtales (12, 13, 19–21). Det primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjertesvikt eller slag) var identisk i de to gruppene (tab 3). Hos diabetikere (type 1 eller type 2) var hyppigheten av det primære endepunktet den samme i de to behandlingsgruppene. Dette er vist i tabell 4 (13, 16, 19, 20). Blodtryksreduksjonen var lik i de to gruppene.

I NORDIL-studien (the Nordic Diltiazem study) fikk 10 881 pasienter (50–74 år) som basisbehandling diltiazem eller enten et tiaziddiuretikum eller en β -blokker, eventuelt en kombinasjon av de to sistnevnte medikamentene (20). Utvikling av diabetes etter fem år var lik i de to gruppene, det samme var hyppigheten av det primære endepunktet (fatalt og ikke-fatalt slag, hjerteinfarkt og

annen kardiovaskulær død) (tab 3). Hos pasienter med diabetes ved inklusjonen forekom det primære endepunktet like hyppig i de to gruppene (tab 4). Reduksjonen i systolisk blodtrykk var noe større i gruppen som fikk konvensjonell behandling.

I STOP-2-studien var hyppigheten av nyoppstått diabetes identisk i gruppene som enten fikk basisbehandling med en kalsiumblokker (felodipin/isradipin) eller behandling med tiazider + amilorid/ β -blokkere (4 409 pasienter) (tab 3) (12). Blodtryksreduksjonen var identisk, og både i gruppen totalt og for diabetikerne var hyppigheten av det primære endepunktet lik (tab 3, tab 4) (12, 16).

I ALLHAT-studien var det statistisk signifikant færre i amlodipingruppen enn i klortalidongruppen som utviklet diabetes (tab 3) (13). Hyppigheten av det primære endepunktet i hele gruppen og hos subgruppen med diabetikere var lik (tab 3, tab 4), det samme var tilfellet for slag og kombinert kardiovaskulær sykdom (sekundære endepunkter). Relativ risiko for hjertesvikt i amlodipingruppen var hos ikke-diabetikere og diabetikere 1,33 og 1,42 (statistisk signifikante økninger). Reduksjonen i systolisk blodtrykk var noe større i klortalidongruppen.

I ASCOT-BPLA-studien (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pres-

sure Lowering Arm) ble 19 257 pasienter (40–79 år) behandlet med amlodipin med mulig tilleggshandling med ACE-hemmere perindopril eller med atenolol med mulig tilleggshandling med bendroflumetiazid (21). Etter 5,5 år var hyppigheten av nyoppstått diabetes 30 % lavere ved amlodipin- enn ved atenololbasert behandling (tab 3). Ujustert relativ risiko for det primære endepunktet (ikke-fatalt hjerteinfarkt og fatal koronar hjertesykdom) var 0,90 (ikke statistisk signifikant) for amlodipinbasert behandling (tab 3). For andre kardiovaskulære endepunkter og for totaldødelighet var det statistisk signifikante forskjeller i favør av amlodipinbasert behandling. Etter justering for biokjemiske og kliniske variabler var det ikke lenger statistisk signifikante forskjeller når det gjaldt de ovennevnte kardiovaskulære endepunkter (22). I en redaksjonell kommentar ble det hevdet at forskjellen i reduksjon av systolisk blodtrykk på 2,7 mm Hg alene kunne forklare den gunstigere kardiovaskulære effekten av amlodipin med/uten perindopril (23).

Diskusjon

Kliniske studier har vist at diuretika og β-blokkere påvirker glukosemetabolismen mer enn ACE-hemmere/AII-reseptorblokkere/kalsiumblokkere og kan øke forekoms-

ten av diabetes (11, 13, 14, 19, 21). Likevel kom gamle og nye antihypertensiver gjennomgående likt ut i fem av seks forsøk når det gjaldt kardiovaskulære hendelser (11, 13, 19, 21).

Disse studiene inkluderte et betydelig antall diabetikere – fra vel 5 % til 35 %. For diabetespasientene var det i to av fire studier lik effekt på det primære endepunktet for konvensjonelle antihypertensiver og ACE-hemmere/AII-reseptorblokkere (13, 16), mens det i de øvrige to var resultater i favør av de sistnevnte medikamenter (15, 17). For diabetespasientene kom de konvensjonelle antihypertensivene og kalsiumblokkerne likt ut i alle de fire studiene (13, 16, 19, 20).

En australsk studie er blitt tatt til inntekt for at ACE-hemmere (for det meste enalapril) er bedre enn diuretika (for det meste hydroklortiazid) for eldre hypertenikere (18, 24). Imidlertid må man være varsom med generalisering på basis av denne studien – fordi det var bare hos menn det var færre kardiovaskulære hendelser, ikke hos kvinner, og fordi slaghypertensiviteten var høyest hos dem som brukte ACE-hemmer.

Tiazidene er de siste par tiårene blitt møtt med skepsis, og man har satt spørsmålsteget ved bruk av disse medikamentene hos pasienter med forstyrrelser i glukosemetabolismen. Ikke desto mindre er tiazidene i den-

ne perioden i uttalt grad blitt testet i kontrollerte kliniske forsøk. Det har vært rekruttert en betydelig andel pasienter med diabetes, og trolig et enda høyere antall personer med metabolsk syndrom. Det høye gjennomsnittnivået for kroppsmasseindeks (BMI) – 28–30 kg/m² – i de refererte studiene (11–17, 20, 21) understøtter denne antakelsen. Ut fra pasientsammensetningen kunne man forvente at de konvensjonelle antihypertensivene ville komme dårlig ut, resultatmessig har det motsatte vært tilfellet. I UKPDS-studien, der man kun inkluderte diabetespasienter, ble disse behandlet med enten β-blokkeren atenolol eller ACE-hemmeren kaptopril (25). Medikamentene forebygde makrovaskulære komplikasjoner like effektivt.

Hvordan kan de gunstige resultatene av de konvensjonelle antihypertensivene forklares? Virkningen på glukosemetabolismen kan ha blitt misforstått. Økningen av blodglukosenivået var ikke stor med de dosene som i dag anbefales for behandling av hypertensjon, verken i forhold til placebo eller i forhold til andre antihypertensiver (0,2 til 0,4 mmol/l) (13, 22, 26, 27). Eksempelvis økte blodglukosenivået i ASCOT-BPLA-studien hos amlodipin-/perindoprilbehandlede fra 6,24 mmol/l til 6,39 mmol/l og hos atenolol-/bendroflumetiazidbehandlede fra 6,24 mmol/l til 6,59 mmol/l, en forskjell på 0,2 mmol/l (22). Graden av glukoseøkning må også holdes opp mot hvordan diagnosen diabetes stilles. Gjennomgående er det i de kliniske studiene ufullstendig rapportert hva som er grunnlaget for å sette diagnosen «nyoppstått diabetes». Kravet om to fastende blodglukoseverdier over grenseverdien synes sjelden å være oppfylt.

En dikotomisering av pasientene er heller ikke alltid hensiktsmessig når risiko skal vurderes. Risikoen for kardiovaskulære hendelser øker gradvis med økende glukosenivå i befolkningen – ikke bare hos pasienter med diabetes, men også hos individer med glukosenivå innen normalområdet (28, 29). Blodsukkerverdiene i en befolkning må ses som et kontinuum, og grensene for diagnosen diabetes type 2 er i noen grad vilkårlig fastsatt, hvilket også illustreres av at terskelen for å stille diagnosen er senket fra fastende blod-sukker ≥ 7,8 mmol/l til ≥ 7,0 mmol/l (30).

En medikamentell økning av blodglukosenivået med i gjennomsnitt et par tideler mmol/l i kliniske studier vil føre til at innen store grupper vil noen flere pasienter oppfylle diabeteskriteriene. Dersom resonnementene fra populasjonsstudier anvendes, skulle dette innebære en liten økning i kardiovaskulær risiko for gruppene med lett økning av glukosenivået. Slike slutninger kan ikke uten videre trekkes. Det kan stilles spørsmål ved om medikamentinduserte lette endringer i fastende blodglukose medfører risikoendring på linje med det man ser ved livsstilsbetinget eller aritært endret glukosemetabolisme. Resultatene av de omtalte

Tabell 3 Antihypertensiv behandling med kalsiumblokkere (nyere behandling) sammenliknet med diuretika/β-blokkere (konvensjonell behandling) – utvikling av diabetes/hyperglykoni og effekt på det primære endepunktet

Studieakronym	Referanse	Ny behand-	Konven-	RR [95 % KI] for utvikling av diabetes (a)/hyperglykemi (b) nyere mot konvensjonell behandling	Primært endepunkt, RR [95 % KI], nyere mot konvensjonell behandling
		ling	sjonell behandling		
		Antall	Antall		
INSIGHT	19	3 157	3 164	3,0 % mot 4,3 % (a) ¹ 5,6 % mot 7,7 % (b) ²	1,11 (0,90–1,36)
NORDIL	20	5 410	5 471	0,87 (0,73–1,04)	1,00 (0,87–1,15)
STOP-2	12	2 196	2 213	0,97 (0,79–1,29)	0,97 (0,86–1,17)
ALLHAT	13	9 048	15 255	9,8 % mot 11,6 % ³	0,98 (0,90–1,07)
ASCOT-BPLA	21	9 639	9 618	0,70 (0,63–0,78)	0,90 (0,79–1,02)

¹ P = 0,01, ² p = 0,001, ³ p = 0,04

Tabell 4 Antihypertensiv behandling med kalsiumblokkere (nyere behandling) sammenliknet med diuretika/β-blokkere (konvensjonell behandling) – effekt på det primære endepunktet hos pasienter med diabetes ved behandlingstart

Studieakronym	Referanse	Ny behandling	Konvensjonell behandling	Primært endepunkt, RR [95 % KI], nyere mot konvensjonell behandling
		Antall (%)	Antall (%)	
INSIGHT	19	649 (20,6)	653 (20,8)	0,99
NORDIL	20	351 (6,5)	376 (6,9)	1,01 (0,66–1,53)
STOP-2	16	231 (10,5)	253 (11,4)	0,78 (0,50–1,23)
ALLHAT	13	3 323 (36,7)	5 528 (36,2)	0,99 (0,87–1,13)

kliniske forsøkene gjør det berettiget at spørsmålet reises. Vi mangler kunnskap på dette feltet, men i en langtidsstudie over 14 år var det hos pasienter med diabetes assosiert med klortalidon ikke noen signifikant økning av kardiovaskulære hendelser, og disse pasientene hadde bedre prognose enn dem med preeksisterende diabetes (31).

Ved doseøkning med diuretika er effekten på blodsukkernivået og andre metabolske variabler bratt, men den er temmelig flat når det gjelder antihypertensive effekter (32, 33). Derfor er de tiaziddoser som benyttes i dag, langt lavere enn dem som ble brukt noen tiår tilbake.

Atenolol, som overveiende har vært brukt i de refererte β -blokkerstudiene, er sannsynligvis ikke noe ideelt komparatormedikament. Andre β -blokkere – propranolol og metoprolol – har i mindre grad vært testet i blodtryksstudier, men tendensen er at de har kommet bedre ut enn atenolol (7, 34, 35). Dette må has in mente når studiene vurderes.

En gjennomgående konklusjon fra flere studier er at det er blodtryksreduksjonen per se som er det viktigste (12, 25, 36–41). Dette er også budskapet fra Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (42, 43). Hva angår diabetespasienter, er gruppens konklusjon at det ikke er bevis for at en spesiell klasse antihypertensive er bedre enn andre i forebygging av makrovaskulære komplikasjoner. Alle medikamentene kan være aktuelle som førstelinjebehandling (42, 44).

Disse synspunktene er også grunnlaget for de kliniske retningslinjene som er utført i de senere år (39, 40), men med angivelse at de ulike medikamentklassene kan antas å ha spesielle fortrinn der det har oppstått komplikasjoner eller der det foreligger spesifikke typer komorbiditet (40). Når det gjelder diabetikere, er det enighet om at blodtrykket skal reduseres til < 130/80 mm Hg (29, 39, 40, 45).

Nye tilnærminger og nye medikamentkombinasjoner er blitt brukt i nylig publiserte studier. ADVANCE-studien inkluderte pasienter med diabetes, uavhengig av blodtryksnivå, til behandling med kombinasjonen indapamid (et tiazidliknende diuretikum, ikke registrert i Norge) og perindopril (ACE-hemmer) eller til placebo (46). Risikoen for kardiovaskulære hendelser og død ble signifikant redusert i behandlingsgruppen. I HYVET-studien (Hypertension in the Very Elderly Trial) ble hypertensjonspasienter over 80 år behandlet med indapamid, om nødvendig med tillegg av perindopril, eller placebo, og det var redusert antall kardiovaskulære hendelser i behandlingsgruppen (47). I ACCOMPLISH-studien ble en fast kombinasjon av benazepril (ACE-hemmer) og amlodipin sammenliknet med benazepril og hydroklortiazid – med signifikant bedre resultat for førstnevnte kombinasjon i behandling av hypertensive pasienter (48).

Samlet sett viser disse studiene blant annet at diuretika, i første rekke indapamid, fortsatt er medikamenter som testes ut i forskningsfronten.

Med tilgang på nye medikamentgrupper ville man kanskje ha ventet at tiazider og β -blokkere ville blitt mindre brukt. Dette er ikke tilfellet, og i Norge er særlig tiazider i økende grad blitt anvendt i blodtryksbehandlingen, som enkeltmedikament og i kombinasjon (49). Økningen startet flere år før tiazidvedtaket i 2004, der myndighetene anbefalte tiazider som førstevalg ved hypertensjon. Fordelen med kombinasjon av flere medikamenter er i økende grad erkjent (50). Faktisk inngår kombinasjonen med tiazider i nær halvparten av tilfellene hvor AII-reseptorblokkere brukes i Norge (49).

Store kliniske forsøk har vist at tiazider og β -blokkere forsvarer plassen som viktige antihypertensive. Forståelse og oppfatning av de metabolske effektene er blitt mer nyansert. Medikamentene gir små endringer i blodglukosenivået. De siste årenes kraftige økning i bruken av tiazider, både som enkeltmedikament og i kombinasjon med ACE-hemmere/AII-reseptorblokkere, tyder på at leger finner at dette er velegnede medikamenter i blodtryksbehandlingen.

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia/Pfizer, SolvayPharma og Leo Pharma, Åsmund Reikvam fått honorar for foredrag, møtledelse og rådgiving og/eller reisestøtte fra Astra-Zeneca, MSD, Novartis og NycomedPharma.

Litteratur

- 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.
- Lindholm LH, Samuelsson O. Clinical relevance of glucose metabolism disturbances induced by antihypertensive drugs. *Eur Heart J* 2004; 6 (suppl H): H31–5.
- Os I. Tiazider i hypertensjonsbehandling – venn eller fiende? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2551–2.
- Nguyen KN. Er tiazider diabetogene? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2587–9.
- Brørs O. Gir tiaziddiuretika diabetes? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1720–2.
- Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1065–70.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–9.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1167–9.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–4.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al, for the Captopril Prevention Project [CAPPP] study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project [CAPPP] randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.

- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al, for the STOP-Hypertension-2 Study Group. 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.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ β -blocker-based treatment regimen. A subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–6.
- Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al, for the STOP Hypertension-2 Study Group. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–5.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
- Omvik P, Lund-Johansen P. Hvorfor ikke alltid diuretika? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1419–20.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al, for the NORDIL Study Group. 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.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al, for the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–13.
- Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005; 266: 869–71.
- Wing LMH, Reid CM, 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.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Glucose intolerance during diuretic therapy in elderly hypertensive patients: a second report from the European Working Party on high blood pressure in the elderly (EWPHE). *Postgrad Med J* 1986; 62: 919–24.
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, for the SHEP Cooperative Research Group. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on blood glucose, lipid, uric acid, and

>>>

- potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program. Arch Intern Med 1998; 158: 741–51.
28. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S et al. Association of haemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 41: 413–20.
 29. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22: 233–40.
 30. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160–7.
 31. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al, for the SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol 2005; 95: 29–35.
 32. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300: 975–8.
 33. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Diabetes, impaired glucose tolerance and insulin resistance with diuretics. Eur Heart J 1992; 13 (suppl G): G68–71.
 34. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684–9.
 35. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
 36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
 37. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 366: 2026–33.
 38. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002; 61: 1086–97.
 39. Rydén, L, Strandl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88–136.
 40. Mancia G, Backer G de, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 27: 1105–87.
 41. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med 2003; 138: 593–602.
 42. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1420–9.
 43. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–3.
 44. Tran K, Ho C, Noorani HZ et al. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation. CADTH 2007; 95: 1–55.
 45. Practice Guidelines Writing Committee, ESH/ESC Hypertension Guidelines committee. Practice Guidelines for Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. J Hypertens 2003; 21: 1779–86.
 46. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–40.
 47. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
 48. 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.
 49. Legemiddelforbruket i Norge 2003–2007. Legemiddelstatistikk 2008. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2008.
 50. Os I, Toft I. Tiazider i blodtrykksbehandlingen. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2100–1.

Manuskriptet ble mottatt 21.10. 2008 og godkjent 30.4. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.