

Ekstremt forhøjet AF-niveau hos gravide kvinder bør altid give anledning til yderligere udredning. Der bør foretages fraktioneret AF-måling for at finde op-rindelsen til den forøgede mængde AF, som ikke blot kan stamme fra placenta, men også fra bl.a. knoglerne eller leveren. Årsagen til den ekstremt forhøjede PAF-værdi er ukendt. I vores sygehistorie fødte kvinden til terminen, og der blev ikke fundet nogen patologisk årsag til det forhøjede PAF-niveau. De PAF-niveauer, der er rapporteret om i publicerede artikler, er ikke fuldt sammenlignelige, men marginalt forhøjede værdier af PAF er, som beskrevet, fundet hos kvinder, der har født præterm [4, 5]. Der bør forskes mere i årsager til forhøjet PAF-niveau, samt om et forhøjet PAF-niveau indgår i patogenesen ved præterm fødsel eller andre patologiske forhold i graviditeten.

**KORRESPONDANCE:** Louise Pagh Winther, Endelavevej 49, 5500 Middelfart. E-mail: louisejoergen@yahoo.dk

**ANTAGET:** 28. februar 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 30. maj 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:237-48.
2. Wojcicka-Bentyn J, Czajkowski K, Sienko J et al. Extremely elevated activity of serum alkaline phosphatase in gestational diabetes: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:566-7.
3. Celik H, Tosun M, Cetinkaya MB et al. Markedly elevated serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:705-7.
4. Bashiri A, Katz O, Maor E et al. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:211-4.
5. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotrophin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:990-6.

## Betablokkere adderet til monoterapi med thiazid eller calciumantagonist ved hypertension – en gennemgang af et Cochranereview

Hans Ibsen & Tage Lysbo Svendsen

### RESUME

I Cochraneanalysen findes, at der sker et yderligere blodtryksfald på 6-8/4-6 mmHg, når en betablokker adderes til enten et thiazidpræparat eller en calciumantagonist. Propranolol blev i 1964 syntetiseret af sir *James Black*, nobelprismodtager i 1988. Betablokkere er stadig førstevalgspræparat hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Bivirkninger og mindre beskyttende effekt på hjerte-kar-komplikationer, sandsynligvis forklaret ved ugunstig effekt på den centrale aortablotryksprofil, gør, at betablokkere, specielt atenolol, ikke længere rutinemæssigt er førstevalg.

I Cochraneanalysen fokuseres der på, i hvor høj grad addering af en betablokker reducerer blodtrykket hos patienter, der har hypertension og allerede er i behandling med enten et thiazidpræparat eller en calciumantagonist.

Forfatterne har vurderet 20 dobbeltblindede, randomiserede undersøgelser med 3.744 patienter, der havde primær hypertension og et blodtryk på 158/102 mmHg ved indgangen i studiet. Efter en

gennemsnitlig observationstid på syv uger (varierende fra tre til 12 uger) blev der observeret et blodtryksfald på 6-8/4-6 mmHg afhængigt af doseringen af betablokkere.

Det betaadrenerge system blev klarlagt af *Ahlquist* i 1948. Den første betareceptorantagonist, pronethalol og senere propranolol, blev syntetiseret af sir *James Black* i 1964 [1]. På den baggrund – men også for syntesen af cimetidin – modtog han nobelpri-sen i 1988.

Allerede i 1964 påviste *Brian Prichard* [2], at der var en blodtryksnedsættende virkning af propranolol, et medikament, der var designet til at skulle anvendes til profylakse af angina pectoris.

Siden da har der været publiceret et overvældende antal artikler, hvor man har dokumenteret den blodtryksnedsættende effekt af betablokkade og samtidig påvist en reduktion i kardiovaskulære komplikationer [3].

Det er aldrig lykkedes fuldt ud at forklare den antihypertensive virkningsmekanisme af betablokkade

### EVIDENSBASERET MEDICIN

Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus

[4]. Indtil nu har betablokkere været anset for rutine mæssigt førstevalgspræparat ved behandling af hypertension.

I Cochraneanalysen undersøges blodtrykseffekten ved behandling med betablokkere som andetvalgspræparat. I de seneste år er betablokkere kommet i miskredit, specielt som førstevalgspræparat, da man i store metaanalyser har påvist, at for samme blodtryksfald fås en mindre gevinst i reduktion i kardiovaskulære komplikationer, specielt ved apoplexia cerebri, når der sammenlignes med behandling baseret på calciumantagonisten amlodipin  $\pm$  angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmeren perindopril og behandling med angiotensin-II-antagonisten losartan  $\pm$  hydrochlorthiazid. Det drejer sig navnlig om resultater, der bygger på ASCOT-studiet og LIFE-studiet. I undersøgelserne blev der som sammenligningsgrundlag anvendt betablokkeren atenolol  $\pm$  hydrochlorthiazid [5]. De subjektive bivirkninger og metaboliske bivirkninger ved behandlingen med betablokkere i forhold til bivirkningerne ved andre behandlingsprincipper har også kølnet begejstringen. Det drejer sig specielt om fremprovokering af type 2-diabetes, særligt ved kombination af betablokker + diuretikum [5].

Den mindre end forventede reduktion i kardiovaskulære komplikationer skal med stor sandsynlighed findes i betablokades virkning på den centrale aortablotryksprofil. I et substudie til ASCOT-studiet – det såkaldte cafe-studie [6] – påvistes det, at selvom blodtryksreduktion målt på sædvanlig vis over arteria brachialis var ens for patienter behandlet med amlodipin  $\pm$  perindopril og for patienter behandlet med

atenolol  $\pm$  hydrochlorthiazid, var det systoliske blodtryk i centrale aorta reduceret mindre markant for patienter, der blev behandlet med betablokkade, end for patienter, der blev behandlet med amlodipin  $\pm$  perindopril. Fænomenet skyldes, at betablokaden ikke øger arteriesystemets eftergivelse sammenlignet med medikamenter, der virker kardilaterende. Herved når pulsølgerrefleksionen fra periferien centralaorta i systolen i stedet for i diastolen. Derved sker der en uhensigtsmæssig forstærkning af det systoliske centrale aortablotryk og et øget centralt aortapulstryk ved betablokkade (Figur 1). I cafe-undersøgelsen påvistes det, at størrelsen af det centrale aortapulstryk var den bedste prædikator for risiko for efterfølgende kardiovaskulære komplikationer. Observationen falder godt i tråd med Aarhus-gruppens [7] fund af, at betablokkade ikke medfører regression af perifere hypertensive strukturelle karforandringer. Dette ses kun, når der anvendes kardilaterende antihypertensiva såsom ACE-I. Manglende regression af disse karforandringer er relateret til dårlig prognose [7].

Dokumentationen af mindre effekt på kardiovaskulære komplikationer og en mindre gunstig central aortatrykprofil hviler for størstepartens vedkommende på betablokkeren atenolol. Man må formode, at det også gælder for andre betablokkere med samme hæmodynamiske profil såsom metoprolol og propranolol. Der er data, der viser, at nyere betablokkere med kardilaterende virkning som nebivolol reducerer hastigheden af pulsølgerrefleksionen og øger arteriesystemets eftergivelse og derfor ikke har ugunstig virkning på den centrale aortablotryksprofil [8]. Der findes dog ingen data vedrørende reduktion i kardiovaskulære komplikationer på betablokkeren nebivolol. Vedrørende den kardilaterende alfa-betablokker carvedilol findes der ikke data om effekt på den centrale trykprofil.

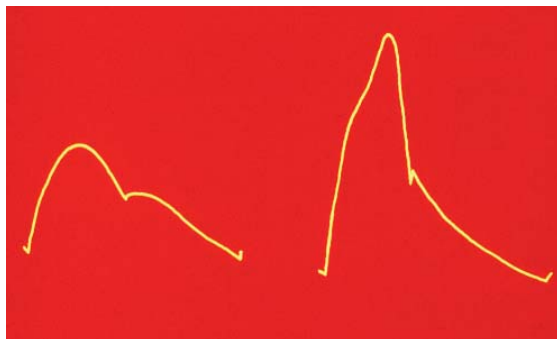
Det er vigtigt at erindre, at betablokkere er førstevalgspræparat hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, specielt i de første år efter akut myokardieinfarkt. Dette er veldokumenteret, eksempelvis i en stor metaanalyse fra 2009 [3].

Cochraneanalysens forfattere konkluderer, at betablokades mindre beskyttende effekt for kardiovaskulære komplikationer skyldes et lidt større fald i det perifere diastoliske blodtryk med øget pulstryk til følge. Vi finder, at den ovenfor beskrevne effekt på den centrale aortablotryksprofil er en mere sandsynlig og mere præcis forklaring.

Hvor står vi i dag med valg af betablokkere ved hypertensionsbehandling? Vi er naturligvis enige i formuleringen i Dansk Hypertensionsselskabs behandlingsvejledning fra 2009 [9]: Betablokkere, spe-

 FIGUR 1

To stiliserede centrale aortablotrykskurver. Til venstre en trykkuve fra et normalt eftergiveligt karsystem, hvor pulsølgerrefleksionen fra periferien når aorta i diastolen. Til højre en pulsølgerkuve fra et mindre eftergiveligt kar, hvor pulsølgerrefleksionen sker hurtigt og når aorta i systolen, hvilket fører til en uhensigtsmæssig stigning i det systoliske tryk og øget pulsamplitude eksempelvis som under betablokkade. Modificeret efter [6].





## ABSTRACT

## Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension

Jenny MH Chen<sup>1</sup>, Balraj S Heran<sup>2</sup>, Marco I Perez<sup>1</sup>, James M Wright<sup>1</sup>

1) Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada. 2) Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula College of Medicine & Dentistry, University of Exeter, Exeter, UK

Contact address: Jenny MH Chen, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, 2176 Health Sciences Mall, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Canada. jenny.chen@ti.ubc.ca. koko\_jesse@hotmail.com

Editorial group: Cochrane Hypertension Group Publication status and date: New, published in Issue 1, 2010.

Review content assessed as up-to-date : 10 November 2009.

Citation: Chen JMH, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007185. DOI: 10.1002/14651858.CD007185.pub2.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### BACKGROUND

Beta-blockers are one of the more commonly prescribed classes of anti-hypertensive drugs, both as first-line and second-line.

### OBJECTIVES

To quantify the effect on systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate and withdrawals due to adverse effects of beta-blocker therapy when given as a second-line drug in adult patients with primary hypertension.

### SEARCH STRATEGY

CENTRAL (The Cochrane Library 2009, Issue 2), MEDLINE (1966-Aug 2009), EMBASE (1988-Aug 2009) and bibliographic citations of articles and reviews were searched.

### SELECTION CRITERIA

Double-blind, randomized controlled trials comparing a beta-blocker in combination

with a drug from another class of anti-hypertensive drugs compared with that drug alone for a duration of 3 to 12 weeks in patients with primary hypertension were included.

### DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two reviewers independently extracted the data and assessed trial quality of each included study.

### MAIN RESULTS

20 double-blind RCTs evaluated the BP lowering efficacy of beta-blockers as second-line drug in 3744 hypertensive patients (baseline BP of 158/102 mmHg; mean duration of 7 weeks). The BP reduction from adding a beta-blocker as the second drug was estimated by comparing the difference in BP reduction between the combination and monotherapy groups. A reduction in BP was seen with adding a beta-blocker to thiazide diuretics or calcium channel blockers at doses as low as 0.25 times the manufacturer's recommended starting dose. The BP lowering efficacy of beta-blockers as a second drug was 6/4 mmHg at 1 times the starting dose and 8/6 mmHg at 2 times the starting dose. Beta-blockers reduced heart rate by 10 beats/min at 1 to 2 times the starting dose. Beta-blockers did not statistically significantly increase withdrawals due to adverse effects but this was likely due to the lack of reporting of this outcome in 35% of the included RCTs.

### AUTHORS' CONCLUSIONS

Addition of a beta-blocker to diuretics or calcium-channel blockers reduces BP by 6/4 mmHg at 1 times the starting dose and by 8/6 mmHg at 2 times the starting dose. When the blood pressure lowering effect of beta-blockers from this review was compared to that of thiazide diuretics from our previous review (Chen 2009), second-line beta-blockers reduce systolic BP to the same extent as second-line thiazide diuretics, but reduce diastolic BP to a greater degree. The different effect on diastolic BP means that beta-blockers have little or no effect on pulse pressure whereas thiazides cause a significant dose-related decrease in pulse pressure. This difference in the pattern of BP lowering with beta-blockers as compared to thiazides might be the explanation for the fact that beta-blockers appear to be less effective at reducing adverse cardiovascular outcomes than thiazide diuretics, particularly in older individuals.

cielt atenolol er ikke rutinemæssigt førstevalgspræparat ved ukompliceret essentiel hypertension. Oftest er de heller ikke andetvalgspræparat, men de kan indgå som tredje eller fjerde medikament i kombinationsbehandling, når det er nødvendigt. Betablokkere er førstevalgspræparat hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Bivirkninger og mindre beskyttende effekt på hjerte-kar-komplikationer, har været afgørende for denne konklusion. De negative effekter på den centrale blodtryksprofil synes ikke at være til stede ved behandling med nyere kardilaterende betablokkere. For disse findes der dog kun dokumentation for effekt på hjertesvigt, men ikke på hårde endepunkter ved hypertension.

**KORRESPONDANCE:** Hans Ibsen, Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus, 4300 Holbæk. E-mail: hib@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 10. februar 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 20. juni 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Black JW, Crowther AF, Shanks RG et al. A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet* 1964;1:1080-1.
2. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *BMJ* 1964;2:725-7.
3. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
4. Ibsen H. Antihypertensiva. I: Kampmann JP, Brøsen K, Simonsen U, red. Basal og klinisk farmakologi. 4. udgave. København: FADL's Forlag, 2010:269.
5. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? *Lancet* 2005;366:1545-53.
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
7. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1021-6.
8. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:353-60.
9. Bang LE, Bruun NE, Christensen KL et al. Hypertension arterialis – behandlingsvejledning. København: Dansk Hypertensionsselskab, 2009.