

Gynnsam biverkningsprofil för lågdosdiuretika

? Diuretika har fått förnyad aktualitet genom t ex ALLHAT-studien. Har lågdosdiuretika färre biverkningar, och beror det i så fall på låg dos, mindre diuretisk effekt eller en skillnad beträffande verkningsmekanismerna?

Impotens anges ofta som en biverkan till diuretika, men är det en dokumenterad effekt av läkemedlen eller beror det på hypertonisjukdomen i sig?

Förhöjd halt i serum av glukos, urinsyra och blodfetter anges också. Är det en sekundär effekt till minskad extracellulärvolym och mer koncentrerat serum?

SVAR: EVA WIKSTRÖM JONSSON/SIGURD VITOLS

Karoline (Solna), december 2003
Drugline nr: 20975

Tiaziddiuretika, som är det rekommenderade förstahandsvalet vid behandling av hypertoni [1], ökar utsöndringen av natrium i njurarna. Vid behandling av högt blodtryck leder detta till en övergående minskning av blodvolymen och natriumhalten i olika celler, inklusive blodkärlens glatta muskelceller. Den minskade natriumhalten i kärlväggens celler förklarar sannolikt det sänkta kärlmotståndet och kärlens minskade retraherbarhet. Den blodtryckssänkande effekten av tiazidliknande diuretika förtjer en flack dos-responskurva, vilket leder till att huvuddelen av den blod-

tryckssänkande effekten uppnås redan med låg dos. Höjning av dosen medför ökad risk för biverkningar utan uttalad blodtryckssänkning, varför läkemedel med annan verkningsmekanism läggs till om inte behandlingsmålen uppnås med tiaziddiuretika i låg dos. Elektrolytrubbningar sammanhänger med den farmakologiska effekten.

Urinsyraansamling kan orsakas av de flesta diuretika, och beror dels på ökad återabsorption av urinsyra i proximala tubuli som en konsekvens av hypovolemi, dels på att diuretika konkurrerar med urinsyra om utsöndringsmekanismerna. Urinsyraansamling är en dosberoende biverkan av diuretika. Endast 3–5 procent av patienterna i de äldre kliniska prövningarna utvecklade klinisk gikt [2], och risken kan förväntas vara lägre med modern dosering.

Beträffande den minskade glukostoleransen tros effekten ha ett linjärt samband med dosen av tiaziddiuretika. Mekanismen är ofullständigt känd, men hypokalemi kan bidra genom att hämma insulinsekretion [2].

Vad gäller blodfetter, så har tiaziddiuretika beskrivits öka LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, totalt kolesterol och triglycerider. Effekterna är dosberoende, och vid låg dos diuretika nås en god effekt på blodtrycket utan större lipidpåverkan. I studier med minst ett års duration har inga uttalade lipidförändringar noterats [2].

Tiazider kan påverka sexuell funktion negativt hos vissa patienter. Mekanismen bakom den effekten är okänd. I Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) rapporterade 17,3 procent av de klortalidonbehandlade manliga deltagarna erektil dysfunktion, jämfört med 16,5 procent av männen i placebogruppen [3]. Behandlingen med klortalidon var förenad med signifikant bättre livskvalitet än placebo-behandling. TAIM-studien visade att erektila problem vid behandling med klortalidon kunde minskas med viktreduktion [4].

I en metaanalys var både subjektiva och metabola biverkningar av tiaziddiure-

tika dosberoende, och båda typerna av biverkningar var få vid låg dosering [5]. Den placebojusterade risken för att avbryta behandling på grund av biverkningar vid den lägsta normaldosering som återfunnits i olika farmakopéer var 0,1 procent för tiaziddiuretika och ACE-hämmare, att jämföra med 0,8 procent för betablockerare.

Sammanfattningsvis kan sägas att modern hypertoni-behandling med diuretika tycks vara behäftat med färre biverkningar, sannolikt på grund av den låga doseringen. Behandling med lågdosdiuretika är förenat med ökad livskvalitet och låg frekvens behandlingsavbrott.

REFERENSER

1. Kloka Listan 2004, www.janusinfo.se
2. Meyler's Side effects of Drugs, 14th ed, eds. Dukes MNG, Aronson JK. Amsterdam: ElsevierScience BV2000.
3. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Group. JAMA 1993;270:713-24.
4. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, Davis B, Langford H. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. Am J Hypertens 1992;5:37-44.
5. 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.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu