

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Behandling af hypertension 2007

Af Lia E. Bang*

Dette indlæg er baseret på eksisterende data om behandling af hypertension kombineret med forfatterens egne erfaringer. Anbefalinger om blodtryksmåling, udredning, kontrol af hypertension og behandling af gravide findes i vejledninger på Dansk Hypertensionselskabs (www.hypertension.suite.dk) og Dansk Cardiologisk Selskabs (www.cardio.dk) hjemmeside.

Hypertensionsgrænser

Definition og klassifikation af hypertension baseret på konsultationsblodtryk fremgår af Tabel 1. Internationale og nationale guidelines indfører til stadighed lavere grænser for intervention. I de seneste guidelines fra USA har man indført begrebet »præhypertension« 120-139/80-89 mmHg og anbefalet non-farmakologisk intervention til disse personer. Baggrunden for at sænke interventionsgrænsen er, at en del patienter med »præhypertension« udvikler hypertension. I det nyligt publiceret TROPHY-studie blev personer med »præhypertension« randomiseret til behandling med enten candesartan eller placebo. Efter fire år udviklede færre personer i candesartangruppen hypertension. Undersøgelsen sætter fokus på det spændende perspektiv, om tidlig farmakologisk behandling kan udsætte udviklingen

af hypertension, men yderligere studier må afventes, før interventionsgrænserne ændres i Danmark.

Indikation for intervention

Tidligere har man mest fokuseret på selve blodtrykket i forbindelse med behandling af patienter med hypertension, men de senere års forskning har vist, at det er nødvendigt at vurdere patientens samlede risikoprofil. Sværhedsgraden af blodtryksforhøjelsen er således ikke den eneste faktor, der bestemmer behandlingsindikationen. Indikation for behandling af forhøjet blodtryk baseres udover sværhedsgraden af blodtryksforhøjelsen på tilstedeværelse af risikofaktorer, hypertensive organforandringer og anden sygdom. Dansk Hypertensionselskab har i 2004 publiceret en behandlingsvejledning, hvori der forefindes en risikostratificeringstabel, der er

let at anvende i den daglige klinik til risikoberegning.

Non-farmakologisk behandling

Patienten bør instrueres i den positive effekt af motion på såvel blodtryk som hjerte og desuden tilstræbe vægtreduktion ved overvægt. Kostvejledning er vigtig for at opnå additiv effekt af eventuel samtidig statinbehandling samt for at begrænse stor kalorie- og saltindtagelse. I USA anbefales i de seneste hypertensionsguidelines, at patienten følger den såkaldte »DASH-kost« (Dietary Approach to Stop Hypertension) for at nedsætte indtaget af mættede fedtsyrer. Kosten består af øget indtagelse af frisk frugt og grøntsager, olivenolie samt reduktion i indtagelse af salt.

Det anbefales at nedsætte alkoholforbruget til højst 2-3 genstande dagligt. Alle patienter med hypertension

Tabel 1. Definitioner baseret på konsultationsblodtryk.

	Systolisk (mmHg)		Diastolisk (mmHg)
Normalt blodtryk	< 140	og	< 90
Grad 1 (mild hypertension)	140-159	eller	90-99
Grad 2 (moderat hypertension)	160-179	eller	100-109
Grad 3 (svær hypertension)	≥ 180	eller	≥ 110
Isoleret systolisk hypertension	≥ 140	og	< 90

* Rigshospitalet, Hjertecentret, Kardiologisk Klinik B.

bør opfordres til rygeophør, da de dermed nedsætter risikoen for iskæmisk hjertesygdom meget betydeligt.

Generelt opnås kun mindre blodtryksreduktion ved anvendelse af non-farmakologisk behandling, og det skal anføres, at der ikke findes dokumentation for, at non-farmakologisk behandling reducerer den kardiovaskulære morbiditet eller mortalitet hos patienter med hypertension.

Ukompliceret hypertension

Dansk Hypertensionsselskab har indtil nu anset tiazider, β -blokkere, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister for at være lige effektive til at sænke blodtrykket og til at forebygge blodtryksrelaterede sygdomme hos patienter med ukompliceret hypertension (hypertension uden anden sygdom). Det anbefales derfor, at de fem præparatgrupper er terapeutisk ligeværdige førstevalgspræparater ved ukompliceret hypertension, men bl.a. ASCOT-studiet og en metaanalyse stiller spørgsmålstegn ved, om β -blokkere fortsat skal være et førstevalg ved ukompliceret hypertension. Ved brug af tiazider er dosis sædvanligvis 1 Centyl med KCl daglig eller 1-2 Centyl Mite med KCl daglig.

I ASCOT-studiet blev patienter med hypertension og mindst 3 risikofaktorer randomiseret til enten et amlodipin-perindopril- eller et atenolol-tiazidbaseret regime. Der var ikke signifikant forskel på det primære endepunkt (ikke-dødelig myokardieinfarkt og dødelig koronar hjertesygdom), men signifikant reduktion i alle sekundære endepunkter (primære endepunkt uden tavst myokardieinfarkt, kardiovaskulær mortalitet, dødelig og ikke-dødelig apopleksi, mortalitet, totale kardiovaskulære hændelser og invasive kardiovaskulære indgreb). Det amlodipin-perindoprilbaserede regime forbyggede således flere kardiovaskulære hændelser og inducerede mindre diabetes mellitus.

I en metaanalysen indgik 13 randomiserede kontrollerede undersøgelser, hvor β -blokker blev sammenlignet med andre antihypertensiva. Desuden indgik 7 undersøgelser, hvor β -blokkere blev sammenlignet med ingen behand-

ling eller placebo. De patienter, som blev behandlet med en β -blokker, fik overvejende atenolol. Sammenlignet med andre antihypertensiva er den relative risiko for apopleksi højere (16 %) ved β -blokkerbaseret regime, hvorimod der ikke var forskel på myokardieinfakter. Sammenlignet med placebo eller ingen behandling reducerede det β -blokkerbaserede regime apopleksier med 19 %, hvilket svarer til ca. halvdelen af, hvad man ville forvente fra øvrige hypertensionsstudier. Igen var der ikke forskel på myokardieinfakter eller død. Desuden observerede man øget risiko for udvikling af diabetes mellitus hos patienter i β -blokkerbehandling.

I CAFE-studiet, som er et substudie til ASCOT-studiet, undersøgte man det centrale systoliske blodtryk i aorta. I det atenolol-tiazidbaserede regime blev det centrale systoliske blodtryk i aorta reduceret i mindre grad sammenlignet med det amlodipin-perindoprilbaserede regime, mens det perifere systoliske blodtryk blev reduceret i samme grad. Dette kunne være en mulig forklaring på, hvorfor β -blokkere ikke er så effektive til at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser.

På baggrund af ovenstående kan β -blokkere med samme hæmodynamiske profil som atenolol (øger den perifere modstand) ikke længere anses for et førstevalgspræparat til behandling af ukompliceret hypertension. Det skal anføres, at diskussionen ikke må resultere i, at β -blokkere ikke bliver ordineret eller seponeres hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller hos patienter med anden indikation for at blive β -blokkerede.

Som hovedregel opnås additiv effekt ved at kombinere ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister eller β -blokkere med enten et tiazid eller en calciumantagonist.

Alfa-blokkere (f.eks. doxazosin), centralvirkende præparater (fx moxonidin) og aldosteronantagonister (fx spironolacton) kan tillægges, hvis blodtrykket ikke er velreguleret på ovenstående. Det skal dog pointeres, at der er mangelfuld dokumentation for disse præparaters effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Tiazider har en ugunstig dosisafhængig effekt på glukosemetabolismen, og store doser tiazider øger risikoen for udvikling af diabetes mellitus, mens dette sjældent ses ved små doser. I øvrigt anbefales det at kontrollere elektrolytter ca. en gang årligt.

Alle typer calciumantagonister såvel dihydropyridiner (overvejende kar-selektive) som non-dihydropyridiner (direkte kardial effekt) kan anvendes til behandling af hypertension, og de er prismæssigt på niveau med tiazider. Såfremt der ikke er behov for samtidig frekvensregulerende behandling anvendes primært dihydropyridiner. Det skal dog bemærkes, at især ved behandling med dihydropyridiner optræder perifere ødemer hos ca. 10-15 %, og disse er som regel resistente for diuretikabehandling.

Ved start af behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister bør S-kreatinin og elektrolytter måles efter 2-4 uger og herefter hver 6.-12. måned. En stigning i S-kreatinin på mere end 20 % giver mistanke om betydende nyrearteriestenose, og behandlingen må afbrydes, mens patienten udredes for sekundær hypertension. Der foreligger ikke undersøgelse af effekten af dualblokkade af renin-angiotensinsystemet med ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister hos hypertensionspatienter uden diabetes.

Ved *grad 1 hypertension* bør monoterapi som hovedregel tilstræbes initialt. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt af først valgte præparat i moderat dosis, kan der kombineres med et andet præparat i moderat dosis eller eventuelt skiftes til en anden klasse. Der bør gå 4-6 uger mellem justering af behandlingen.

Ved *grad 2 hypertension* kan kombinationspræparater overvejes ved start af behandling. Behandlingen bør justeres med ugers interval.

Ved *grad 3 hypertension* bør man, såfremt patienten ikke har symptomer, starte behandling inden for dage, når blodtryksniveauet er fastlagt ved gentagne målinger. Kombinationsbehandling bør overvejes initialt, og ACE-hæmmere samt angiotensin-II-antagonister bør undgås, indtil det er afklaret, om patienten har renovasku-

lær hypertension. Blodtrykket bør gradvist nedsættes og initialt kontrolleres med korte intervaller fx 1 gang om ugen. Såfremt der er påvirket almentilstand, patienten har symptomer på hypertensiv encefalopati eller akut hypertensiv hjertesvigt, bør patienten indlægges.

Antitrombotisk behandling

Acetylsalicylsyre anbefales ikke til patienter med ukompliceret hypertension uden samtidig manifest aterosklerose.

Det skal dog anføres, at hvis der foreligger diabetes mellitus, skal man overveje acetylsalicylsyre 75 mg daglig, selvom der ikke foreligger manifest aterosklerose.

Lipidsænkende behandling

Ved høj eller meget høj 10 års risiko for udvikling af apopleksi eller myokardieinfarkt anbefales lipidsænkende behandling selv ved totalcholesterol ned til 3,5 mmol/l. Ved vedvarende totalcholesterol > 6,5 mmol/l og LDL > 4,5 mmol/l bør lipidsænkende behandling overvejes uanset risikoniveau. Totalcholesterol > 7 mmol/l og LDL > 5 mmol/l giver altid indikation for behandling.

Hypertension ved diabetes mellitus

Resultatet af behandlingen af hypertension ved diabetes er i høj grad afhængig af blodtryksreduktionens størrelse. Det anbefales, at der ved type 1 diabetes indgår en ACE-hæmmer. Der er ikke generel enighed om det mest egnede antihypertensivum ved type 2 diabetes, men ACE-hæmmer eller angiotensin-II-antagonist er hensigtsmæssig som en del af den antihypertensive behandling. Ved samtidig forekomst af mikroalbuminuri og type 2 diabetes har DETAIL-studiet vist, at behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonist er ligeværdige, resultatet var uafhængigt af patientens blodtryksniveau. I CALM I-studiet og CALM II blev patienter med diabetes behandlet i monoterapi med lisinopril eller candesartan begge i maksimal dosis samt dualblokade. Resultaterne af de to studier viser, at fordobling af de enkelte lægemidler er lige så effektivt som dualblokade.

- Tiazider, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister er ligeværdige førstevalg ved ukompliceret hypertension, dog anvendes angiotensin-II-antagonister fortrinsvis ved ACE-hæmmerintolerens.
- β -blokkere reserveres til patienter, som udover hypertension har en anden indikation for β -blokade.
- Behandlingen bør tilrettelægges med kombinationspræparater, en daglig dosering og under samtidig hensyntagen til økonomi.
- Opnås et blodtryksfald på ca. 10 mmHg systolisk og ca. 7 mmHg diastolisk efter 2-6 uger ved grad 1-2 hypertension, og hvis målet ikke er nået, intensiveres behandlingen.
- Behandlingsmålet er < 140/90 mmHg, dog < 130/80 mmHg ved diabetes og ved parenkymatos nyresygdom.

Det skal anføres, at der forekom få bivirkninger ved begge behandlinger, og som ventet observerede man en let (10-15 %) stigning inden for normalområdet i S-kreatinin.

Hypertension ved hjertesygdom

Patienter med samtidig hypertension og hjertesygdom er i høj risiko for nye kardiovaskulære hændelser, og en normalisering af blodtrykket er af stor betydning. Patienter med hypertension og iskæmisk hjertesygdom behandles primært med β -blokker eller calciumantagonist (non-dihydropyridin), som efter publicering af INVEST-studiet synes ligeværdige. Hos iskæmiske patienter med ikke velbehandlet hypertension og bevaret venstre ventrikelfunktion er der de seneste år fremkommet dokumentation for gavnlig effekt af at tillægge en ACE-hæmmer til den konventionelle behandling. Det skal pointeres, at patienter, der har gennemgået revaskularisering, skal have kontrolleret blodtrykket i efterforløbet, idet en del patienter får afsløret hypertension efter seponering af den antiiskæmiske behandling.

Patienter med venstre ventrikulær hypertrofi på ekg og uden anden strukturel hjertesygdom anbefales angiotensin-II-antagonist (losartan) frem for β -blokker (atenolol) i det antihypertensive regime.

Hypertension efter apopleksi og TCI

Patienter med samtidig apopleksi eller TCI og hypertension er højrisikopatienter, og det er derfor vigtigt at normalisere blodtrykket. Dette støttes af resultaterne fra PROGRESS-studiet, hvor en kombination af ACE-hæmmer (perindopril) og et tiazidlignende præ-

parat (indapamid) nedsatte den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet hos patienter, som tidligere har haft apopleksi eller TCI. Effekten kunne også påvises hos normotensive. I en mindre undersøgelse, MOSES-studiet, blev ligeledes inkluderet patienter med tidligere apopleksi eller TCI randomiseret enten til en angiotensin-II-antagonisten (eprosartan) eller en calciumantagonist (nitrendipin). Angiotensin-II-antagonisten var mere effektiv til at beskytte mod nye cerebrovaskulære hændelser end calciumantagonisten. Resultatet var ikke alene baseret på den antihypertensive effekt. Resultaterne er meget overbevisende, men må bekræftes fra anden side.

Antihypertensiv behandling bør indledes eller intensiveres efter apopleksi og TCI-tilfælde, og behandlingen kan iværksættes efter 1-2 uger. Herudover er det vigtigt at behandle samtidig hyperlipidæmi med statiner og give sufficient trombocythæmmende behandling.

Isoleret systolisk hypertension

Det skal pointeres, at patienter med isoleret systolisk hypertension skal behandles, da den terapeutiske gevinst er stor. Patientgruppen skal behandles med de konventionelle antihypertensiva.

Tabel 2. Forslag til behandlingsvalg ved ukompliceret hypertension.

1. Tiazid, ACE-hæmmer eller calciumantagonist
2. Kombination af to af ovenstående
3. Kombiner alle tre
4. Adder en β -blokker (næppe atenolol)
5. Adder en α -blokker

Dine patienter kan læse om
behandling af hypertension
på
www.medicinmedfornuft.dk

Det kræver tålmodighed at behandle, da det er nødvendigt med forsigtig dosering og lange intervaller mellem dosisændringer.

Hypertension ved kronisk parenkymatøs nyresygdom

Det anbefales at starte antihypertensiv behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II-antagonist hos patienter med nedsat nyrefunktion, uanset om der er proteinuri. Såfremt der ses en stigning i S-kreatinin på mere end 20 %, bør renovaskulær årsag overvejes. Generelt anbefales tiazider ikke, hvis S-kreatinin er større end 200 µmol/l (glomerulære filtrationshastighed < 25-35 ml/min), da den natriuretiske effekt er betydelig aftagende, og der opnås ofte en mindre antihypertensiv effekt. Derimod er loop-diuretikum i øget dosering ofte velindiceret som andet præparat og effektivt i kombination med ACE-hæmmer. Der foreligger ikke dokumentation for effekten af dualblokade af renin-angiotensin-systemet med en

ACE-hæmmer og en angiotensin-II-antagonist hos patienter med kronisk parenkymatøs nyresygdom. Hvis man ikke har opnået den ønskede blodtrykssænkende effekt, og mulighederne i øvrigt er udtømte, kan dualblokade forsøges, men det er en specialstopgave, da mange patienter får svære elektrolytforstyrrelser.

Hypertension ved claudicatio intermittens

Der foreligger ikke dokumentation, der motiverer valg af specielle antihypertensiva. I modsætning til den generelle antagelse, at β-blokkere forværrer gangdistancen, har en metaanalyse ikke kunnet bekræfte denne opfattelse, men der er nok øget tendens til vasospasmer. Patienter med hypertension og claudicatio intermittens skal have den antihypertensive behandling suppleret efter gældende retningslinjer for claudicatio.

Hypertension ved atrieflimren

Hypertension medfører både struktu-

rel og elektrisk remodulering i hjertet. Forandringerne fremmer blandt andet forekomsten af atrieflimren og dermed øget risiko for tromboemboliske komplikationer. ACE-hæmmer- og angiotensin-II-antagonistbehandling er vist at reducere den strukturelle remodulering i atriet samt incidensen af atrieflimren og er samtidig effektiv til at sænke blodtrykket.

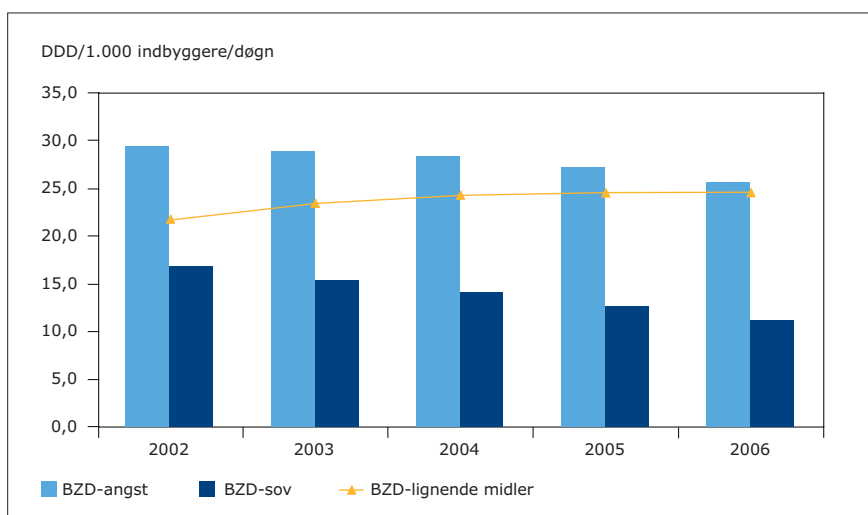
Konklusion

Intervention omfatter såvel non-farmakologisk som farmakologisk behandling. Behandlingen består af en kombination af sanering af risikofaktorer og normalisering af blodtrykket. Det er vigtigt at pointere, at når en patient først er sat i behandling for hypertension, skal optimering fortsætte, indtil behandlingsmålet er nået.

Læs anmeldelser af studier og nye præparater på www.irf.dk

Fald i benzodiazepinforbruget

Af Claudia Ranneries & Jens P. Kampmann



Forbruget af benzodiazepiner har i de senere år været faldende, mens forbruget af de såkaldte benzodiazepinlignende midler har været stigende, men dog ikke mere end at totalforbruget af begge stofgrupper har været svagt vigende. Denne tendens er nu forstærket.

Figuren viser forbruget i døgndoser. Sammenlignet med 2003 er det samlede benzodiazepinforbrug nu 16,7% mindre, mens forbruget af benzodiazepinlignende midler nu er blevet konstant. Endnu bedre er, at nye brugere af benzodiazepiner og de lignende midler samlet er faldende, ligesom det antal brugere, der får mere end én recept, også er aftaget.

Alt i alt en god udvikling, der viser, at en målrettet indsats kan give resultater. Der er al mulig grund til at fortsætte det gode arbejde.