
Serumkonsentrasjonsmåling av antihypertensiver er nyttig ved ukontrollert hypertensjon

KRONIKK

MIMI STOKKE OPDAL

uxmist@ous-hf.no

Mimi Stokke Opdal er dr.med., spesialist i klinisk farmakologi, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STINE ROGNSTAD

Stine Rognstad er spesialist i klinisk farmakologi, overlege og ph.d.-kandidat ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

FRODE EDVARDBSEN

Frode Edvardsen er spesialist i allmennmedisin og i klinisk farmakologi, fastlege i Trondheim og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LENE VERNÅS HALVORSEN

Lene Vernås Halvorsen er overlege og ph.d.-kandidat ved Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Hun har et ubetalt verv i European Society of Hypertension.

RUNE MO

Rune Mo er dr.med., spesialist i kardiologi, seksjonsoverlege ved Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital og førsteamanuensis ved NTNU. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGEBJØRG GUSTAVSEN

Ingebjørg Gustavsen er dr. philos, spesialist i klinisk farmakologi, seksjonsleder og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE CECILIE K. LARSTORP

Anne Cecilie K. Larstorp er ph.d., spesialist i medisinsk biokjemi, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CAMILLA LUND SØRAAS*

Camilla Lund Søråas er ph.d. og lege i spesialisering i arbeidsmedisin ved Seksjon for miljø- og arbeidsmedisin, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE HELLAND*

Arne Helland er ph.d., spesialist i klinisk farmakologi, overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital og førsteamanuensis ved NTNU. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

*Camilla Lund Søråas og Arne Helland har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

En tredjedel av Norges voksne befolkning har høyt blodtrykk. Til tross for livsstilsråd og legemiddelbehandling oppnår bare halvparten de anbefalte blodtrykksverdiene. Måling av legemiddelkonsentrasjoner i serum kan identifisere mangelfull etterlevelse og kan benyttes til å persontilpasse behandlingen.

Det er urovekkende at halvparten av pasienter med høyt blodtrykk ikke oppnår behandlingsmålene, til tross for livsstilsråd og legemiddelbehandling (1–3). Persisterende hypertensjon er assosiert med sykdomsutvikling i hjerte, kar, hjerne og nyrer. Hypertensjon er på verdensbasis den viktigste årsaken til tapte leveår (4).

Blodtrykket påvirkes av en rekke forhold, og målingene bør derfor utføres standardisert. I 2023 publiserte Den europeiske hypertensjonsforeningen oppdaterte retningslinjer for blodtrykksbehandling med definisjon av høyt blodtrykk basert på de ulike målemetodene som måling på legekontor, ambulatorisk (24 timer) måling og hjemmemåling der pasienten måler blodtrykket selv (5), se tabell 1.

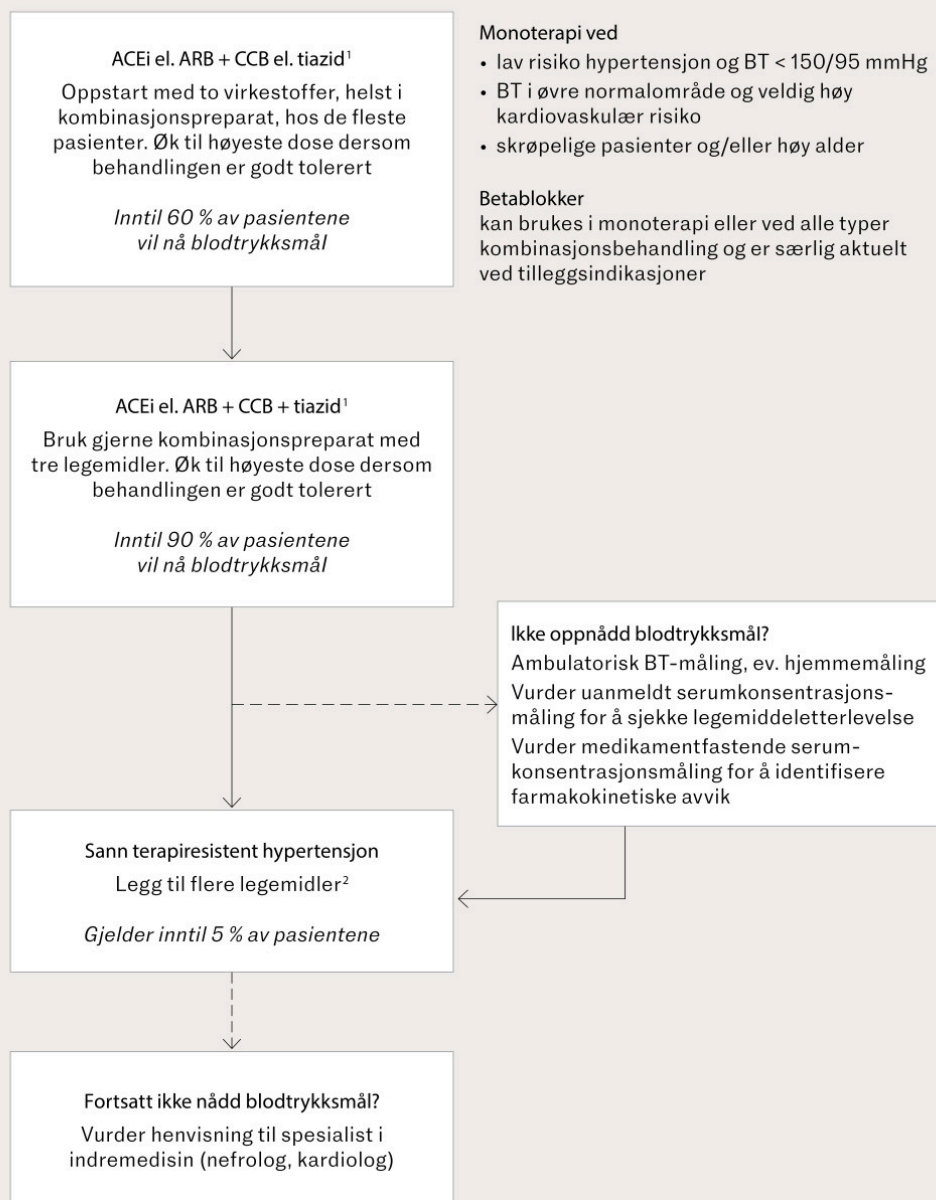
Tabell 1

Definisjon av hypertensjon basert på ulike måter å registrere gjennomsnittlig blodtrykk. Tabellen er gjengitt med tillatelse fra Journal of Hypertension (5).

Metode	Systolisk blodtrykk (mmHg)		Diastolisk blodtrykk (mmHg)
Kontorblodtrykk målt standardisert	≥ 140	og/eller	≥ 90
24 t ambulatorisk blodtrykk			
Døgn	≥ 130	og/eller	≥ 80
Dagtid	≥ 135	og/eller	≥ 85
Natt	≥ 120	og/eller	≥ 70
Hjemmeblodtrykk	≥ 135	og/eller	≥ 85

Retningslinjene gir anbefalinger for behandling av hypertensjon med livsstilsråd og legemidler (5) (figur 1). De ca. 50 % av pasientene som ikke når behandlingsmålet (1–3), har definisjonsmessig ukontrollert hypertensjon. Dette kan skyldes ulike forhold: feilaktig utført blodtrykksmåling, udiagnostisert sekundær hypertensjon, manglende oppfølging av livsstilsråd, for få eller for lavt doserte legemidler, valg av feil legemiddel, manglende medikamentetterlevelse og/eller at den farmakologiske behandlingen «ikke virker som den skal». Omtrent 5 % av alle pasienter med hypertensjon har sann resistent hypertensjon, definert som manglende blodtrykkskontroll til tross for bruk av tre anbefalte legemidler i maksimale doser, inkludert et diuretikum (5).

Legemiddelbehandling av hypertensjon i allmennpraksis



¹ Om eGFR < 45 ml/min/1,73m², vurder slyngediuretika i stedet for tiazid.

² For eksempel slyngediuretika, aldosteronantagonist, alfablokker.

Figur 1 Anbefalt legemiddelbehandling ved hypertensjon i førstelinjetjenesten ifølge de reviderte europeiske retningslinjer. Figuren er noe omarbeidet og gjengitt med tillatelse fra Journal of Hypertension (5). Figuren er supplert med våre anbefalinger om legemiddelmålingers plass i oppfølgingen, i tråd med retningslinjenes anbefalinger. Mer detaljert informasjon om indikasjoner for å undersøke medikamentetterlevelse finnes i øvrig artikkeltekst. ACEi = angiotensinkonverterende enzym-inhibitor, ARB = angiotensin II-reseptorblokker, CCB = kalsiumkanalblokker av dihydropyridintype, BT = blodtrykk.

Legemidler i blodtrykksbehandlingen

Retningslinjene anbefaler hos de fleste pasienter bruk av to typer blodtrykkssenkende legemidler helst i kombinasjonspreparat for å trygge medikamentetterlevelsen og med synergistisk effekt på blodtrykket (5), se figur 1. Anbefalte legemidler er angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer (ACEi), angiotensin II-reseptorblokkere (ARB), kalsiumkanalblokkere (CCB) av dihydropyridintypen og diuretika av tiazidtypen. Betablokkere er også førstelinjehandling, men benyttes fortrinnsvis om det foreligger tilleggsindikasjoner som koronarsykdom, hjertesvikt eller takyarytmier. Ved hypertensjon som er vanskelig å behandle, kan også tillegg av slyngediuretika, kaliumsparende diuretika og/eller alfablokkere benyttes (5).

De ulike legemiddelgruppene har godt dokumenterte effekter på blodtrykksreduksjon (6), morbiditet og mortalitet. Helsegevinsten av behandling er relatert til blodtrykksreduksjonen og i mindre grad til hvilke legemidler som benyttes (5). Samtidig viser en rapport fra 2023 at fire ulike legemidler gitt til samme pasient hadde en forskjell i effekt på systolisk blodtrykk på inntil 4,4 mmHg. Dette kan tyde på at persontilpasset legemiddelbehandling kan bedre behandlingseffekten (7).

Farmakologiske årsaker til manglende reduksjon

At legemidlene ikke har den forventede effekten på blodtrykket, kan skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold hos den enkelte pasient. Farmakokinetisk variasjon skyldes ulikheter i absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskilling av legemiddelet, og vil gi endret konsentrasjon av legemiddelet på virkestedet og derfor endret legemiddelrespons. Farmakodynamisk variasjon skyldes endring i selve virkningen/virkningsmekanismen av legemidlet uten endring i serumkonsentrasjonen.

«At legemidlene ikke har den forventede effekten på blodtrykket, kan skyldes farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold hos den enkelte pasient»

Så vel farmakokinetisk som farmakodynamisk variasjon kan skyldes alder, kjønn, sykdommer, endret organfunksjon, legemiddelinteraksjoner, miljøfaktorer og farmakogenetiske forhold hos pasienten. Manglende legemiddeffekt kan også skyldes at legen forskriver for lave doser og/eller for få medisiner (*physician inertia*) eller legemidler som ikke passer til pasienten.

Tar pasienten legemidlene?

I ulike studier er det oppgitt at 10–30 % av blodtrykkspasientene kan ha redusert medikamentetterlevelse (2, 8, 9). Dette kan skyldes bivirkninger av legemidlene, at pasienten ikke ser hensikten med å ta medisinen, forglemmelser og manglende rutiner,

kognitiv svikt eller annen sykdom som virker inn på evnen til å følge et behandlingsopplegg. For de fleste pasienter er hypertensjon en symptomfri tilstand, som i seg selv er forbundet med redusert medikamentetterlevelse sammenlignet med symptomgivende sykdommer.

«For de fleste pasienter er hypertensjon en symptomfri tilstand, som i seg selv er forbundet med redusert medikamentetterlevelse»

Medikamentetterlevelse kan undersøkes på flere måter: samtale med pasienten, direkte observert inntak med påfølgende blodtrykksmåling, kontroll av reseptuttak og pilletelling, bruk av elektronisk dosett og måling av konsentrasjonen av legemiddel i serum eller urin (10). Den siste metoden er regnet som mest objektiv og er også gjennomførbar i klinisk praksis.

Analysen for å måle serumkonsentrasjon av antihypertensiver er tilgjengelig ved St. Olavs hospital og ved Oslo universitetssykehus (11, 12). Måling av serum- eller urinkonsentrasjoner av antihypertensiver hos pasienter som ikke når behandlingsmålene, er anbefalt av arbeidsgruppen i den europeiske hypertensjonsforeningen (5, 13).

Måling av serumnivåer

Ved å måle serumnivået av antihypertensiver og sammenholde resultatene med gjeldende legemiddelliste kan legen finne ut om pasienten faktisk tar medisinen og om legemiddelkonsentrasjonene ligger i forventet område (14) (tabell 2). Resultatene kan vurderes i sammenheng med blodtrykket og øvrige kliniske funn. De farmakokinetiske egenskapene til antihypertensiver er godt kjent. For eksempel vil endret nyrefunksjon, legemiddelinteraksjoner og langsom eller rask metabolisme på grunn av endret farmakogenetikk kunne gi avvikende legemiddelkonsentrasjoner.

Tabell 2

Farmakokinetiske egenskaper og dosejusterte referanseområder for de mest anvendte antihypertensivene. Legemidler med lav prosent av renal eliminering blir hovedsakelig utskilt via galle/feces. For fire av legemidlene måler vi metabolitten av morsubstansen. Prøve til serumkonsentrasjonsbestemmelse tas før inntak av morgendosen ved oppnådd likevektsskonsentrasjon (etter 5× halveringstiden). Ved bruk av anbefalte doser kan svaret sammenlignes med referanseområdet i kolonnen lengst til høyre. Prøve til kontroll av medikamentetterlevelse kan tas når som helst i doseringsintervallet, og resultat under nedre grense av referanseområdet kan benyttes som indikasjon på redusert etterlevelse.

Antihypertensiver	Halveringstid (t) ¹	Metabolisme ²	Prosent renal utskilling ² (modersubstans + metabolitter)	Doserelatert referanseområde (nmol/L) ²
Alfablokker				
Doksazosin (depot)	15–19	CYP 3A4, (2D6, 2C9)	9	5–80

Antihypertensiver	Halveringstid (t) ¹	Metabolisme ²	Prosent renal utskilling ² (modersubstans + metabolitter)	Doserelatert referanseområde (nmol/L) ²
Betablokkere				
Atenolol	6–9	Ingen	50	75–750
Bisoprolol	10–12	CYP 2D6, (3A4)	100	10–200
Karvedilol	7–10	CYP 2D6, 2C9 m.fl.	< 2	2,5–50
Labetolol	5–8	Konjugering	65	50–1 000
Metoprolol (depot)	3–4	CYP 2D6	95	10–500
Kalsiumkanalblokkere				
Amlodipin	35–50	CYP 3A4/5	70	10–40
Diltiazem (depot)	4–10	CYP 3A4, (2D6)	70	100–500
Lerkanidipin	8–10	CYP 3A4	50	0,20–5
Nifedipin (depot)	6–11	CYP 3A4	80	20–150
Verapamil (depot)	4–12	CYP 3A4 m.fl.	75	40–400
Angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer				
Enalaprilat (metabolitt av enalapril)	11	Karboksylesterase	60	10–300
Lisinopril	12	Ingen	100 uendret	10–300
Ramiprilat (metabolitt av ramipril)	13–17	Karboksylesterase	60	4–60
Angiotensin II- reseptorblokkere				
Irbesartan	11–15	Konjugering	20	300–3 000
Kandesartan	9	CYP 2C9 (lav andel)	30	15–200
Losartan-karboksylsyre (metabolitt av losartan)	6–9	CYP 2C9, 3A4 (lav andel)	35	30–350
Telmisartan	24	Konjugering	< 1	8–80
Valsartan	6	CYP 2C9 (lav andel)	13 uendret	300–4000
Tiazider				
Bendroflumetiazid	3	70 % (ukjente enzymer)	30 uendret	1,5–30
Hydroklortiazid	9–13	Ingen	60–100 uendret	15–300
Aldosteronantagonister				

Antihypertensiver	Halveringstid (t) ¹	Metabolisme ²	Prosent renal utskilling ² (modersubstans + metabolitter)	Doserelatert referanseområde (nmol/L) ²
Eplerenon	3–6	CYP 3A4	70	3,5–350
Kanrenon (metabolitt av spironolakton)	9–24	Ukjente enzymer	60	15–300

¹Data hentet fra Thorstensen og medarbeidere (12).

²Data hentet fra Rognstad og medarbeidere (14).

Generelt er ideen med terapikontroll at dersom nivået av serumkonsentrasjonen er innenfor referanseområdet, kan man forvente effekt, mens man kan øke dosen dersom nivået ligger under og redusere den om det ligger over. Serummålinger kan derfor være et hjelpemiddel for legen til å optimalisere pasientens dose- og legemiddelvalg. Ved måling av serumkonsentrasjoner av antihypertensiver kan man oppdage mangelfull etterlevelse, forbedre denne og justere serumkonsentrasjoner til doserelaterte referanseområder (2, 8, 9, 12, 15–17). Imidlertid er det behov for mer forskning på om bruken av serumkonsentrasjonsmålinger av antihypertensiver gir effekt på blodtrykket, selv om noen studier tyder på at slike målinger kan bedre blodtrykkskontrollen (18).

Målinger ved ukontrollert hypertensjon

Etterlevelse av livsstilsråd og legemiddelbehandling omtales spesielt i gjeldende europeiske retningslinjer (5). Vurdering av legemiddeletterlevelse anbefales ved alle blodtrykkskontroller og spesielt før endring av legemiddelbehandlingen, ved utredning av sekundær hypertensjon og ved mistanke om sann resistent hypertensjon. Etterlevelse bør også vurderes hos pasienter som har liten blodtryksreduksjon ved behandling med to virkestoffer samtidig. Vi anbefaler legemiddelmålinger for å vurdere etterlevelse hvis pasienten har ukontrollert hypertensjon (figur 1) (19).

Blodprøven tas ved rutinekontroll uten at pasienten på forhånd har fått beskjed (uanmeldt), slik at analyseresultatet kan gi et representativt bilde av medikamentetterlevelsen. Blodprøven kan tas når som helst i doseringsintervallet. Informasjon om legemiddel, dose, tidspunkt oppstart/doseendring, tidspunkt for siste inntak og prøvetaking må noteres på rekvisisjonen. For å undersøke medikamentetterlevelse over tid må det tas flere blodprøver, ettersom de fleste antihypertensiver har relativt kort halveringstid (tabell 2).

«Blodprøven tas ved rutinekontroll uten at pasienten på forhånd har fått beskjed, slik at analyseresultatet kan gi et representativt bilde av medikamentetterlevelsen»

I tillegg til å identifisere eventuell mangelfull etterlevelse, vil serumkonsentrasjonsmålinger kunne avdekke avvikende farmakokinetikk, og legen bruker dette for å vurdere dosejusteringer eller legemiddelbytte (19). Ved slik

indikasjon bør blodprøven tas før inntak av morgendosen av legemiddelet og prøvesvaret sammenlignes med doserelaterte referansenivåer (tabell 2). Også i dette tilfellet er det viktig at legemiddel, dose, tidspunkt oppstart/doseendring, tidspunkt for siste inntak og prøvetaking angis på rekvisisjonen.

Kostnader

Kostnadene for kardiovaskulære legemidler, som for en stor del anvendes ved hypertensjon, var i Norge på ca. 1 milliard kroner i 2020 (20). Blodtrykksbehandlingen varer oftest livet ut. Mangelfull behandlingsrespons gir i tillegg store økonomiske omkostninger grunnet økt sykkelighet og ofte redusert arbeidsevne. Behovet for å sikre effektiv legemiddelbehandling er derfor både medisinsk og samfunnsøkonomisk (1). HELFO-taksten for en legemiddelanalyse av denne typen er i dag ca. 680 kroner. Vanligvis anvender pasienten to legemidler og trenger minst én blodtrykkskontroll i året. Utgifter til legemiddelanalyser hos pasienter med ukontrollert hypertensjon er små sammenlignet med de nevnte omkostningene. Det finnes foreløpig få kost-nytte-analyser av bruken av antihypertensivlegemiddelanalyser, men i én studie har man konkludert med sannsynlig samfunnsøkonomisk gevinst (21).

Konklusjon

Mange pasienter med høyt blodtrykk oppnår ikke behandlingsmålene. Hos en betydelig andel skyldes dette redusert etterlevelse av legemiddelbehandlingen. Serumkonsentrasjonsmåling av antihypertensiver kan indikere om pasienten tar legemidlene som forskrevet og avdekke farmakokinetiske avvik som kan forklare redusert legemiddelrespons. I tråd med de oppdaterte europeiske retningslinjene anbefaler vi at slike analyser tas i bruk hos pasienter med ukontrollert hypertensjon, også ved blodtrykkskontroller i førstelinjetjenesten.

Forfatterne Opdal, Rognstad, Halvorsen, Mo, Gustavsen, Larstorp og Søråas har deltatt i nasjonal hypertensjonsstudie, IDA-studien.no.

REFERENCES

1. Global report on hypertension: the race against a silent killer. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062> Lest 10.5.2024.
2. Bergland OU, Halvorsen LV, Søråas CL et al. Detection of Nonadherence to Antihypertensive Treatment by Measurements of Serum Drug Concentrations. *Hypertension* 2021; 78: 617–28. [PubMed][CrossRef]
3. Muntner P, Miles MA, Jaeger BC et al. Blood Pressure Control Among US Adults, 2009 to 2012 Through 2017 to 2020. *Hypertension* 2022; 79: 1971–80. [PubMed][CrossRef]

4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1223–49. [PubMed][CrossRef]
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874–2071. [PubMed][CrossRef]
6. Wu J, Kraja AT, Oberman A et al. A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 935–42. [PubMed][CrossRef]
7. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S et al. Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 1160–9. [PubMed][CrossRef]
8. Berra E, Azizi M, Capron A et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2016; 68: 297–306. [PubMed][CrossRef]
9. Rabbia F, Fulcheri C, Di Monaco S et al. Adherence to antihypertensive therapy and therapeutic dosage of antihypertensive drugs. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23: 341–5. [PubMed][CrossRef]
10. Eskås PA, Heimark S, Eek Mariampillai J et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2016; 25: 199–205. [PubMed][CrossRef]
11. Gundersen POM, Helland A, Spigset O et al. Quantification of 21 antihypertensive drugs in serum using UHPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1089: 84–93. [PubMed][CrossRef]
12. Thorstensen CW, Clasen PE, Rognstad S et al. Development of UHPLC-MS/MS methods to quantify 25 antihypertensive drugs in serum in a cohort of patients treated for hypertension. *J Pharm Biomed Anal* 2022; 219: 114908. [PubMed][CrossRef]
13. Lane D, Lawson A, Burns A et al. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension* 2022; 79: 12–23. [PubMed][CrossRef]
14. Rognstad S, Søråas CL, Bergland OU et al. Establishing Serum Reference Ranges for Antihypertensive Drugs. *Ther Drug Monit* 2021; 43: 116–25. [PubMed][CrossRef]
15. Halvorsen LV, Søråas CL, Larstorp ACK et al. Effect of Drug Monitoring on Adherence and Blood Pressure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Hypertens* 2024; 0: hpae059. [PubMed][CrossRef]
16. Peeters LEJ, Feyz L, Boersma E et al. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. *Hypertension* 2020; 76: 80–6. [PubMed]

[CrossRef]

17. Peeters LEJ, Kappers MHW, Hesselink DA et al. Antihypertensive drug concentration measurement combined with personalized feedback in resistant hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2024; 42: 169–78. [PubMed][CrossRef]
18. Brinker S, Pandey A, Ayers C et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5. [PubMed][CrossRef]
19. Edvardsen F, Øien CM, Helland A. Serumkonsentrasjonsmåling av blodtrykksmedisiner ved behandlingsresistent hypertensjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1514–5. [PubMed][CrossRef]
20. Reseptregisteret FHI. <https://www.fhi.no/he/reseptregisteret/> Lest 10.5.2024.
21. Chung O, Vongpatanasin W, Bonaventura K et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 2411–21, discussion 2421. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 18. juli 2024. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0167

Mottatt 21.3.2024, første revisjon innsendt 20.4.2024, godkjent 10.5.2024.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. september 2026.