



Valg av blodtrykksmiddel ved samtidig hjertesvikt

I november 2000 arrangerte Institutt for farmakoterapi en høring i samarbeid med flere av Legeforeningens spesialforeninger for å belyse patofysiologiske og kliniske aspekter ved samtidig hypertensjon og hjertesvikt. Med utgangspunkt i et referat fra møtet sammenfattes her noen retningslinjer for medikamentell behandling.

De to viktigste årsakene til hjertesvikt er hypertensjon og koronarsykdom. Hypertensjon dobler risikoen for hjertesvikt, og koronarsykdom medfører seks ganger så høy risiko (1). Men da hyppigheten av hypertensjon langt overskrider hyppigheten av koronarsykdom, er den tilskrivbare risiko for hjertesvikt omtrent like stor for disse to sykdomsgruppene. Medikamentelt oppnår man rundt 50% risikoreduksjon for hjertesvikt ved å behandle høyt blodtrykk.

Hva svikter i hjertet ved hypertensjon?

Utviklingen av hjertesvikt ved hypertensjon skjer dels via hypertrofi og dels via myokardinfarkter. Ved hypertrofi finner man histologisk en økning av myocyttenes størrelse og senere også tap av normal myocytstruktur samt fibrose med økt innhold av kollagen. Dette opptrer ved vedvarende trykkbelastning av venstre ventrikel. Sirkulerende hormoner og lokalt produserte

Ivar Aursnes

i.a.aurunes@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Hovedbudskap

- Ved medikamentell behandling av høyt blodtrykk oppnås 50% redusert risiko for utvikling av hjertesvikt
- Blodtrykksenkende midler ved tegn på samtidig hjertesvikt velges ut fra en kombinasjon av teoretiske betraktninger og resultater fra blodtrykksstudier
- Hovedmidlene er ACE-hemmere, diuretika og betablokkere

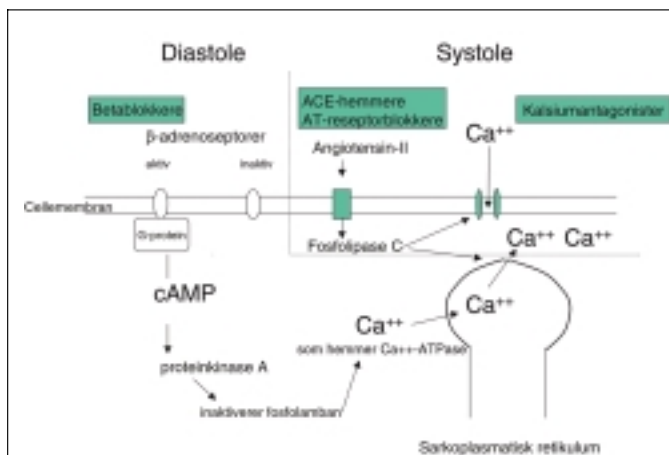
signalstoffer er også involvert i hypertrofi-prosessen. Hjertemuskelceller isolert fra hjerter med svikt har nedsatt kontraktil funksjon og forlenget relaksasjonstid. En sentral årsak til dette er at hjertemuskelcellene har en sviktende intracellulær kalsiumhomøostase.

Figur 1 viser et utsnitt av cellemembranen i en hjertemuskelcelle med to β -adrenosep-

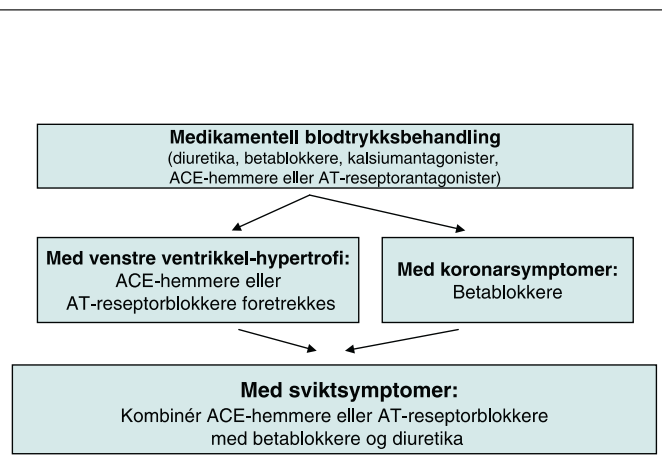
torer, en angiotensinreseptor og en kalsiumkanal inntegnet. Medikamentene virker på utsiden av membranen og påvirker via forskjellige mekanismer konsentrasjonsendringene av kalsium i cytoplasma. Hovedeffekten er at svingningene i nivået av fritt kalsium i cytoplasma reduseres, noe man mener fører til mindre belastning på hjertemuskelcellene og dermed redusert svikt. Normalt skal konsentrasjonen av kalsium falle i diastolen og øke i systolen. Betablokkere øker diastolisk fritt kalsium i muskelcellene ved at kjeden som fører til at kalsium strømmer inn i det sarkoplasmatiske retikulum ikke igangsettes. Fosfolipase C bidrar både til at kalsium strømmer inn i cellen utenfra og ut av det sarkoplasmatiske retikulum i systolen, og angiotensin II-reseptorblokkere og ACE-hemmere forhindrer dette. Kalsiumantagonister virker direkte på kalsiumkanalen i cellemembranen og hemmer innstrømming.

Behandlingsindikasjoner

Venstre ventrikel-hypertrofi uten åpenbar annen forklaring enn hypertensjonen er indikasjon for å redusere diastolisk blodtrykk til 90 mm Hg. Dette gjelder der det foreligger EKG-kriterier så vel som ultralyddiagnostikk som uttrykk for hypertrofi. En annen indikasjon for behandling er begynnende diastolisk dysfunksjon. Dette kan foreligge uten systolisk dysfunksjon eller hypertrofi og kjennetegnes ved spesielle kriterier ved ekkodoppler-registreringer. Ut fra teoretis-



Figur 1 Angrepsstedene for de viktigste legemiddelgruppene som benyttes ved samtidig hypertensjon og hjertesvikt



Figur 2 Forslag til medikamentell håndtering av pasienter med blodtrykksforhøyelse

ke betraktninger vil ekkodoppler kunne bli en nyttig undersøkelse, men prospektive kliniske studier som bekrefter dette foreligger ennå ikke.

Nytten av nevrohumorale målinger er uavklart, men forhøyet BNP (brain natriuretic peptide) er forbundet med dårlig prognose. Dessuten synes effekten av nevrohormonell blokkade med angiotensinkonvertase (ACE)-hemmere og betablokkere å avhenge av graden av nevrohormonell aktivering.

Valg av blodtrykksmidler

I utgangspunktet kan alle blodtrykksmidler benyttes for å få ned trykket hos pasienter uten etablert svikt (fig 2). Ved samtidig koronarsykdom intensiverer man betablokkerbehandlingen. Dette kan gjøres ved å registrere hvilepuls før og etter doseøkning. Om nødvendig reduserer man doseringen av andre blodtrykksmidler som benyttes samtidig. Man må hindre at blodtrykket faller for lavt slik at det fører til svimmelhet.

Ved påvist hypertrofi er ACE-hemmere/angiotensin (AT)-reseptorblokkere viktigst. AT-reseptorblokkere benyttes ved intoleranse for ACE-hemmere, siden dokumentasjonen for AT-reseptorblokkere er noe svakere.

Ved etablert hjertesvikt vil man benytte en kombinasjon av midler som også inkluderer diuretika. Tiazidene er her førstevalget. Sterktvirkende diuretika er indisert ved økende hjertesvikt eller der det inntreffer nyresvikt. De alvorligst angrepne pasientene skal også ha en liten dose spironolakton.

Kalsiumantagonistenes plass i dette bildet er noe omdiskutert (2). Sannsynligvis gjør man ikke noe galt om man benytter kalsiumantagonister for å senke blodtrykket ved hjertesvikt hos pasienter uten koronarsykdom.

Betablokkere har sin plass, men hvilke som er mest velegnet, kan diskuteres. En forklaring på deres forskjellige effekt i kliniske studier og noen uventede resultater kan være såkalt invers agonisme. Betaadrenerge reseptorer kan, kanskje med bakgrunn i genetisk polymorfisme, forekomme som forskjellige isomerer med ulik grad av evne til å sette i gang de intracellulære prosessene når de aktiveres. Betablokkere kan ha ulik effekt på slike isomerer og gi paradoksal effekt.

Alfablokade uten samtidig betablokade kan være uheldig ut fra teoretiske betraktninger. Også kliniske resultater tyder på at alfareseptorblokkerne er uegnet ved hjertesvikt (3). Likeledes har moksonidin (sentralt virkende sympatikolytikum) vist negativ effekt på hjertesvikt i en undersøkelse (4).

Konklusjoner

Ved samtidig hypertensjon og hjertesvikt benytter man de samme medikamentgruppene som ved ukomplisert hypertensjon (fig 1). Behandlingsgrensen settes til 90 mm Hg diastolisk blodtrykk. Nyere undersøkelser

kan tyde på at man skal være forsiktig med kalsiumantagonister der koronarsykdom eller hjertesvikt kompliserer hypertensjonen (5).

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. *Blood Press* 1999; 8: 253–6.
2. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–54.
3. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
4. Coats AJ. Heart Failure 99 – the MOXCON story. *Int J Cardiol* 1999; 71: 109–11.
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–64.

○

Annonsen