

Rationel FARMAKOTERAPI

Hypertensionsbehandling år 2001



Indledning

Antallet af patienter med behandlingskrævende hypertension er stigende. Årsagen er blandt andet det stigende antal ældre i samfundet. Hertil kommer, at internationale og nationale rekommandationer har indført lavere grænser for intervention særligt for risikogrupper, fx patienter med diabetes mellitus. Dette har medført et øget forbrug af antihypertensive lægemidler og en deraf følgende stigning i medicinudgifterne. Denne stigning skyldes tillige et øget forbrug af nyere og dyre antihypertensiva.

Diagnostik

Grænsen for hypertensio arterialis er $\geq 140/90$ mmHg og for isoleret systolisk hypertension et systolisk tryk på ≥ 140 mmHg og et diastolisk tryk på < 90 mmHg. Hvis man har diabetes, er grænsen for hypertension $130/85$ mmHg. Ved nefropati er grænsen $120/80$ mmHg. Grænserne gælder for alle voksne uanset alder.

Diagnosen hypertension stilles sædvanligvis ved måling af blodtrykket i konsultationen (måles efter mindst 5 minutters hvile i sidende stilling) eventuelt suppleret med ambulant blodtryksmåling (døgn- eller hjemmeblodtryksmåling). Ved de lettere grader af blodtryksforhøjelse måles blodtrykket minimum 3-4 gange med ugers interval og herefter mindst tre gange over 4-5 måneder, før diagnosen hypertension kan stilles. Ved sværere grader af hyper-

tension, eller hvis der foreligger organpåvirkning, kan behandlingen indledes umiddelbart.

Det er vigtigt at stille diagnosen hypertension korrekt, idet det for de fleste betyder livslang behandling. Nyere undersøgelser tyder på, at hver syvende patient har »white coat« hypertension, hvilket vil sige, at blodtrykket alene findes forhøjet, når patienten er i konsultationen. Disse patienter er i risiko for at blive fejldiagnostiseret og dermed sat i behandling. Da prognosen for »white coat« hypertension formentlig er god, skal disse patienter observeres, men ikke behandles.

Effekt af behandling

I metaanalyser er vist, at antihypertensiv behandling nedsætter risikoen for apopleksi med 38% og iskæmisk hjertesygdom med 21%, mens mortaliteten kun reduceres med 13%. I flere af de placebokontrollerede undersøgelser – overvejende med diuretika og β -blokkere – har der ikke været signifikant reduktion af iskæmisk hjertesygdom eller total mortalitet.

Flere store undersøgelser hos 60-85-årige har vist, at behandling af såvel diastolisk som isoleret systolisk hypertension reducerer især morbiditeten i større grad end hos yngre.

Indikation for behandling

Tidligere har man mest fokuseret på selve blodtrykket i forbindelse med behandling af patienter med hypertension, men de senere års

AUGUST 2001

Hypertensionsbehandling
år 2001 1

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

forskning har vist, at det er nødvendigt at vurdere patientens samlede risikoprofil (se Figur 1). Sværhedsgraden af blodtryksforhøjelsen er således ikke den eneste faktor, der bestemmer behandlingsindikationen.

I de seneste internationale guidelines er angivet en simpel stratificering af den absolutte 10-års risiko for myokardieinfarkt eller apopleksi: meget høj (>30%), høj (20-30%), middel (15-20%) og lav risiko (<15%). Risikoberegningen fremgår af Figur 1. Det ses, at patienten med grad 1 hypertension uden risikofaktorer er i lav risiko, men hvis patienten får et myokardieinfarkt, flytter vedkommende til

gruppen med meget høj risiko, hvilket betyder, at selv et diastolisk blodtryk på 90 mmHg kræver behandling. Patienter med »lav risiko« kan observeres i en længere periode, mens non-farmakologisk terapi forsøges.

Non-farmakologisk behandling

Der findes ingen non-farmakologisk behandling, hvor der foreligger dokumentation for reduktion i morbiditet eller mortalitet.

Diæt inkl. natriumrestriktion: Selv om der findes en omfattende litteratur om hypertension og diæt, har resultaterne dog været kontroversielle, og der er ikke enighed om rekommandationerne.

Motion: Motion er i flere undersøgelser vist at give et mindre blodtryksfald (5-10 mmHg) specielt hos de patienter, der har et lavt aktivitetsniveau; derfor kan det anbefales, at disse patienter motionerer. For at opnå et sådant blodtryksfald kræves en arbejdsindsats på 60-70% af maksimal iltoptagelse 3 gange ugentlig i 30-45 min. Langtidseffekten er ukendt, hvorfor patienterne skal forblive under observation.

Vægttab: Vægttab kan medføre fald i middeltrykket på 1-2 mmHg per kg tabt legemsvægt. Hos alle med BMI > 25 kg/m² bør behandling af let hypertension indledes med forsøg på vægttab.

Alkohol: Patienter med et alkoholforbrug på over 2-3 genstande daglig bør reducere deres forbrug. Desto større forbruget er, desto større blodtryksfald opnås ved ophør.

Rygning: Alle patienter med hypertension bør opfordres til at opføre sig med at ryge, da de dermed nedsætter risikoen for iskæmisk hjertekarsygdom meget betydeligt. Rygning får blodtrykket til at stige akut, hvorfor blodtrykket aldrig bør måles umiddelbart efter rygning, da det giver falsk forhøjede værdier.

Farmakologisk behandling

Thiazider

Der er dokumenteret effekt på morbiditet og mortalitet, og denne er på fuld højde med, hvad der er dokumenteret for β -blokkere. Nyrer undersøgelser har vist, at calciumantagonister og ACE-hæmmere ikke er bedre end thiazider til at beskytte patienten mod de blodtryksrelaterede sygdomme.

Ved langtidsbehandling ses bivirkninger som hypokaliæmi, hyponatriæmi og hyperurikæmi

Andre risikofaktorer Organpåvirkning Anden sygdom	Hypertensionsgrad		
	Grad 1 SBT 140-159 DBT 90- 99	Grad 2 SBT 160-179 DBT 100-109	Grad 3 SBT >180 DBT >110
Ingen	Lav risiko	Middel risiko	Høj risiko
1-2 risikofaktorer	Middel risiko	Middel risiko	Meget høj risiko
> 3 risikofaktorer organpåvirkning eller diabetes	Høj risiko	Høj risiko	Meget høj risiko
Anden sygdom	Meget høj risiko	Meget høj risiko	Meget høj risiko

Figur 1. Risikostratificering af patienter med hypertension.

Risikofaktorer: Familiær disposition til kardiovaskulær sygdom, rygning, hyperkolesterolemie (>6,5 mM), mænd > 55 år, kvinder > 65 år eller diabetes mellitus.

Organpåvirkning: Venstre ventrikulærhypertrofi ved ekkokardiografi eller EKG, proteinuri, forhøjet S-kreatinin (106-177 mM) og fundus hypertonicus.

Anden sygdom: Cerebrovaskulær sygdom, iskæmisk hjertesygdom, kongestiv hjerterinsufficiens, parenkymatøs nyresygdom (S-kreatinin > 177 mM), »storkar-sygdom« eller svær retinopati.

(> 50% af patienterne), stigning i triglycerider og LDL-kolesterol og fald i HDL-kolesterol samt impotens.

En lav dosis thiazid (fx 2,5 mg bendroflumethiazid) giver lige så stort blodtryksfald som de tidligere anvendte standarddoser, men har færre bivirkninger.

β-blokkere

Der er dokumenteret effekt på morbiditet og mortalitet ved behandling af hypertension. Da β-blokkere tillige nedsætter mortalitet og morbiditet hos patienter med AMI eller hjertheinsufficiens, er disse præparater velegnede til at behandle blodtryksforhøjelse hos denne patientgruppe.

β-blokkerne har i vid udstrækning vist sig at være uden alvorlige bivirkninger, når indikationer og kontraindikationer overholdes. De mest almindelige bivirkninger er træthed, kolde ekstremiteter, bronkospasmer, søvnforstyrrelser, depression og impotens.

β-blokkerne øger triglyceriderne og reducerer HDL-kolesterol. Den kliniske betydning heraf er ikke klarlagt. Hos diabetikere kan β-blokkere forværre glukoseintolerancen, ligesom de kan sløre symptomer på hypoglykæmi og forlænge restitutionfasen herefter. Det skal understreges, at dette ikke kontraindicerer brugen af β-blokkere hos diabetespatienter.

Hos omkring 10-12% af patienterne er bivirkningerne årsag til, at behandlingen må seponeres. Dette bør foregå over 1 til 2 uger, da pludseligt ophør bl.a. kan give anledning til hjertebanken og tremor samt forværring af en eventuel angina pectoris.

I modsætning til behandling med thiazider, calciumantagonister og ACE-hæmmere har en enkelt

nyere undersøgelse rejst mistanke om, at β-blokkere kan medføre en øget risiko for udvikling af type-2 diabetes. Dette må afvejes mod den veldokumenterede beskyttende effekt, β-blokkere har over for udvikling af hjertekarsygdomme.

Calciumantagonister

Der findes tre forskellige typer calciumantagonister på det danske marked. De to af grupperne indeholder henholdsvis verapamil og diltiazem, hvorimod den tredje gruppe – kaldet dihydropyridinerne – indeholder en række forskellige lægemidler bl.a. amlodipin, felodipin og nifedipin.

Alle typer af calciumantagonister kan anvendes til behandling af hypertension. Verapamil og diltiazem har endvidere en direkte effekt på hjertet i form af negativ kronotrop og inotrop effekt.

Calciumantagonisterne kan anvendes i monoterapi, men kan også kombineres med β-blokkere, ACE-hæmmere samt angiotensin-II-antagonister. Kombination med diuretika kan også anvendes, men calciumantagonister har ofte i sig selv en natriuretisk effekt på grund af den øgede nyregennemblødning.

Calciumantagonisterne har dokumenteret effekt på morbiditet og mortalitet ved såvel essentiel som isoleret systolisk hypertension.

En nylig publiceret metaanalyse har vist, at calciumantagonister har mindre beskyttende effekt over for udvikling af iskæmisk hjertesygdom og hjertheinsufficiens end de øvrige antihypertensiva, men til gengæld er den gunstige effekt på cerebrovaskulær morbiditet mere udtalt. En prospektiv undersøgelse af de nyere antihypertensiva har vist en tilsvarende tendens. Hvis

disse resultater bekræftes i andre undersøgelser, må konsekvensen være, at man undgår calciumantagonister til patienter, der er specielt disponeret til hjertesygdom.

Calciumantagonisterne har generelt få og beskedne bivirkninger, dog har dihydropyridinerne en udtalt tendens til at give ødemer i underekstremiteterne. Man må regne med, at 10-15% får denne generende bivirkning. Hertil kommer, at en del kan være generet af hovedpine, flushing og obstipation.

ACE-hæmmere

Inden for de sidste par år er der fremkommet dokumentation for behandlingseffekt på morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension. ACE-hæmmere er anført som værende specielt velegnede til at behandle patienter med venstre ventrikelhypertrofi. Metaanalyser har bekræftet dette, men større prospektive undersøgelser med sammenligning af andre antihypertensiva mangler. Behandling med ACE-hæmmere medfører øget overlevelse hos patienter med hjertheinsufficiens (EF < 40%), hvorfor disse præparater altid bør indgå i behandlingen af hjertheinsufficiente hypertensionpatienter.

En nyere undersøgelse har dokumenteret effekt på morbiditet og mortalitet ved behandling med ACE-hæmmer hos hypertensivt patienter med mindst en af følgende tilstande: Tidligere myokardieinfarkt uafhængig af EF, angina pectoris, apopleksi, tidligere koronar angioplastik/by-pass operation, perifer karsygdom samt diabetes, hvor der er mindst en anden risikofaktor tilstede. ACE-hæmmere bør altid overvejes hos hypertensive patienter, hvor en af ovenstående tilstande er tilstede.

Generelt tolereres ACE-hæmmere godt. Den hyppigste bivirkning er tør hoste, som ses hos op til 30%. En sjælden, men ubehagelig bivirkning er angioneurotisk ødem. Lejlighedsvis ses nyrepåvirkning med udvikling af hyperkaliæmi. Nyrearteriestenose er kontraindikation for anvendelse af ACE-hæmmere.

Angiotensin-II antagonist

Der er endnu ikke publiceret data for reduktion af morbiditet og mortalitet ved behandling af hypertension med angiotensin-II (AT-II) antagonist. AT-II antagonist bør kun anvendes ved samtidig hjerteinsufficiens, såfremt ACE-hæmmere ikke tåles, men dokumentationen er betydelig ringere (se *Rationel Farmakoterapi 2/2000*).

AT-II antagonisterne har få bivirkninger. Nyrepåvirkning og hyperkaliæmi ses hyppigst, men enkelte tilfælde af angioneurotisk ødem er beskrevet. Nyrearteriestenose er som for ACE-hæmmere en kontraindikation.

Alfablokkere

Alfablokkerne kan bruges i kombination med andre antihypertensiva specielt hos patienter med vandladningsgener på grund af prostatahypertrofi. Derimod har en større undersøgelse givet mistanke om øget kardiovaskulær morbiditet ved anvendelse af doxazosin som monoterapi.

Centraltvirkende antihypertensiva

I Danmark findes to centraltvirkende antihypertensiva: Metyldopa og moxonidin. Begge har virkningsmekanisme over centrale α_2 -adrenerge receptorer i hjernestammen.

Metyldopa anvendes hovedsagelig til gravide. Moxonidin anvendes

oftest til behandlingsresistent hypertension, adderet til perifert virkende antihypertensiva. Træthed, sedation og mundtørhed er bivirkninger til begge. Moxonidin har generelt færre bivirkninger og anvendes derfor mere hyppigt end metyldopa. Det må understreges, at moxonidin ikke kan bruges til gravide.

Tromboseprofylakse

Hos hypertensive patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer, fx patienter med iskæmisk hjertesygdom, claudicatio intermittens eller tidligere cerebrale attaker er der klar indikation for at anvende acetylsalicylsyre 75 mg dgl. Hos øvrige patienter med hypertension må yderligere dokumentation afventes.

Behandlingsmål

Behandlingsmålet for patienter med hypertension er arbitrært sat til < 140/90 mmHg uanset alder. Såfremt patienten også har diabetes mellitus er målet 130/85, og ved nefropati er målet 120/80 mmHg.

Selvom blodtrykket sænkes til 120/70 mmHg, er dette ikke forbundet med øget morbiditet eller mortalitet. Tværtimod synes denne gruppe at have den bedste livskvalitet.

Konklusion

Mange læger har den opfattelse, at diuretika og β -blokkere er obsolette lægemidler i behandlingen af patienter med hypertension. Dette er ikke en korrekt opfattelse. Den bedste dokumentation for nedsat morbiditet og mortalitet foreligger netop for disse to grupper af lægemidler. De er desuden de billigste for både patient og samfund. Bivirkningsprofilen er velkendt, og

85-90% af patienterne på monoterapi vil kunne behandles uden bivirkninger. Naturligvis bør β -blokkernes diabetogene effekt tages med i overvejelserne, når en patient sættes i behandling.

Calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist har færre bivirkninger, men er ikke bivirkningsfrie. Til gengæld er de betydeligt dyrere. Bivirkninger må ved brug af ACE-hæmmere og calciumantagonister forventes at føre til behandlingsskift i 5-10% af tilfældene. De nye antihypertensiva er ikke mere effektive til at sænke blodtrykket eller forebygge de blodtryksrelaterede sygdomme.

For at opnå en blodtryksreduktion til de rekommanderede mål vil det ofte være nødvendigt at bruge kombinationsterapi. Man må påregne, at mange hypertensionspatienter først vil være velregulerede ved brug af tre eller flere antihypertensiva.

Lia E. Bang
Medicinsk afd. M
Amtssygehuset i Glostrup

Tage Lysbo Svendsen
Medicinsk afd.
Centralsygehuset i Holbæk

Litteraturliste kan fås ved henvendelse til
Institutet eller via hjemmesiden www.irf.dk