

Þíasíð aftur fyrsta lyfið við háþrýstingi

Nýlegar niðurstöður ALLHAT rannsóknarinnar á meðferð við háþrýstingi sýna að þvagrásilyf í flokki þíasíða er góður valkostur og jafnvel betri en ACE hemlar og kalsíumgangalokar. Að auki eru þíasíð mun ódýrari en hin lyfin. Endurmat á háþrýstingsmeðferð gefur tilefni til að skoða fjárhagslega ábyrgð lækna við ávísanir á lyf og áhrif lyfjafyrirtækja á ávísavenjur þeirra.

Eftir að niðurstöður ALLHAT rannsóknarinnar birtust í desember 2002 (1) hafa fræðimenn endurskoðað fyrri ráðleggingar varðandi háþrýstingsmeðferð. ALLHAT rannsóknin er með umfangsmestu rannsóknunum sem gerðar hafa verið á þessu sviði. Styrkur hennar felst meðal annars í því að rannsóknarhópurinn er margbreytilegur að aldri, kyni, kynstofni og ýmsum heilsufarsvandamálum en ekki einlitt úrval einsog oft er í slíkum rannsóknunum. Niðurstöðurnar varðandi árangur þíasíðmeðferðarinnar reyndist eins í öllum undirhópum, flokkuðum eftir kynstofnum, kyni og aldurshópum. Hópurinn og allar aðstæður líkjast því þýði sem er að jafnaði í umsjá heilsugæslunnar.

Allflestir erlendir fræðimenn komast að þeirri niðurstöðu að trúverðugleiki og vísindalegt gildi ALLHAT rannsóknarinnar séu veruleg og að þvagrásilyf í flokki þíasíða séu fyrsta val við meðferð á háþrýstingi (2-6). Túlkun Karls Andersen á rannsókninni í leiðara Læknablaðsins í mars síðastliðnum (7) var hins vegar nokkuð á skjön við umsagnir erlendra fræðimanna.

Í febrúar á þessu ári birtust niðurstöður frá Ástralíu á samanburði ACE hemla og þíasíða við meðferð á háþrýstingi hjá 6083 eldri einstaklingum í umsjá 1594 heimilislækna/heilsugæslustöðva (8). Niðurstöðurnar sýndu að árangur af báðum lyfjategundum var ágætur. Útkoman var heldur betri fyrir ACE hemlana hjá körlum, en munurinn var á mörkum marktækni varðandi bæði kynin saman. Þessar niðurstöður leiddu aftur til umræðu um það hvaða lyfjameðferð væri sú besta samanber leiðara í New England Journal of Medicine (9).

Val á milli lyfja

Rýnihópurinn „The Therapeutics Initiatives“ (10) hefur nú sent frá sér fræðilega samantekt á ofanefndum tveimur rannsóknunum auk annarra slembiúrtaksrannsókna þar sem þíasíð eru borin saman við

ACE hemla og kalsíumgangaloka. Meginniðurstöður rýnihópsins voru eftirfarandi:

- Árangur fyrstu meðferðar með þíasíðum, kalsíumgangaloka eða ACE hemlum er í öllum meginatriðum svipaður varðandi áhrif á lækun heildardánartíðni, dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og lokastig nýrna-sjúkdóma.
- Þíasíð og ACE hemlar virka betur á hjartabilun en kalsíumgangalokar.
- Þíasíð lækka blóðþrýsting jafn vel eða betur og þolast betur borið saman við ACE hemla.
- Þíasíð hafa áhrif á efnaskipti sem hingað til hafa verið talin varhugaverð en breyta engu um klínískt heilbrigðisástand sjúklinganna.
- Kostnaður er umtalsvert minni með þíasíðum borið saman við betahemla, ACE hemla og kalsíumgangaloka (sjá töflu).
- Þíasíð passa nær öllum sjúklingum með háþrýsting. Undantekningartilfellin eru þeir sem fá endurtekna þvagsýrugigt sem tengist þíasíðum og tilvik þar sem hægt er að meðhöndla tvennt í einu með einu lyfi, svo sem hjartaöng og háþrýsting með betahemlum.

Tafla. Kostnaðargreining á háþrýstingsmeðferð fyrir einn einstakling í 10 ár¹.

Lyf	Bandaríkjadalir	Íslenskar krónur
Chlorthalidone 25 mg	37	2.646
Lisinopril 40 mg	7139	510.510
Amlodipine 10 mg	7420	530.604

¹ Hæsti skammtur fyrsta lyfs í ALLHAT rannsókninni var notaður við þessa útreikninga (10).

Eitt eða fleiri blóðþrýstingslyf

Í maíhefti JAMA 2003 eru birtar nýjustu leiðbeiningar frá Bandaríkjunum um meðferð háþrýstings (11). Þar er mælt með þíasíðum sem fyrsta lyfi við háþrýstingi. Bent er á að oft þurfi samt samsetta meðferð fleiri háþrýstingslyfja. Í ALLHAT rannsókninni náðist góður blóðþrýstingslækkandi árangur hjá 55% þátttakenda með aðeins einu háþrýstingslyfi og í 65% tilvika í áströlsku rannsókninni. Líklegt er samþæfing hlutföll geti náðst hér á landi, það er að í um eða yfir 50% tilvika sé hægt að ná viðunandi árangri með þíasíðum einum saman.



Jóhann Ág. Sigurðsson



Sigurður Helgason

Jóhann er prófessor í heimilislæknisfræði við HÍ með aðsetur í Heilsugæslustöðinni Sólvangi.

Sigurður er ritstjóri klínískra leiðbeininga hjá Landlæknisembættinu og kennir heimilislæknisfræði við HÍ.

Kostnaður og söguleg þróun

Eggert Sigfússon bendir í nýlegri grein á að hér á landi hefði verið hægt að spara fimm milljarða króna ef lækna hefðu notað þíasíð í stað nýrri lyfja við blóðþrýstingi sem eru margfalt dýrari (12). Þótt fræðilega sé ólíklegt að hægt hefði verið að ná því marki er vissulega ástæða til að taka undir hugleiðingar Eggerts og reyna að læra eitthvað af sögulegri þróun þessara mála.

Í bandarískum leiðbeiningum um meðferð á háþrýstingi var þegar árið 1973 mælt með að nota þíasíð sem fyrsta lyf í slíkri meðferð (JNC-III) (3). Um 10 árum síðar var betahemlum bætt á lista klínískra leiðbeininga sem fyrsta valkosti. Árið 1988 bættu Bandaríkjamenn ACE hemlum og kalsíumgangalokum við sem mögulega fyrsta lyfi (JNC-IV) enda þótt sannanir skorti fyrir ágæti þeirra. Þar með voru fjögur lyf orðin jafngild sem fyrsta val. Leiðbeiningar frá Bandaríkjunum hafa að sjálfsögðu mikil áhrif víða um heim. Síðustu tvo áratugi hafa vinsældir ACE hemla og kalsíumgangaloka aukist gríðarlega þótt þau séu margfalt dýrari en þíasíðin eins og getið er hér að ofan. Þessi árangursríka markaðssetning ACE hemla og kalsíumgangaloka byggði á tiltrú og væntingum um að þessi lyf hefðu minni aukaverkanir og veittu betri vörn gegn hjarta- og æðasjúkdómum en eldri lyf. Það sem einkum var sett út á notkun þvagræsilyfja var að þau leiddu til mikils kalíumtaps og ýmissa aukaverkana, svo sem getuleysis hjá körlum og höfuðverkir. Skýringar á þessu mátti rekja til þess að þíasíðin voru í upphafi (á árunum 1960-1980) notuð í alltof stórum skömmtum. Rannsóknir sem birtust um og eftir 1980 sýndu að þíasíð, svo sem hýdróklórþíasíð í skömmtunum 12,5 til 25 mg á dag, höfðu sambærileg blóðþrýstingslækkandi áhrif og hærri skammtar, en mun minni aukaverkanir á efna-skripti og geðhrif en sömu lyf í stærri skömmtum (13). Þessar upplýsingar nægðu samt ekki til að endur-vefja traust manna á þíasíðum, hver svo sem ástæðan kann að hafa verið.

Lokaorð

Fjármunum til heilbrigðismála eru takmörk sett og því hagur allra að þeir nýtist sem best. Það er því mikil fagnaðarefni að besta lyfið við meðferð á háþrýstingi sé jafnframt það ódýrasta.

Það sem vekur mesta athygli í umræðunni um meðferð háþrýstings er sú staðreynd að lækna stéttin hefur litla fjárhagslega ábyrgð þegar kemur að ávísunum á lyf. Síðustu tvo áratugi hafa lækna getað valið um fjóra góða lyfjaflokka til að meðhöndla há-

þrýsting. Verð virðist ekki hafa skipt miklu máli, heldur fyrst og fremst það hvort eitt lyf sé aðeins betra en annað. Ekki hefur verið tekið tillit til þess að slíkur ávinningur hefur lítið klínískt vægi þar eð hann er vart mælanlegur nema í mjög umfangsmiklum rannsóknum. Hér hlýtur upplýsingum til lækna að vera ábótavant og kynning á rannsóknarniðurstöðum ekki eins hlutlaus og æskilegt væri.

Í öðru lagi hefur umræðan um áhrif lyfjafyrirtækja á ávísanavenjur lækna og áhrif þeirra á skoðana-myndandi leiðtoga fengið byr undir báða vængi. Í BMJ 31. maí síðastliðinn er þetta aðalþema blaðsins. Þar er meðal annars bent á að „food, flattery and friendship“ séu áhrifamikil vopn iðnaðarins til að ná takmarki sínu (14). Á forsíðu blaðsins sér listamaðurinn lækna stéttina fyrir sér sem svín hámandi í sig góðgæti lyfjakynnisins. Þetta virðist við fyrstu sýn vera mikil móðgun við lækna stéttina, en kannski eru ástæðurnar ærnar og ádeilan tilvalið tækifæri fyrir stéttina til að skoða sinn gang.

Heimildir

1. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
2. Appel LJ. The verdict from ALLHAT-thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288: 3039-42.
3. Hernborg A, Hákansson J, Werkö L, Berglund G. Tiaziderna återupprepade – dags att ändra förskrivningsmönster. *Läkartidningen* 2003; 100: 408-10.
4. Lindblad U, Melander A. Tiaziddiuretika medicinskt och ekonomiskt överlägsna. *Läkartidningen* 2003; 100:413-4.
5. Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages. *J Hypertens* 2003; 21: 225-8.
6. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21: 233-4.
7. Andersen K. ALLHAT rannsóknin: Á að setja alla blóðþrýstingsmeðferð undir sama hatt? (*ritstjórnargrein*). *Læknablaðið* 2003; 89: 183-4.
8. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, 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.
9. Frohlich ED. Treating hypertension – What are we to believe? *N Engl J Med* 2003; 348: 639-41.
10. The Therapeutics Initiatives, The answer: thiazides first-line for hypertension. *Therapeutics Letter*, 2003; 47 (January-March). www.ti.ubc.ca/pages/letter47.htm (júni 2003)
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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.
12. Sigfússon E. Sparnaðarmöguleikar í flokki blóðþrýstingslyfja. *Læknablaðið* 2003; 89: 163.
13. Sigurðsson JA, Bengtsson C. Meðferð háþrýstings með þvagræsilyfjum í litlum skömmtum. *Læknablaðið* 1983; 69: 11-4.
14. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: Entanglement. *BMJ* 2003; 326: 1189-92.