

Legemidler i praksis

Forebygger kalsiumantagonister hjertesvikt ved hypertoni?

De siste ti år er hjertesvikt tatt med som ett av flere kliniske endepunkter i blodtrykksundersøkelser. Er det noen forskjell i legemidlenes evne til å forebygge hjertesvikt? En sammenstilling av relevante kliniske undersøkelser viser at de best etablerte blodtrykksmidlene, med unntak av kalsiumantagonistene, har meget god evne til å forebygge utviklingen av hjertesvikt.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Ivar Aursnes

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

Blodtrykksenkende behandling av hypertenikere hindrer utviklingen av hjertesvikt (1). Diuretika, angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere) og betablokkere er de viktigste ved bruk av blodtrykksmidler ved *samtidig* hjertesvikt (2). Kalsiumantagonister er anbefalt brukt kun der hjertesvikten ikke skyldes koronarsykdom. Koronarpassienter, derimot, kan ha god nytte av betablokkere.

Det har lenge vært satt spørsmålsteget ved utstrakt bruk av kalsiumantagonister (3, 4), også i Tidsskriftet (5). Utprøvinger hos forskjellige pasientkategorier har gitt vekslende resultater, men det er utbredt enighet om at korttidsvirkende dihydropyridinderivater ikke skal benyttes ved akutt koronarsykdom. Senere utprøvinger er hovedsakelig blitt foretatt med preparater med lang virketid. Amlodipin har fått en spesiell plass pga. den lange halveringstiden. Når det gjelder blodtrykksstudier, er det, med unntak av den første delen av NORDIL-studien (6), utelukkende benyttet preparater med protrahert effekt. Dette dreier seg hovedsakelig

om legemidler av dihydropyridintypen, igjen med unntak av NORDIL-studien, der man benyttet diltiazem.

Kliniske studier

I kliniske studier er sammenlikningsgrunnlaget effekten av diuretika og/eller betablokkere (dvs. standardbehandling). Resultatene fra flere kliniske studier er fremstilt i figur 1. Det er små forskjeller mellom de ulike midlene når det gjelder risikoen for å utvikle hjertesvikt. Totalinntrykket er at ACE-hemmere, sammen med en angiotensinreseptorblokker i LIFE-undersøkelsen (7), tenderer til å gi et vel så godt resultat som standardbehandling, mens det motsatte ser ut til å være tilfellet for kalsiumantagonistene.

Kvalitetsmessige justeringer

Enkelte av undersøkelsene kan sies å være beheftet med mangler. I CAPP-undersøkelsen (8) var blodtrykket i ACE-hemmergruppen i utgangspunktet høyere enn i kontrollgruppen, noe som har vært antatt skyldes en feil under randomiseringen. Ved en korrekt randomisering ville trolig den relative risikoen ved bruk av ACE-hemmer være enda gunstigere. Det er også rimelig å anta at resultatene for ACE-hemmer i ALLHAT-undersøkelsen (9) bør justeres på samme måte. Mye tyder på at prosedyrene som ble benyttet da man la til medikamenter pga. dårlig primæreffekt, favoriserte diuretikagrupper i denne undersøkelsen. Med disse justeringene blir det samlede bildet ytterligere konsistent. Evnen til å forebygge utvikling av hjertesvikt kan rangeres slik: ACE-hemmere på topp, fulgt av standardbehandling (diuretika/betablokkere) og deretter kalsiumantagonister, men forskjellene er små.

Metaanalyser

At det dreier seg om små forskjeller mellom medikamentgruppene, kommer tydeligere frem i figur 2, som viser resultatene fra en metaanalyse av de samme undersøkelsene som i figur 1 (1). Alle medikamentgrupper har evnen til å nedsette forekomsten av hjertesvikt med rundt 50% i forhold til placebo. Den relative risikoen for ACE-hemmernes effekt testet mot effekten av kalsiumantagonister er 0,79 (kredibilitetsintervall 0,65–0,95). Med forbehold om at undersøkelsene har metodologiske mangler og forskjeller, kan man konkludere at ACE-hemmerne muligens kan være 20% bedre enn kalsiumantagonistene når man bruker hjertesvikt som effektmål.

Beregningene i figur 2 er utført med bayesiansk teknikk og gjengitt med tillatelse fra redaktøren av tidsskriftet der den originale publikasjonen stod (1). Usikkerhetsanslagene ble beregnet ved hjelp av en generalisert versjon av Bayes formel og ved bruk av simuleringer. Begrepet konfidensintervall erstattes med kredibilitetsintervall når dette benyttes i bayesiansk sammenheng. De nyeste legemiddelutprøvingene, LIFE-, ALLHAT- og ANBP2-studien (10), forelå ikke da analysen ble utført, men til gjengjeld inkluderte man også studier der placebo ble gitt til kontrollgruppene, noe som gav økt statistisk styrke. På den måten fikk man fire forskjellige grupper analysert samtidig og dermed veid mot hverandre

Andre legemidler

Alfablokkerne ble utprøvd i en egen gren av ALLHAT-studien (9). Denne delen av undersøkelsen ble stoppet før tiden, fordi det ble observert en 100% økning i forekomsten av hjertesvikt. Nøyaktigheten av diagnosen hjertesvikt har imidlertid vært trukket i tvil, spesielt fordi endepunktskomiteen ikke vurderte alle hendelsene. I ettertid er dette spørsmålet forsøkt evaluert, og resultatet er nylig publisert (11). Langt på vei bekreftes riktigheten av de opprinnelige hjertesviktdiagnosene.

Den samme tvilen har meldt seg når det gjelder riktigheten av hjertesviktdiagnosen i kalsiumantagonistdelen av ALLHAT-studien (9). Kalsiumantagonister er kjent for å gi ødemer uten at det foreligger hjertesvikt. Årsaken er økt kapillærtrykk pga. dilatasjon av de prekapillære sfinkterne. En post hoc-analyse av dette er i gang.

På markedet er det ytterligere et legemiddel med et noe avvikende virkningsmønster,



Hovedbudskap

- Medikamentell behandling av høyt blodtrykk halverer forekomsten av hjertesvikt ved hypertoni
- Diuretika, ACE-hemmere og betablokkere er etablerte førstehåndsmidler ved hypertoni og forebygger hjertesvikt
- Et alternativ er kalsiumantagonister, selv om den forebyggende effekten på hjertesvikt er noe mindre

nemlig moksonidin, som er en annengenerasjons sentraltvirkende sympatikushemmer. Hemodynamisk kan man vente effekter på linje med dem man får av alfablokkere. MOXCON-undersøkelsen (12) viste at midlet er uegnet i hvert fall ved behandling av hjertesvikt.

Diskusjon

I en lederartikkel i JAMA i forbindelse med publikasjonen av resultatene i ALLHAT-studien ble det hevdet at tiazider, ev. det tiazid-liknende klortalidon, skal være førstehåndsmidler ved behandling av høyt blodtrykk (13). I tillegg til å ha like god effekt som de øvrige midlene er de betydelig billigere. Dessuten ble det anført at diuretika alltid bør være en del av et sammensatt behandlingsopplegg. Det er vanskelig å være uenig i disse synspunktene.

Noe vanskeligere er det å ta standpunkt til kalsiumantagonistenes plass i behandlingen. Tidligere mistanker om blødningsrisiko, kreftfare og depresjon er avkreftet med de siste undersøkelsene. Effekten på andre endepunkter, slik som hjerneslag og koronarsykdom, er analysert i metaanalyser (1, 14). Mens effekten på hjerneslag er lik for alle gruppene, er effekten av kalsiumantagonistene noe dårligere med henblikk på forebyggende effekter på koronarsykdom. I ALLHAT-studien fant man imidlertid ingen forskjell i effekt på koronarsykdom ved sammenlikning av kalsiumantagonisten amlodipin med et diuretikum. Dette kan gi mistanke om at amlodipin har en gunstigere effekt ved koronarsykdom enn de øvrige kalsiumantagonistene.

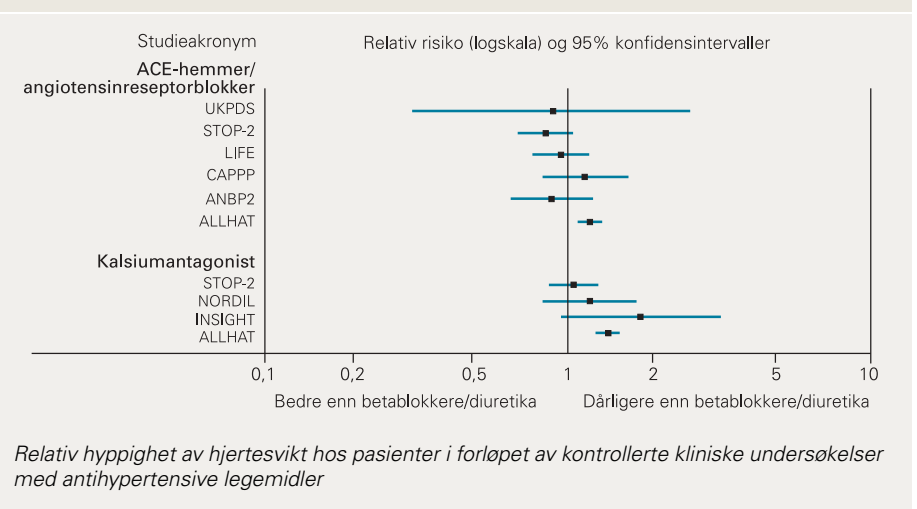
Selv om mange negative rapporter om nytten av kalsiumantagonister nå er imøtegått, gjenstår det at denne medikamentgruppen ikke har den beste forebyggende effekten på hjertesvikt, noe som gjør at legemidlene i denne gruppen ikke er et naturlig førstevalg i blodtrycksbehandlingen. Konklusjonen styrkes av en nylig publisert undersøkelse der kalsiumantagonisten verapamil ble sammenliknet med diuretika og betablokkere. Denne undersøkelsen ble av økonomiske grunner avsluttet før tiden, men det forelå da en signifikant økt forekomst av hjertesvikt i verapamilgruppen (15).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt økonomisk støtte fra legemiddelfirmaene Pharmacia og Bristol-Myers Squibb.

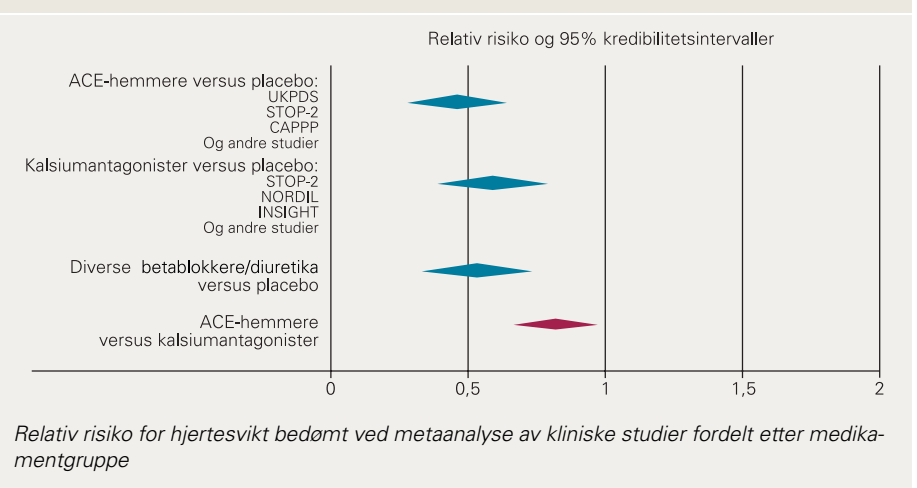
Litteratur

- Aursnes I, Tvette IF, Gåsemyr J, Natvig B. Clinical efficacies of antihypertensive drugs. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 1–8.
- Aursnes I. Valg av blodtryksmiddel ved samtidig hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2975–6.
- Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187–92.
- Furberg CD, Psaty BM. Should dihydropyridines be used as first-line drugs in the treatment of hypertension? The con side. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2157–61.

Figur 1



Figur 2



- Aursnes I, Osnes JB, Platou ES. Klinisk bruk av kalsiumantagonister. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 826–8.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings G.L et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
- Piller LB, Davis BR, Cutler JA, Cushman WC, Wright JT, Williamson JD et al. Validation of heart failure events in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants assigned to doxazosin and chlorthalidone. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002; 3: 10.
- Coats AJ. Heart Failure 99 – the MOXCON story. *Int J Cardiol* 1999; 71: 109–11.
- Appel LJ. The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288: 3039–42.
- 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.
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–82.