

Anvendelse af thiaziddiuretika i hypertensionsbehandlingen – en gennemgang af et Cochranereview

Knud Rasmussen

Thiaziddiuretika har i mere end 60 år været anvendt i behandlingen af forhøjet blodtryk. I 1960'erne og 1970'erne – før fremkomsten af potente nye antihypertensiva som betablokkere, alfablokkere, calcium-antagonister, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensinreceptorblokkere (ARB) – anvendtes thiaziddiuretika i store doser, ofte op til 100 mg hydroclorthiazid i døgnet. Gennem de seneste år har der ved behandling af hypertension været en tendens til at undlade at anvende eller anvende meget små doser diuretika. Dette skyldes dels en undersøgelse af den blodtryksænkende effekt af små doser [1], der viste, at let til moderat essentiel hypertension kunne behandles med små doser thiaziddiuretika i monoterapi, dels ønsket om at undgå de metaboliske effekter af større doser diuretika [1].

VIRKNING AF THIAZIDDIURETIKA

Diuretika virker ved at øge nyrernes udskillelse af salte – først og fremmest natrium- og kloridioner. Thiazider hæmmer reabsorptionen af natrium- og kloridioner i distale tubuli ved at blokere den thiazidfølsomme Na^+Cl^- kotransporter. Herudover påvirker diuretika udskillelsen af andre elektrolytter, først og fremmest kalium, hydrogenkarbonat, calcium og magnesium.

Den initiale effekt er at reducere ekstracellulærvolumen, plasmavolumen og *cardiac output*, mens den perifere modstand er relativt uændret. Efter nogle ugers behandling vender *cardiac output* tilbage til udgangspunktet, mens den perifere modstand falder. Den nøjagtige mekanisme for denne sene virkning er ikke klarlagt.

I 2014 er der offentliggjort et Cochranereview, hvor man gennemgår den blodtryksænkende virkning af monoterapi med thiaziddiuretika eller thiazidlignende diuretika [2] hos patienter med let til moderat hypertension. Det blev fastslået, at der var en dosisafhængig virkning på blodtrykket af stigende doser hydroclorthiazid fra 6,25 til 50 mg dagligt med en maksimal, gennemsnitlig blodtryksreducerende effekt på 11/5 mmHg, hvilket er klart signifikant og af stor betydning ved reduktion af kardiovaskulære risikofaktorer.

Metaboliske bivirkninger er i reglen beskedne

ved de lave doser, der anvendes i dag [1, 3], mens store doser thiaziddiuretika medfører metaboliske ændringer. Der kan opstå hyponatriæmi, niveauerne af S-klorid, S-kalium samt S-magnesium falder, og niveauerne af S-urat samt S-calcium stiger, og der ses påvirkning af lipidstofskiftet. Ved thiazidbehandling ses der en øget forekomst af nyopstået diabetes mellitus. Thiazider kan dog godt anvendes som antihypertensiva ved diabetes. Yderligere har thiazider en præventiv effekt hos patienter med osteoporose.

ANVENDELSE AF DIURETIKA I KLINIKKEN

Formålet med at anvende diuretika er at øge natriumudskillelsen og dermed modvirke organismens overskud af salt, der først og fremmest er forårsaget af et for stort indtag, men af og til også af behandling med betablokkere, alfablokkere, ACE-hæmmere eller ARB.

SALTINDTAGELSE OG BLODTRYK

Stort saltindtag er associeret med høj forekomst af forhøjet blodtryk og ledsagende øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Således har *Mente et al* [4] i et studie med 102.216 voksne fra 18 lande beregnet, at blodtrykket stiger 2,11 mmHg systolisk og 0,78 mmHg diastolisk for hvert g natrium, der udskilles

EVIDENSBASERET MEDICIN

Medicinsk Afdeling,
Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V12140757



Manneken Pis
– diuretika øger
salthudskillelsen.



ABSTRACT

Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertensionVijaya M Musini¹, Mark Nazer², Ken Bassett¹ & James M Wright¹

1) Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada. 2) Vancouver, Canada

Contact address: Vijaya M Musini, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, 2176 Health Science Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Canada. vijaya@ti.ubc.ca.

Editorial group: Cochrane Hypertension Group.

Publication status and date: New, published in Issue 5, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 15 April 2014.

Citation: Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5.

Art. No.: CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Hypertension is a modifiable cardiovascular risk factor. Although it is established that low-dose thiazides reduce mortality as well as cardiovascular morbidity, the dose-related effect of thiazides in decreasing blood pressure has not been subject to a rigorous systematic review. It is not known whether individual drugs within the thiazide diuretic class differ in their blood pressure-lowering effects and adverse effects.

OBJECTIVES

To determine the dose-related decrease in systolic and/or diastolic blood pressure due to thiazide diuretics compared with placebo control in the treatment of patients with primary hypertension. Secondary outcomes included the dose-related adverse events leading to patient withdrawal and adverse biochemical effects on serum potassium, uric acid, creatinine, glucose and lipids.

SEARCH METHODS

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2014, Issue 1), Ovid MEDLINE (1946 to February 2014), Ovid EMBASE (1974 to February 2014) and ClinicalTrials.gov.

SELECTION CRITERIA

We included double-blind, randomized controlled trials (RCTs) comparing fixed-dose thiazide diuretic monotherapy with placebo for a duration of 3 to 12 weeks in the treatment of adult patients with primary hypertension.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently screened articles, assessed trial eligibility, extracted data and determined risk of bias. We combined data for continuous variables using a

mean difference (MD) and for dichotomous outcomes we calculated the relative risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI).

MAIN RESULTS

We included 60 randomized, double-blind trials that evaluated the dose-related trough blood pressure-lowering efficacy of six different thiazide diuretics in 11,282 participants treated for a mean duration of eight weeks. The mean age of the participants was 55 years and baseline blood pressure was 158/99 mmHg. Adequate blood pressure-lowering efficacy data were available for hydrochlorothiazide, chlorthalidone and indapamide. We judged 54 (90%) included trials to have unclear or high risk of bias, which impacted on our confidence in the results for some of our outcomes. In 33 trials with a baseline blood pressure of 155/100 mmHg, hydrochlorothiazide lowered blood pressure based on dose, with doses of 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg/day lowering blood pressure compared to placebo by 4 mmHg (95% CI 2 to 6, moderate-quality evidence)/2 mmHg (95% CI 1 to 4, moderate-quality evidence), 6 mmHg (95% CI 5 to 7, high-quality evidence)/3 mmHg (95% CI 3 to 4, high-quality evidence), 8 mmHg (95% CI 7 to 9, high-quality evidence)/3 mmHg (95% CI 3 to 4, high-quality evidence) and 11 mmHg (95% CI 6 to 15, low-quality evidence)/5 mmHg (95% CI 3 to 7, low-quality evidence), respectively. Direct comparison of doses did not show evidence of dose dependence for blood pressure-lowering for any of the other thiazides for which RCT data were available: bendroflumazide, chlorthalidone, cyclopentiazide, metolazone or indapamide. In seven trials with a baseline blood pressure of 163/88 mmHg, chlorthalidone at doses of 12.5 mg to 75 mg/day reduced average blood pressure compared to placebo by 12.0 mmHg (95% CI 10 to 14, low-quality evidence)/4 mmHg (95% CI 3 to 5, low-quality evidence). In 10 trials with a baseline blood pressure of 161/98 mmHg, indapamide at doses of 1.0 mg to 5.0 mg/day reduced blood pressure compared to placebo by 9 mmHg (95% CI 7 to 10, low-quality evidence)/4 (95% CI 3 to 5, low-quality evidence). We judged the maximal blood pressure-lowering effect of the different thiazides to be similar. Overall, thiazides reduced average blood pressure compared to placebo by 9 mmHg (95% CI 9 to 10, high-quality evidence)/4 mmHg (95% CI 3 to 4, high-quality evidence). Thiazides as a class have a greater effect on systolic than on diastolic blood pressure, therefore thiazides lower pulse pressure by 4 mmHg to 6 mmHg, an amount that is greater than the 3 mmHg seen with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs) and renin inhibitors, and the 2 mmHg seen with non-selective beta-blockers. This is based on an informal indirect comparison of results observed in other Cochrane reviews on ACE inhibitors, ARBs and renin inhibitors compared with placebo, which used similar inclusion/exclusion criteria to the present review. Thiazides reduced potassium, increased uric acid and increased total cholesterol and triglycerides. These effects were dose-related and were least for hydrochlorothiazide. Chlorthalidone increased serum glucose but the evidence was unclear for other thiazides. There is a high risk of bias in the metabolic data. This review does not provide a good assessment of the adverse effects of these drugs because there was a high risk of bias in the reporting of withdrawals due to adverse effects.

gennem nyrene. Mens for højt saltindtag øger forekomsten af hypertension, kan for lavt saltindtag måske være farligt. Resultaterne af PURE-studiet [5] tydede således på, at lavt natriumindtag (< 3 g pr. døgn) var associeret med øget mortalitet hos raske personer.

I en undersøgelse af saltindtag hos personer i 66 lande (svarende til 74% af den voksne befolkning i

verden) [6] beregnede man, at det gennemsnitlige indtag af natrium i verden i 2010 var 3,95 g pr. døgn (svarende til 9,9 g salt) med regionale variationer fra 2,18 g (5,5 g salt) til 5,51 g (13,8 g salt) pr. dag. Dette er langt højere end den af WHO og International Society of Hypertension og World Hypertension League anbefalede daglige mængde [7] på under 5 g pr. døgn. Det meste af det salt, som vi indtager, er

skjult i kosten. Størst er indholdet i kødvarer og fabriksfremstillet brød.

VIRKNING AF SALTREDUKTION I KOSTEN

I en Cochreanalyse fandt man en signifikant korrelation mellem størrelsen af saltreduktionen og størrelsen af blodtryksænkningen, og man konkluderede, at jo lavere saltindtag i intervallet 3-12 g i døgn, jo lavere blodtryk [8].

I en metaanalyse har man påvist, at en moderat reduktion af saltindholdet i kosten gennem mindst fire uger medfører et signifikant fald i blodtrykket hos både hypertensive (et fald på 5,39 mmHg i systolisk og 2,82 mmHg i diastolisk blodtryk) og normotensive (et fald på 2,42 mmHg i systolisk og 1,0 mmHg i diastolisk blodtryk) personer [9].

I Finland har man ved en stor indsats siden 1990'erne ved systematiske forhandlinger med fødevarerindustrien og offentlige anbefalinger fået reduceret det gennemsnitlige saltindtag med en tredjedel til nu omkring 5 g pr. døgn. Dette har gennemsnitligt medført et mere end 10 mmHg fald i såvel systolisk som diastolisk blodtryk [10].

NATRIUMRETENTION UNDER ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING

Anvendelse af en række af vore antihypertensiva kan i løbet af uger til måneder medføre signifikant natriumretention og som følge heraf en reduktion eller ophævelse af den initiale antihypertensive effekt. Det er bl.a. andet påvist for betablokkere [11] og alfablokkere og er klinisk velkendt ved anvendelse af større doser ACE-hæmmere eller ARB.

HVAD SKAL VI GØRE?

Vi skal reducere saltindholdet i den daglige kost markant. Målet er at halvere den gennemsnitlige danske saltindtagelse, så vi når ned på 5 g pr. dag som i Finland. Dette anbefales også af International Society of Hypertension og World Hypertension League [7] og bør hjælpes på vej af en officiel politik og forhandlinger med fødevarerindustrien om at reducere salttilsætningen til fødevarerne.

Vi skal sørge for, at alle patienter med blodtryksforhøjelse får både mundtlig og skriftlig information om betydningen af og mulighederne for at reducere saltindtagelsen i den daglige kost. Blot det at undlade brug af saltbøssen og unødvendig salt i madlavningen vil have klar effekt.

Vi skal anvende mere thiaziddiuretika i behandlingen af forhøjet blodtryk, specielt når der samtidig gives natriumretinerende antihypertensiva. Herved vil vi kunne »spare« en del anden antihypertensiv behandling og opnå et langt pænere blodtryk.

KORRESPONDANCE: Knud Rasmussen, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, Kjøgevej 7-13, 4000 Roskilde. E-mail: kra@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 26. februar 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen CT et al. Optimal dosis af bendroflumetiazid ved hypertension. Ugeskr Læger 1990;152:3072-5.
2. Musini VM, Nazer M, Bassett K et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD003824.
3. Ueda S, Morimoto T, Ando S et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. BMJ Open 2014;4:e004576.
4. Mentz A, O'Donnell MJ, Rangarajan S et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med 2014;371:601-11.
5. Teo K, Mentz A. Blood pressure reduction by reducing sodium intake in the population: one shoe fits all? Curr Opin Cardiol 2014;29:331-5.
6. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2014;371:624-34.
7. Campbell NR, Lackland DT, Chockalingam A et al. The International Society of Hypertension and World Hypertension League call on governments, non-governmental organizations and the food industry to work to reduce dietary sodium. J Hypertens 2014;32:446-7.
8. He FJ, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD004937.
9. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013;346:f1325.
10. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2006;49:59-75.
11. Rasmussen S, Rasmussen K. Influence of metoprolol, alone and in combination with a thiazide diuretic, on blood pressure, plasma volume, extracellular volume and glomerular filtration rate in essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1979;15:305-10.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK
4. MAJ 2015

En introduktion til patient reported outcome measures i kvalitetsarbejdet

Liv Høst Dørflinger & Janne Lehmann Knudsen

Nye sygdomsmarkører ved de kroniske myeloproliferative neoplasier

Morten Orebo Holmström, Lukas Frans Ocias, Klaus Kallenbach et al

Status og perspektiver for behandling af de kroniske myeloproliferative neoplasier

Lukas Frans Ocias, Morten Orebo Holmström, Caroline Hasselbalch Riley et al

Amøbom i caecum kan være en sjælden manifestation af infektion med Entamoeba histolytica

Jakob Henriksen & Anup Chatterjee