

## LITTERATUR

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243-50.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1-8.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-8.
- Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE et al. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003;17:811-7.
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-8.
- Bobrie G, Clerson P, Menard J. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715-25.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422-8.
- Bang LE, Christensen KL, Hansen KW. Diagnostisk blodtryksmåling – på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. Dansk Hypertensionselskab, 2006.

## Farmakologisk hypertensionsbehandling

Overlæge Ole Lederballe Pedersen, overlæge Kent Lodberg Christensen, afdelingslæge Lia E. Bang, professor Hans Ibsen & alment praktiserende læge Peter Schultz-Larsen

### STATUSARTIKEL

Regionshospitalet Viborg, Medicinsk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling A, Rigshospitalet, Kardiologisk Klinik B, og Holbæk Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resultaterne af en række store randomiserede undersøgelser fra de seneste år [1-7] og en revision af tolkningen af ældre data [8-10] har nødvendiggjort en opdatering af rekommandationerne for den farmakologiske hypertensionsbehandling. Synet på såvel førstevalgspræparater som på kombinationsterapi ved ukompliceret hypertension er ændret på flere punkter.

### FØRSTEVALGSFARMAKA

#### TIL UKOMPLICERET HYPERTENSION

Ved ukompliceret hypertension forstås forhøjet blodtryk uden organskader eller betydende komorbiditet (herunder diabetes, manifest hjerte-kar-sygdom samt proteintabende nefropati). Den traditionelle tilgang til påbegyndelse af antihypertensiv behandling i denne patientgruppe har i Danmark været baseret på et frit valg mellem fem klasser af farmaka: thiazider, betablokkere (BB), calciumkanal-blokkere (CCB), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitorer (ACEI) eller angiotensin II-receptorblokkere (ARB). De forventelige blodtryksreduktioner for de forskellige præparatyper er af samme størrelsesorden, og valget til den enkelte patient har primært været baseret på lægens skøn og erfaring med de enkelte præparater samt prismæssige hensyn.

Der er nu rationelle grunde til at anfægte dette generelle frie valg, således som det ret bastant er udtrykt i rekommandationer fra det Britiske Hypertensionsselskab [11], og noget mere forsigtigt i de fælles kliniske retningslinjer, som det Europæiske Kardiologiske Selskab og det Europæiske Hypertensionsselskab udsendte i 2007 [12]. Dansk Hypertensions-

selskabs seneste kliniske retningslinjer er fra 2004 og har i henseende til fravalg af BB fået et addendum i 2007. Der arbejdes aktuelt på en revision af rekommandationerne.

### ANGIOTENSINKONVERTERENDE ENZYM-INHIBITORER OG ANGIOTENSIN II-RECEPTORBLOKKERE

Farmaka fra disse to nært beslægtede præparatgrupper er nu sammen med CCB det naturlige valg til yngre patienter, hos hvilke man må forvente mange års fortsat medikamentel behandling, hvor hensynet til fravær af bivirkninger og metabolisk neutralitet må prioriteres. Færre patienter får konstateret diabetes ved sammenligning med BB- og diuretikabaserede regimer [1, 2, 5]. De ældre prisbillige ACEI kræver togangsdosering for at sikre blodtryksmæssig døgn-dækning. Optitrering af præparaterne resulterer i øget blodtryksreduktion – sædvanligvis uden øget bivirkningsfrekvens – men ofte vil en kombination med CCB eller thiazid være rationel og billigere end høj dosering i monoterapi. ACEI giver hos 10-15% af patienterne tør hoste og en lille risiko for angioneurotisk ødem. ARB har bivirkninger på placeboniveau, men kan dog – meget mere sjældent end ved ACEI – medføre angioneurotisk ødem. Ved behandling med ACEI og ARB bør serumkreatinin og elektrolytter kontrolleres jævnlige. På grund af mulig fosterskadende effekt bør ACEI- og ARB-behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet. Den direkte reninhæmmer aliskiren er et nyt og spændende behandlingsprincip, som ikke på nuværende tidspunkt har fundet sin placering som førstevalgspræparat.

### CALCIUMKANAL-BLOKKERE

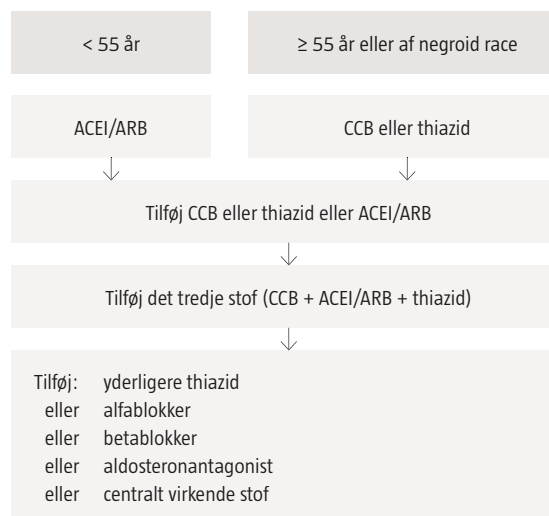
Denne præparatgruppe har haft en forkæret udvikling i klinikken, idet egentlige morbiditets- og mortalitetsundersøgelser i mange år var ikkeeksisterende, og case-kontrol-studier af varierende kvalitet havde peget på mulige risici ved behandlingen. Der er nu solid dokumentation for, at præparaterne – specielt hos midaldrende og ældre højrisikopatienter – er et sikkert og effektivt førstevalg [4, 5, 13]. Præparaterne synes specielt effektive til at forebygge apopleksi og tilfælde af transitorisk cerebral iskæmi (TCI), men har mindre effekt, når det gælder forebyggelse af hjertesvigt [2, 4, 5, 14]. Såvel verapamil som diltiazem kan anvendes, men generelt foretrækkes de mere karspecifikke præparater af dihydropyridin-typen (f.eks. amlodipin, felodipin og nifedipin). Præparaterne har forskellig kinetik, men for de korterevirkende findes depotformuleringer, der gør engangsdosering mulig. Præparatgruppen er i metabolisk henseende neutral, og regelmæssig laboratoriemæssig monitorering er ikke nødvendig. Mest limiterende for den kliniske anvendelse er tilkomsten af deklive ødemer, som er betinget af manglende venodilatation med forøget kapillærtryk. Dosisreduktion eller addition af en ACEI eller ARB kan i mange tilfælde afhjælpe problemet, hvorimod addition af diuretika ikke løser problemet. Nyere CCB som f.eks. lercanidipin kan være et alternativ, men den kliniske dokumentation berettiger ikke til en plads i førstevalgsgruppen til ukompliceret hypertension.

### THIAZIDER OG THIAZIDLIGNENDE PRÆPARATER

Præparatgruppen har et halvt århundrede på bagen, og der findes massiv dokumentation for den gunstige effekt ikke bare på blodtrykket, men også i henseende til morbiditet og mortalitet – specielt hvad angår apopleksi og TCI-tilfælde samt hjertesvigt, hvorimod effekten på koronar morbiditet i monoterapi er mere diskutabel [15]. Præparatgruppen er velegnet til dosering en gang i døgn. I monoterapi ved mild hypertension er en lavdosisstrategi tilrådelig på grund af relativt flad dosis-virknings-kurve og samtidig en stejl dosis-bivirknings-kurve [15, 16]. Hypokaliæmi er hyppigst forekommende og forsøges i de gængse præparationer imødegået ved et indbygget kaliumtilskud eller kombination med et kaliumbesparende diuretikum (amilorid). Hyperurikæmi og hyponatriæmi forekommer jævnligt, ligesom glukosestofskiftet ofte går i diabetisk retning – diabetesincidensen er muligvis endog lidt højere end ved BB som førstevalg [17]. Jævnlig biokemisk monitorering er således nødvendig. Også subjektive bivirkninger som f.eks. impotens, specielt ved høj dosering, forekommer ikke sjældent, og man kan med rette anfægte thiazidernes

FIGUR 1

British Hypertension Societys rekommandationer. Modificeret efter [11].



ACEI = angiotensin-konverterende enzym-inhibitorer; ARB = angiotensin II-receptor-blokkere; CCB = calciumkanalblokkere.

fortsatte plads blandt førstevalgspræparaterne til yngre hypertensionspatienter med tegn på det metaboliske syndrom (jf. BHS rekommandationer, **Figur 1**). Derimod er der ingen tvivl om, at præparatgruppen er uundværlig til kombinationsbehandling og til ældre, hvor der endog er observeret en muligt forebyggende virkning mod osteoporose.

### BETABLOKKERE

En række fremtrædende hypertensionsspecialister har faktisk i en årrække påpeget, at dokumentationen for nytten af initial BB ved ukompliceret hypertension er diskutabel – og i hvert fald skal ansues i relation til de betydende bivirkninger, som ofte optræder [8]. I de fleste større undersøgelser er atenolol det undersøgte præparat og metoprolol mere sjældent anvendt. Således blev atenolol med eller uden tillæg af diuretikum givet i referencegruppen i både LIFE- [1] og ASCOT-undersøgelserne [5]. Begge disse undersøgelser er udført hos midaldrende og ældre patienter med mere kompliceret blodtryks sygdom, men giver sammenstemt et udsagn til klar fordel for et ARB/ACEI-baseret regime – på trods af at hjertesygdom var hyppigt repræsenteret i begge undersøgelser. I et velgennemført større substudie i ASCOT [18] kunne det godtgøres, at atenolol ikke reducerede det centrale blodtryk i samme grad som amlodipin ± perindopril, selv om de målte brakiale blodtryk var helt sammenlignelige – et forhold der kunne have afgørende betydning for den ringere effekt på morbidite-

**FAKTABOKS**

I de aktuelle rekommandationer er betablokkere ikke længere førstehåndsmidler ved i øvrigt ukompliceret hypertension. Hos yngre patienter vil man som hovedregel foretrække at indlede behandlingen med et stof, der angriber renin-angiotensin-systemet (angiotensin-konverterende enzym-hæmmer (ACEI) eller angiotensinreceptorantagonist (ARB)). Hos ældre er det naturlige valg en calciumkanalblokker (CCB) eller et thiaziddiuretikum i lav dosis.

Ved ønske om blodtryksreduktioner over 20/10 mmHg og et hurtigt behandlingsresultat kan behandling evt. indledes med et kombinationsmiddel. Der er flere logiske kombinationspræparater på markedet (ACEI + thiazid, ARB + thiazid, ARB + CCB, ACEI + CCB). Ved behov for trestofskombination vælges tillæg af det ikke allerede benyttede stof fra de tre nævnte stofgrupper.

Er behandlingsmålet ikke nået ved tre stoffer i standarddoseringer, foreligger der »behandlingsresistent« hypertension. Her anbefales primært øgning i diuretikumdosis subsidiært tillæg af betablokker, alfa-beta-blokker, alfablokker eller et centralt virkende stof. Ofte vil tillæg af et kaliumbesparende diuretikum vise sig effektivt.

ten, som blev observeret i hovedstudiet. Det ser ud til, at de nyere BB med indbyggede vasodilaterende egenskaber (carvedilol og nebivolol) har en bedre effekt på det centrale blodtryk end atenolol [19], men der foreligger kun sparsomme data på øvrige surrogatendepunkter og slet ingen på hårde endepunkter for disse præparater ved arteriel hypertension.

I de europæiske kliniske retningslinjer fra 2007 har man valgt at bibeholde BB blandt førstevalgspræparaterne med en række forbehold, og man peger klart på, at anvendelse må ske under hensyntagen til risikoprofil og ledsagende sygdomme [12]. Eksempler herpå kan være tilstedeværende koronar hjertesygdom eller hjereteinsufficiens tilstande, hvor anvendelsen klart er indiceret.

Dosisrelaterede bivirkninger er træthed, stemningsændringer, muskeltræthed, bradykardi og impotens (oftere psykologisk end farmakologisk betinget), og flere patienter får konstateret diabetes under behandlingen sammenlignet med andre regimer [17].

**KOMBINATIONSBEHANDLING**

Ved utilstrækkelig blodtryksreducerende effekt af et enkelt farmakon tillægges et præparat fra en anden præparatgruppe. Ikke alle kombinationer er lige rationelle. Ved primært valg af ACEI eller ARB er tillæg af thiazid eller CCB rationel – og der findes nu gode kombinationspræparater med begge præparatyper i Danmark. Når udgangspunktet er et diuretikum eller CCB, gælder selvfølgelig det omvendte, at ACEI eller ARB er det rationelle tillægspræparat – således som det også kommer til udtryk i NICE/BHS kliniske retningslinjer [11] (Figur 1). De aktuelle overbevisende

fund i hårde endepunkter i ACCOMPLISH-undersøgelsen [6], hvor kombinationen af ACEI + hydroklor-thiazid blev testet over for ACEI + amlodipin hos højrisikopatienter, har dog givet anledning til at overveje thiazidernes ellers solide position som fast andetvalg i kombinationsterapi [6].

Tidligere tiders ret sindige tilgang til kombinationsbehandling er nu forladt – ikke mindst i lyset af resultaterne fra VALUE-studiet, hvor en langsom optitrering i den farmakologiske behandling medførte en øget komplikationsfrekvens hos de patienter, som ikke nåede behandlingsmålet inden for det første halve år af behandlingen [4]. Rekommandationen er nu at gribe til initialbehandling med et kombinationspræparat, når en blodtryksreduktion på 20/10 mmHg er ønskelig hos en højrisikopatient (tilstedeværende organskader eller komorbiditet) med veldokumenteret hypertension [12]. Anvendelse af fastdosis-kombinationspræparater er effektiv og fremmer i høj grad kompliance. Hos ældre patienter bør initial kombinationsbehandling ske med en vis forsigtighed pga. risiko for ortostatisk hypotension.

Er der behov for et tredje præparat, er tillæg af det ikke allerede anvendte præparat (ACEI/ARB, thiazid eller CCB) det rationelle valg. Kombinationen af ACEI og ARB har igennem de seneste år opnået en vis udbredelse hos nyresyge diabetikere, men der er nyligt rejst tvivl om, hvorvidt det er tilrådeligt i almindelighed [7].

**BEHANDLINGRESISTENT HYPERTENSION**

Betegnelsen anvendes om en tilstand, hvor anvendelse af tre antihypertensiva (hvoraf det ene bør være et diuretikum) i relevante doser ikke har resulteret i tilfredsstillende behandlingseffekt [20]. Se Dansk Hypertensionsselskabs nye vejledning for detaljer. Ægte behandlingsresistens er sjældent forekommende. Kittelhypertension og nonkompliance er hyppige årsager til, at behandlingsmålet tilsyneladende ikke kan opnås. Fjerde trin i behandlingen ved ægte resistent hypertension kan være en øgning i diuretikumdosis, da der ofte er en »volumenkomponent« i behandlingsresistens. Endvidere vil en dosisøgning pga. tilstedeværende blokering af den diuretikum-inducerede øgede aktivitet i renin-angiotensin-systemet ikke give den samme flade dosis-virknings-kurve, som når diuretikum gives i monoterapi. Alternativt kan tillægges BB, alfablokker, en alfa-beta-blokker eller et centralt virkende antihypertensivum (f.eks. moxonidin). Der vil ofte være en god effekt ved tillæg af en aldosteron antagonist, spironolakton, da tilstanden synes at være associeret med en vis grad af hyperaldosteronisme [20]. Endelig er der en mulighed for i specialistregi at anvende det kraftigt vasodilaterende

stof minoxidil, som kræver separat udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Samtidig effektiv diuretisk behandling og betablokade er herunder obligat.

**KORRESPONDANCE:** Ole Lederballe Pedersen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: lederballe@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 20. januar 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  2. 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. *JAMA* 2002;288:2981-97.
  3. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl J Med* 2003;348:583-92.
  4. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
  5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
  6. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008;359:2417-28.
  7. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med* 2008;358,1547-59.
  8. Messerli FH, Beevers G, Franklin S et al. Beta-blockers in hypertension – the
- emporor has no clothes: An open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:870-3.
9. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
  10. Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008;26:161-3.
  11. Seever P. New hypertension guidelines from the National Institute for health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *JRAAS* 2006;7:61-3.
  12. The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
  13. Epstein BJ, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 2007;67:1309-27.
  14. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE et al. the valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006;48:385-91.
  15. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985;291:97-104.
  16. Carlsen J, Køber L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendroflumethiazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975-8.
  17. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
  18. 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 (CAFÉ) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
  19. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351-6.
  20. Calhoun DA, Jones D, Stephen MD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.

## Hypertension og hjernen

Overlæge Hanne Christensen & overlæge Svend Strandgaard

Apopleksi er den 3. hyppigste dødsårsag i den vestlige verden og den hyppigste årsag til invaliditet i voksenalderen. Hypertension er en vigtig risikofaktor for både iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi og for demens, og en effektiv blodtryksnedsættende behandling formår at ophæve det meste af den hypertensionsbetingede overhyppighed af disse tilstande.

### DEN CEREBRALE HÆMODYNAMIK VED HYPERTENSION

Hjernens kredsløb er under normale forhold autoreguleret, dvs. trykket holdes konstant inden for vide grænser af blodtryk og intrakranielt tryk. Under en vis blodtryksgrænse falder hjernens gennemblødning. Ved kronisk hypertension indtræder en remodelering af hjernens modstandskar, således at disse får mindre lumen, tykkere vægge og mindre evne til maksimal dilatation. Dette medfører, at autoregulationens nedre grænse for, hvornår en tilstrækkelig ce-

rebral gennemblødning kan opretholdes, forskydes mod højere blodtryksniveauer. Ved langvarig kronisk antihypertensiv behandling kan den hypertensive adaptation af hjernens modstandskar normaliseres helt eller delvis [1]. Disse forhold har ingen betydning for behandlingen af grad 1 og 2 hypertension, hvor det i praksis er næsten umuligt at overbehandle blodtrykket. Ved grad 3 hypertension og især ved malign hypertension bør den initiale blodtryksnænkning derimod foregå gradvist og uden drastiske blodtryksfald, så hjernens kredsløb får tid til at indstille sig på det lavere blodtryk, da episoder af cerebral iskæmi ellers kan blive udløst.

### HYPERTENSIONSINDUCEREDE

#### STRUKTURELLE FORANDRINGER I HJERNEN

Hypertension medfører en acceleration i udviklingen af aldersinducerede forandringer i hjernens hvide

### STATUSARTIKEL

Bispebjerg Hospital,  
Neurologisk Afdeling N,  
og Herlev Hospital,  
Nefrologisk Afdeling