

■ **Toimittaneet:** Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

# Diureetit ovat eturivin verenpainelääkkeitä

PERTTI J. NEUVONEN • REIJO TILVIS

**Kohonnut verenpaine on erityiskorvattavaan lääkitykseen oikeuttavista sairauksista potilasmäärältään selvästi suurin, ja potilaiden määrä on kasvanut vuodesta 1990 sadalla tuhannella (kuvio 1). Diureetit kuuluvat koho-  
neen verenpaineen eturivin lääkkeisiin edelleen. Suhteessa niiden osoitet-  
tuun tehoon ja seurannais-  
hyötyihin kyseisiä lääkkei-  
tä käytetään meillä turhan  
vähän. Diureetit ovat  
verenpainelääkkeistä  
hinnaltaan edullisimpia,  
eli niiden käyttöä lisäämäl-  
lä saataisiin hoitovaste  
olennaisesti pienemmällä  
rahalla.**

**T**iatsididiureetteja on käytetty hypertonian hoidossa yli 40 vuoden ajan, eli kauemmin kuin mitään muuta verenpainelääke-ryhmää. Vuosien varrella käyttöön on tullut useita muita, eri mekanismeilla vaikuttavia lääkkeitä. Ne eivät kuitenkaan ole osoittautuneet ennustevaikut-  
tavuudeltaan diureetteja tehokkaam-  
miksi hoidettaessa komplisoitumatonta  
essentiellää hypertoniaa. Eräät aika-  
naan paljonkin huomiota saaneista lää-  
keryhmistä ovat jääneet kokonaan pois  
kliinisestä käytöstä. Mikä on tiatsidien  
asema hypertonian hoidossa 2000-lu-  
vulla?

Tiatsididiureeteista on Suomessa käytössä hydroklooritiatsidi sellaise-  
naan ja yhdistettynä joko kaliumia  
säästävään amiloridiin tai muihin ve-  
renpainelääkkeisiin. Lisäksi käytössä  
ovat trikloorimetriatsidin ja kaliumia  
säästävän triamtereenin yhdistelmäval-  
miste sekä indapamidi.

## DIUREETTIIEN OMINAISUUKSIA

### Farmakodynamiikka

Tiatsidit lisäävät veden lisäksi natriu-  
min, kaliumin, magnesiumin ja klori-  
din erittymistä virtsaan, mutta ne vä-  
hentävät kalsiumin ja uraatin eritty-  
mistä. Solunulkoinen nestemäärä ja  
plasman tilavuus pienenevät aluksi,  
mutta käytettäessä tiatsideja pitkään  
tulevat muut verenpainetta laskevat  
mekanismit tärkeämmiksi. Tiatsidit  
vaikuttavat mm. verisuonten seinämän  
ionipitoisuuksiin ja vähentävät veri-  
suonten reaktiivisuutta vasokonstrik-  
toreille.

Tiatsidien verenpainetta laskeva vai-  
kutuksen keskimäärin yhtä hyvä kuin  
muillakin yleisesti käytetyillä veren-  
painelääkkeillä, mutta diureettien

maksimaalinen antihypertensiivinen  
vaikutus tulee melko hitaasti, noin  
kuukauden kuluessa. Tällöin sydämen  
minuuttitilavuus on yleensä jo nor-  
maalistunut, mutta ääreisvirtausvastus  
jää pienentyneeksi. Diureetit aktivoi-  
vat myös reniini-angiotensiinijärjestel-  
mää. Tämän vuoksi esimerkiksi ACE:n  
estäjän aloitusannos voi aiheuttaa voi-  
makkaan verenpaineen laskun diureet-  
tia käyttävällä potilaalla.

Tiatsidien verenpainetta laskevan  
vaikutuksen annos-vaikutuskuvaaja on  
loiva. Suurilla annoksilla haittavaiku-  
tukset lisääntyvät, ilman että saataisiin  
merkittävää lisävaikutusta verenpai-  
neeseen. Käytetyimmän tiatsidin, hyd-  
roklooritiatsidin suositeltu annos on  
12,5–25 mg/vrk. Yhdistelmävalmisteis-  
sa riittää usein pienempi annos. 50  
mg:n vuorokausiannosta ei yleensä  
kannata ylittää hypertonian hoidossa.

### Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin oraalinen hyöty-  
osuus on noin 70 % ja ruokailusta riip-  
pumaton. Hydroklooritiatsidi erittyy  
muuttumattomana virtsaan, termina-  
alisen puoliintumisajan ollessa 8–12  
tuntia. Amiloridin hyötyosuus on noin  
50 %. Myöskään se ei juuri metaboli-  
du, ja puoliintumisaika on 6–9 tuntia.  
Triamtereeni metaboloituu lähes täysin,  
puoliintumisajan ollessa noin 3–4 tuntia.  
Myös indapamidi metaboloituu run-  
saasti, ja sen puoliintumisaika on  
noin 17 tuntia.

### DIUREETTIIEN HAITTAVAIKUTUKSET

Tiatsidityypiset diureetit voivat ai-  
heuttaa hypokaleemiaa ja hypomag-  
nesemiaa, varsinkin suurina annoksi-

na. Tiatsidit nostavat jonkin verran plasman uraattipitoisuutta, mutta tällä on harvoin kliinistä merkitystä, ellei potilaalla ole kihtiä. Verensokerin nousu on harvinaista, jos käytetään pientä diureettiannosta ja voidaan estää elektrolyyttihäiriöiden synty. Diureettien käyttöön – kuten muidenkin verenpainelääkkeiden käyttöön ja itse hypertoniaan – voi liittyä myös impotenssia. Tiatsidien harvinaisina haittavaikutuksina on kuvattu mm. ihottumia, trombosytopeniaa, muita verenkuvan muutoksia ja haimatulehduksia. Ristiallergia sulfonamidien kanssa on mahdollinen, koska tiatsidit ovat sulfonamidien johdoksia. Diureettien akuutti toksisuus on vähäistä verrattuna esim. beetasalpaajiin ja kalsiumkanavan salpaajiin, jotka aiheuttavat Suomessakin vuosittain jopa kymmeniä akuutteja yliannoskuolemia.

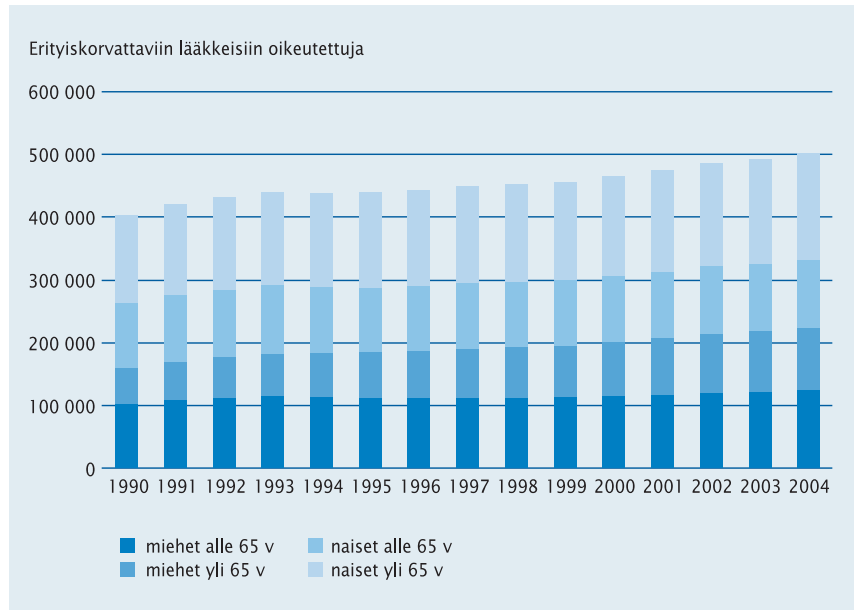
#### TIATSIDIEN TEHO HYPERTONIASSA

Englannissa riippumaton asiantuntijaryhmä on tehnyt meta-analyysit laajoista, riittävät kriteerit täyttäneistä, pitkäkestoisista verenpainelääketutkimuksista. Ryhmän perusteellisen raportin pohjalta National Institute for Clinical Excellence eli NICE on julkaissut suosituksensa elokuussa 2004. Tämä suositus korostaa pieniannoksisen tiatsidin käyttöä komplisoimattoman hypertonian peruslääkkeenä. Asiantuntijaryhmän kokoama aineisto ja suositukset löytyvät NICE:n verkkosivuilta (<http://www.nice.org.uk/pdf/CG018NICEguideline.pdf>).

Seuraavat verenpainelääkkeiden vertailutiedot ja arviot perustuvat suurelta osin kyseiseen meta-analyysiaineistoon, ja seuraavassa mainittujen alkuperäistutkimusten kirjallisuusviitteet löytyvät kyseisestä laajasta asiantuntijaryhmän raportista.

#### ERI VERENPAINELÄÄKKEIDEN VERTAILU LUMEeseen

Diureettien ja eräiden muiden verenpainelääkkeiden edullinen vaikutus hypertoniapotilaiden ennusteeseen on osoitettu pitkäkestoisissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakuuttavasti. Siksi ei ole enää eettisesti hyväksyttävää jättää vertailuryhmää



**Kuvio 1. Verenpainetaudin vuoksi erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeutettuja oli vuoden 2004 lopussa 499 658 potilasta. Hieman yli puolet potilaista oli viime vuoden lopussa 65 vuotta täyttäneitä, ja ikääntyneiden naisten osuus kaikista oli kolmasosa.**

pelkälle lumeelle.

Diureettien (hydroklooritiatsidin, indapamidin tai klooritalidonin) vaikutuksesta hypertoniapotilaiden ennusteeseen on tehty nykyisin suositelluilla annoksilla ainakin 5 laajaa lumekontrolloitua tutkimusta (EWPHE, MRC-O, PATS, SHEP-P, SHEP). Näihin on osallistunut yhteensä yli 15 000 potilasta. Meta-analyysin mukaan diureetit vähensivät lumeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi kokonaiskuolleisuutta, RR 0,91 (95 %:n luottamusväli CI 0,83–1,00), fataalien tai ei-fataalien sydäninfarktien määrää, RR 0,78 (0,67–0,90) ja fataalien tai ei-fataalien aivohalvausten määrää, RR 0,69 (0,60–0,78). Yksittäisissä tutkimuksissa luvut vaihtelivat hieman riippuen mm. sisäänottokriteerien mukaisista potilaiden riskiprofiileista. Myös diureettien siedettävyyden määrä oli diureetteja käytettäessä vähäisempi kuin lumeryhmässä.

Beetasalpaajilla on tehty 5 laajaa, lumekontrolloitua ennustetutkimusta, joissa oli mukana yhteensä yli 25 000 hypertoniapotilasta (MRC-O, STOP-H,

Coope, IPPPSH, MRC). Näiden tutkimusten meta-analyysi osoitti, että beetasalpaajat (atenololi, oksprenololi, propranololi, metoprololi tai pindololi) vähensivät merkitsevästi fataalin tai ei-fataalin aivohalvauksen riskiä (–25 %), mutta kokonaiskuolleisuus (–8 %) tai fataalin tai ei-fataalin sydäninfarktin (–9 %) riski ei vähentynyt merkitsevästi verrattuna lumeeseen.

ACE:n estäjällä (perindopriili; PROGRESS), sartaanilla (kandesartaani; SCOPE) tai kalsiumkanavan salpaajalla (nitrendipiini; SYST-EUR) ei lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ollut kokonaiskuolleisuutta vähentävää vaikutusta hypertoniapotilailla, mutta sydäninfarktien ja aivohalvausten määrä väheni merkitsevästi.

#### VERENPAINELÄÄKKEIDEN KESKINÄINEN VERTAILU

Diureettien vaikutuksia on verrattu beetasalpaajiin (metoprololi, atenololi tai propranololi) neljässä laajassa tutkimuksessa yli 20 000 hypertoniapotilaalla (MAPHY, HAPPY, MRC, MRC-O). Näiden tutkimusten meta-analyysi-

sissä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja beetasalpaajien ja diureettien välillä vaikutuksissa kokonaiskuolleisuuteen, infarkteihin tai aivohalvauksiin. Myös molempien lääkeryhmien siedettävyyks oli samanlainen.

Kalsiumkanavan salpaajia on verrattu tiatsididiureetteihin ja beetasalpaajiin kahdeksassa tutkimuksessa (STOP-H2, ALLHAT, INSIGHT, NORDIL, MIDAS, VHAS, NICS-EH, ja CONVINCE). Kalsiumkanavan salpaajina käytettiin felodipiinia tai isradipiinia (STOP-H2), amlodipiinia (ALLHAT), nifedipiinia (INSIGHT), diltiatseemia (NORDIL), isradipiinia (MIDAS), verapamiilia (VHAS), nikardipiinia (NICS-EH) ja verapamiilia (CONVINCE). Meta-analyysi kattoi yli 65 000 hypertoniapotilasta ja hoidon kesto oli keskimäärin yli 4 vuotta. Kalsiumkanavan salpaajilla oli samanlainen vaikutus kuin diureeteilla tai beetasalpaajilla kokonaiskuolleisuuteen, koronaaritapahtumiin ja aivohalvauksiin.

Neljässä laajassa tutkimuksessa on verrattu ACE:n estäjien vaikutuksia tiatsididiureetteihin tai beetasalpaajiin yhteensä yli 45 000 potilaalla. Enalapriili tai lisinopriili (STOP-H2), lisinopriili (ALL-HAT), kaptopriili (CAPPP) ja enalapriili (ANBP2) olivat vertailussa joko pelkkää diureettia tai beetasalpaajaa vastaan. Hoidon kesto oli keskimäärin 4,7 vuotta. Näistä tutkimuksista tehdyn meta-analyysin pohjalta asiantuntijaryhmä (NICE) päätteli, että ACE:n estäjien vaikutus kokonaiskuolleisuuteen, sydäninfarkteihin tai aivohalvauksiin ei poikkea siitä, mitä saavutetaan tiatsididiureeteilla tai beetasalpaajilla.

Diureetteja on verrattu myös alfasalpaaja doksatsosiiniin ALLHAT-tutkimuksessa. Tutkimus kuitenkin keskeytettiin eettisistä syistä runsaan kolmen vuoden kuluttua sen aloittamisesta doksatsosiinin osalta, koska sen katsottiin aiheuttaneen liikaa sydän- ja verisuonitapahtumia diureettiin verrattuna.

## VERENPAINELÄÄKKEIDEN YHDISTELMÄT

Hypertonian hoidossa joudutaan usein yhdistämään eri tavoin vaikuttavia verenpainelääkkeitä, jotta päästään toivotulle verenpinaetasolle. Diureetit soveltuvat yleensä yhdistettäväksi minkä tahansa muun verenpainelääkkeen kanssa. Tehokkaita ovat mm. diureetin ja beetasalpaajan, ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmät. Myös kalsiumkanavan estäjiin voidaan tiatsidi kombinoida.

Kaliumia säästävän diureetin ja ACE:n estäjän kombinaatio voi aiheuttaa hyperkalemiaa, varsinkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Kolmen lääkkeen yhdistelmähoitossa diureetti sopii yhdistettäväksi esimerkiksi ACE:n estäjän ja kalsiumkanavan salpaajan kanssa, tai beetasalpaajan ja vasodilatoivan kalsiumkanavan salpaajan kanssa.

Äskettäin on kiinnitetty huomiota siihen, että diureettien ja beetasalpaajan yhdistelmiä käyttävillä potilailla diabeteksen ilmeneminen voi olla tavallisempaa kuin pelkkää diureettia tai beetasalpaajaa tai muita verenpainelääkkeitä käytettäessä. Vaikka tämän havainnon merkitys on vielä epävarma, diureetin ja beetasalpaajan yhdistämistä kannattaa pyrkiä välttämään ensivaihtoehtona potilaalla, jolla on lisääntynyt tyypin 2 diabeteksen riski. Diureetin ja ACE:n estäjän yhdistäminen sopii tällöin paremmin. Liitettäessä ACE:n estäjä tai sartaani diureettia käyttävän potilaan lääkitykseen voi verenpaineen lasku olla joskus voimakas, minkä vuoksi aloitusannoksen tulee olla tarpeeksi pieni.

Indapamidi (1–2,5 mg x 1) ei tuone merkittävää etua tiatsideihin verrattuna. Se on myös kalliimpi ja voi aiheuttaa ainakin yhtä herkästi elektrolyyttihäiriöitä. Furosemidia suositellaan vain, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini yli 150 mmol/l). Kaliumia säästäviä diureetteja tulee välttää munuaisten vajaatoiminnassa. Diureetteja käytettäessä tulee natriumia ja kaliumia kontrolloida, esimerkiksi 3 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Jos elektrolyytit ovat tällöin normaalit, riittää jatkossa kontrolli vuosittain.

## TIATSIDIT VAHVISTAVAT LUUSTOA

Jo 45 vuotta sitten (1959) suomalais-tutkijat Lamberg ja Kuhlback osoittivat, että tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan. Sittemmin on useissa tutkimuksissa osoitettu, että tiatsidien käyttäjillä luun tiheys on suurempi kuin verrokeilla, ja että tiatsidit ehkäisevät murtumia. Useimmissa prospektiivisissä tutkimuksissa tiatsidin käyttö on vähentänyt riskiä saada esim. reisi-luun yläosan murtuma 20–50 % verrattuna muiden verenpainelääkkeiden käyttäjiin. Tämä edullinen vaikutus luustoon on jäänyt liian vähälle huomiolle pohdittaessa eri verenpainelääkkeiden pitkäaikaisvaikutuksia.

## SIEDETTÄVYYS JA VAIKUTUKSET ERITYISRYHMISSÄ

Tiatsidien siedettävyyks hypertonian hoidossa on ollut yhtä hyvä verrattuna beetasalpaajiin, kalsiumkanavan salpaajiin, ACE:n estäjiin tai angiotensiinireseptorin salpaajiin. Ei ole myöskään vakuuttavaa näyttöä siitä, että eri verenpainelääkeryhmät poikkeaisivat toisistaan ennustevaikutuksiltaan eri ikäisillä potilailla, vaikka yksittäisissä tutkimuksissa tällaisesta on saatu viitteitä. Myös isoitoia systolista hypertoniaa voidaan hoitaa kuten essentiaalia hypertoniaa. Sen sijaan on viitteitä siitä, että afrikkalaista syntyperää olevilla hypertoniapotilailla diureetit olisivat tehokkaampia kuin ACE:n estäjät tai beetasalpaajat.

## PÄÄTELMIÄ

Diureetit alentavat verenpainetta keskimäärin yhtä tehokkaasti kuin beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, ACE:n estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat. Diureettien edullisesta vaikutuksesta kardiovaskulaarisiin tapahtumiin hypertoniapotilailla on ainakin yhtä hyvä näyttö kuin näillä muilla verenpainelääkkeillä. Pieni tiatsidiannos on myös hyvin siedetty.

Useimpien maiden (mm. Englannin) suositusten mukaan komplisoitumattoman essentiaalisen hypertensioin hoito suositellaan aloitettavaksi joko pelkällä tiatsidilla tai yhdistelmävalmisteena kaliumia säästävän diureetin kera. Myös diabeetikoilla voidaan käyttää diureettia, mutta sen ja beetasalpaajan yhdistelmää ei suositella ensisijaislääkkeeksi, jos potilaalla on diabeteksen riskitekijöitä. Diabeetisessa nefropatiassa ACE:n estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat ovat etusijalla, koska ne vähentävät tehokkaasti proteinuriaa. Jos hypertoniapotilaalla on sydämen vajaatoiminta, ovat ACE:n estäjät ja diureetit ensisijaisia. Jos potilaalla on astma tai keuhkoah- taumatauti, diureetteja voidaan käyttää hyvin ensisijaislääkkeinä.

Tiatsidien annos-vaikutuskuvaaja hypertonian hoidossa on loiva. Hydroklooritiatsidin suositeltu annos on 12,5–25 mg/vrk. Yhdistelmävalmisteissa muiden verenpainelääkkeiden kanssa voi pienempikin annos riittää. 50 mg:n vuorokausiannosta ei yleensä kannata ylittää hypertonian hoidossa, koska elektrolyyttitasapainoon kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät

**ROHTO-keskuksen arvio diureettien asemasta kohonneen verenpaineen hoidossa.**

Verenpainetaudin hoidossa tärkeintä on saavuttaa hyvä hoitotaso (A).

Hoito matala-annoksilla tiatsididiureeteilla vähentää kohonneeseen verenpaineeseen liittyvää sdäinfarktin ja aivoverenkiertohäiriön riskiä (A).

Tiatsididiureetit, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat ja ACE:n estäjät ovat yhtä tehokkaita verenpainetaudin komplikaatioiden estossa (A).

Arvio: Keski-ikäisen tai sitä iäkkäämmän potilaan komplisoitumattoman kohonneen verenpaineen hoito aloitetaan pääsääntöisesti tiatsididiureetilla. Diureetin valintaa puolustaa myös hyvä kustannusvaikuttavuus.

Arvion näytön asteet on luokiteltu neliportaisesti Käypä hoito -suositusten periaatteita noudattaen (www.kaypahoito.fi).

A merkitsee vahvaa, B kohtalaista ja C niukkaa tutkimusnäyttöä. D merkitsee, että tutkimusnäyttöä ei ole.

Lääkearviot päivitetään säännöllisesti. Viimeinen versio sekä arvion pohjana olevat julkaisutiivistelmät löytyvät osoitteesta www.rohto.fi.

ilman vastaavaa lisätehoa verenpaineeseen. Yleensä kannattaa käyttää tiatsidin ja kaliumia säästävän diureetin yhdistelmää (esim. hydroklooritiatsidi + amiloridi), ellei ole hyperkalemian vaaraa (normaali munuaisfunktio eikä lääkityksessä ole ACE:n estäjää tai muita kaliumia nostavia lääkkeitä).

Hypertonian lääkehoito aiheuttaa huomattavat kustannukset sekä yhteiskunnalle että potilaalle, joten hoidon kustannusvaikuttavuuteen tulee kiinnittää erityistä huomiota. Tiatsidien kustannusvaikuttavuus on komplisoitumattoman hypertonian hoidossa ylivoimainen, jopa 10-kertainen eräisiin muihin lääkkeisiin verrattuna. Tämän vuoksi lääkäri tulisi olla erityiset lääketieteelliset syyt, jos hän ei halua kokeilla tiatsidia komplisoitumattoman essentiellin hypertonian ensimmäiseksi lääkkeeksi. Mikäli diureetin vaikutus ei riitä, voidaan hoitoon yhdistää muilla mekanismeilla vaikuttavia verenpainelääkkeitä.

### AIHEESEEN LIITTYVÄÄ KIRJALLISUUTTA

- 1 <http://www.nice.org.uk/pdf/CG018fullguideline.pdf> : Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Evidence-based Clinical Practice Guidelines (huom. 261 sivua). North of England Hypertension Guideline Development Group, 1st August 2004.
- 2 <http://www.nice.org.uk/pdf/CG018NICEguideline.pdf> : Management of hypertension in adults in primary care. National Institute for Clinical Excellence (NICE), Clinical Guideline 18, August 2004.
- 3 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.
- 4 Psaty BM, Lumley T, Fuhrberg CD ym. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- 5 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.
- 6 Lamberg BA, Kuhlback B. Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1959;11:351-7.

### Kirjoittajat

**PERTTI J. NEUVONEN**  
LKT  
professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto, kliininen laitos  
Hyks, kliininen farmakologia  
pertti.neuvonen@hus.fi

**REIJO TILVIS**  
LKT  
professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto, kliininen laitos  
Hyks, yleissisätautien ja geriatrian  
klinikat  
reijo.tilvis@helsinki.fi