

Kalsiumantagonister ved høyt blodtrykk

Det finnes et stort utvalg av blodtrykksmedisiner tilhørende mange medikamentgrupper, og det kommer stadig resultater fra nye kliniske studier. Dette gjelder også for kalsiumantagonister, som ble etablert som blodtrykksmedikamenter allerede i 1970-årene. Hvilken plass har de i dagens blodtryksbehandling?

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Kalsiumantagonister senker blodtrykket effektivt, og i kontrollerte kliniske forsøk er det vist at de forebygger kardiovaskulære hendelser. De fleste vurderinger av antihypertensiv behandling konkluderer med at nytten i første rekke er knyttet til blodtryksreduksjonen per se og i det vesentlige uavhengig av hvilket medikament som benyttes (1).

Materiale og metode

Artikkelen er basert på egen litteraturliste og ikke-systematiske søk i PubMed med et skjønnsomt utvalg artikler basert på forfatterens egen erfaring på området.

Virkningsmekanismer

Ved essensiell hypertensjon er den perifere karmotstanden forhøyet på grunn av økt tonus i arteriolenes glatte muskelceller. Tonuskningen er knyttet til høy intracellulær kalsiumionekonsentrasjon.

Kalsiumantagonistene hemmer influks av kalsiumioner i glatte muskelceller og senker dermed den perifere karmotstanden (fig 1). Dette er virkningsmekanismen for dihydropyridinderivatene (amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, lerkandipin). Verapamil (fenylalkylamin) og diltiazem (benzotiazepin) har i tillegg en negativ inotrop virkning på myokard, noe som også bidrar til blodtryksreduksjonen. Alle de nevnte kalsiumantagonistene er registrert i Norge.

Kontrollerte kliniske studier

Kalsiumantagonister mot placebo

Nytten av kalsiumantagonister er dokumentert i flere kliniske studier. I en metaanalyse som inkluderte vel 7 000 pasienter ble det funnet statistisk signifikante reduksjoner i endepunktene slag (38%), koronarsykdom (22%), større kardiovaskulære hendelser (18%) og kardiovaskulær død (22%) (2). Det var en ikke-signifikant økning i hyppigheten av hjertesvikt (21%, $p = 0,17$) og en ikke-signifikant reduksjon i totaldødelighet (11%, $p = 0,99$).

Kalsiumantagonister

mot andre antihypertensiver

Dihydropyridinderivatene, diltiazem og verapamil er i kontrollerte kliniske studier og i metaanalyser blitt sammenliknet med diuretika/ β -blokkere, ACE-hemmere og andre antihypertensiver (2–6). I disse sammenlikningene var det i noen studier en tendens i retning av færre slag hos dem som ble behandlet med kalsiumantagonister. For andre kardiovaskulære endepunkter varierte resultatene. I de fleste studiene ble det funnet flere tilfeller av hjertesvikt (2–5) og i noen studier også flere koronare hendelser (3, 5) enn i sammenlikningsgruppene.

En mye omtalt studie nevnes spesielt fordi resultatene ofte er blitt feiltolket. I ASCOT-BPLA-studien (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) ($n = 19\,257$) var basisbehandlingen enten amlodipin eller atenolol (7). Etter 5,5 år var risikoen for det primære endepunktet (ikke-fatal hjerteinfarkt inkludert stumt infarkt og fatal hjertesykdom) i amlodipingruppen ikke-signifikant redusert med 10%. Derimot var det, sammenliknet med atenolol, statistisk signifikant reduksjon når det gjaldt flere sekundære kardiovaskulære endepunkter. Men etter justering for større blodtryksreduksjon ved amlodipinbasert behandling, samt for biokjemiske og kliniske variabler, var det ikke lenger statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlingsgruppene (8).

I den nylig publiserte ACCOMPLISH-studien, der en fast kombinasjon av benazepril (ACE-hemmer) og amlodipin ble sammenliknet med benazepril og hydroklortiazid (9), kom den førstnevnte behandlingen best ut. Det primære endepunktet (kombinasjon av kardiovaskulære hendelser og kardiovaskulær død) ble redusert med 20%. Forekomsten av fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt var 22% lavere, for det sekundære endepunktet hospitalisering for hjertesvikt var den lik i begge gruppene (1,7%).

Bivirkninger

Kalsiumantagonister, særlig dihydropyridinderivatene, kan gi ankelødemer, hodepine og «flushing». For øvrig gir preparatene få subjektive plager. Verapamil og diltiazem har i større doser en negativ inotrop effekt, og de kan også forårsake atrioventrikulært blokk. Kalsiumantagonistene har ikke ugunstige metabolske effekter.

Medikamentvalg/kombinasjonsbehandling

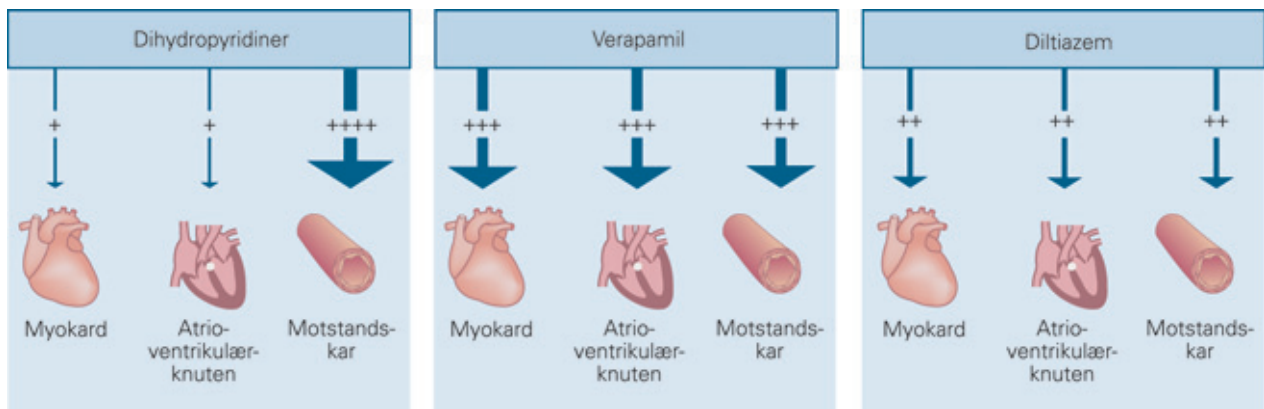
Kalsiumantagonister er, på linje med andre antihypertensiver, et alternativ ved oppstart og vedlikehold av hypertensjonsbehandling. Dog er det indisier på at de ulike antihypertensivene kan ha særlige fortrinn ved spesielle sykdomstilstander. Kalsiumantagonistene peker seg ikke ut som typiske første-linjemedikamenter. Årsaken er blant annet at noen forskere har vært kritiske til bruk av kalsiumantagonister som førstevalg ved hypertensjon fordi de sammenliknet med andre antihypertensiver er dårligere til å forebygge hjertesvikt. I tillegg er det usikkert hvor effektivt de forebygger koronare hendelser (3). I de europeiske hypertensjonsretningslinjene fra 2007 er det gitt en oversikt over foretrukket legemiddel ved ulike tilstander (tab 1) (10).

Ofte er det behov for mer enn ett medikament for å nå blodtryksmålet, og hos pasienter med høy risiko kan behandlingen starte med to medikamenter. Kalsiumantagonister er velegnet for å kombineres med tiazider, ACE-hemmere og AII-reseptorblokkere. Dihydropyridinderivatene, men ikke verapamil og diltiazem, kan også kombineres med β -blokkere.

I de senere år er det blitt vanligere å kombinere ulike substanser i én tablett. Mest vanlig er kombinasjonstabletter som inneholder et tiazid (hydroklortiazid) og enten en ACE-hemmer eller en AII-reseptorblokker. I mange land har kombinasjonstabletter vært vanligere enn i Norge. Kombinasjonen av

Hovedbudskap

- Kalsiumantagonistene reduserer den perifere karmotstanden og har en sikker antihypertensiv effekt
- Kalsiumantagonister egner seg utmerket i kombinasjon med de fleste andre antihypertensiver
- Medikamentene kan utløse hjertesvikt



Figur 1 Hemmende effekt av kalsiumantagonister på myokard, atrioventrikulærknute og motstandskår

amlodipin og valsartan (All-reseptorblokker) har allerede markedsføringstillatelse her i landet, og det er grunn til å tro at flere kombinasjonstabletter etter hvert vil bli lansert.

Konklusjon

Det er noe divergerende oppfatninger om hvordan de ulike antihypertensivene skal brukes i klinisk praksis. De europeiske retningslinjene anbefaler stor frihet i valg av førstelinjemedikament (10), mens de sist publiserte amerikanske retningslinjene angir tiazider som førstevalg (11). Nye amerikanske retningslinjer er ventet i 2010. Kalsiumantagonistene har gunstig hemodynamisk profil. Etter vår vurdering kan disse i spesielle situasjoner være egnet enten som førstevalg eller de kan legges til når målblodtrykket ikke nås med andre medikamenter. Kostnadshensyn gjør at myndighetene siden 2004 har bestemt at tiazider skal være førstevalget hos pasienter med ukomplisert hypertensjon i Norge.

Hos pasienter med hjertesvikt skal diltiazem og verapamil ikke brukes, og forsiktighet må også utvises ved bruk av dihydropyridiner – ingen bruk ved ikke-kompensert hjertesvikt.

Knud Landmark

k.h.landmark@medisin.uio.no

Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi
Fakultetsdivisjonen Rikshospitalet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia/Pfizer, SolvayPharma og Leo Pharma, Åsmund Reikvam har fått honorar for foredrag, møteledelse og rådgivning og/eller reisestøtte fra Astra-Zeneca, MSD, Novartis og NycomedPharma.

Litteratur

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to

- lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
3. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH 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.
4. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
5. www.kunnskapsenteret.no/Publikasjoner/4786.cms (15.10.2009).
6. 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. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al, for the ASCOT investigators. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
8. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al, for the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–13.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
10. 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.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7 Report. JAMA* 2003; 289: 2560–72.

Manuskriptet ble mottatt 27.2. 2009 og godkjent 15.10. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.

Tabell 1 Foretrukne legemidler ved antihypertensiv behandling. Oversatt og gjengitt etter tillatelse fra *Journal of Hypertension* [10]

Kliniske hendelser	Legemiddel
Tidligere slag	Alle antihypertensiver
Tidligere hjerteinfarkt	β-blokkere, ACE-hemmere, All-reseptorblokkere
Angina pectoris	β-blokkere, kalsiumantagonister
Hjertesvikt	Diuretika, β-blokkere, ACE-hemmere, All-reseptorblokkere, aldosteronantagonister
Atrieflimmer	
Paroksysisk	All-reseptorantagonister, ACE-hemmere
Permanent	β-blokkere, ikke-dihydropyridin-kalsiumantagonister
Perifer arteriesykdom	Kalsiumantagonister
Andre tilstander	
Isolert systolisk hypertensjon (eldre)	Diuretika, kalsiumantagonister
Metabolsk syndrom	ACE-hemmere, All-reseptorblokkere, kalsiumantagonister
Diabetes mellitus	ACE-hemmere, All-reseptorblokkere
Graviditet	Kalsiumantagonister, metyldopa, β-blokkere, diuretika