

Måttligt förhöjt blodtryck

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

Oktober 2004



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en syntes med förslag till åtgärder, utarbetade av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Rapporten "Måttligt förhöjt blodtryck" består av två volymer (nr 170/1+2) och kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2004
Rapportnr: 170/1 • ISBN 91-87890-97-6 • ISSN 1400-1403

Måttligt förhöjt blodtryck

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

Projektgrupp

Lars Hjalmar Lindholm (ordförande)	Thomas Kahan Lars Lindholm
Ingegerd Agenäs	Karin Manhem
Bo Carlberg	Mats Persson
Helena Dahlgren (projektledare)	Mats Ribacke Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)
Ulf de Faire	Ola Samuelsson
Bo Hedblad	Kurt Svärdsudd
Paul Hjemdahl	

Övriga författare

Hans Melander	Mats Halldin
---------------	--------------

Externa granskare

Anders Ahlbom (Kapitel 5)	Hans Herlitz (Kapitel 13)
Anders Alvestrand (Kapitel 13)	Peter Nilsson Ingrid Os
Lars Borqqvist Frej Fyhrqvist	Annika Rosengren

Innehåll, Volym 1

SBU:s sammanfattning och slutsatser	15
Slutsatser	17
Sammanfattning	22
1. Inledning	41
Historik	41
Uppdraget	46
2. Förekomst av högt blodtryck i Sverige	49
Slutsatser	49
Inledning	49
Blodtrycksscreening	50
Blodtrycksmätning vid ett tillfälle	52
Beräkning av antalet individer med högt blodtryck i Sverige	53
Uppskattning av risk för kardiovaskulär sjukdom hos individer med högt blodtryck	56
Andel med mild blodtrycksförhöjning	57
Könsskillnader	58
3. Riktlinjer för behandling av högt blodtryck i olika länder	67
Slutsatser	67
Aktuella riktlinjer	70
Blodtrycksgränser	70
Blodtryck och risk	72
Blodtryckskontroll	75
Könsskillnader	76

4. Genomgång av den vetenskapliga litteraturen	79
Slutsatser	79
Inledning	79
Studier rörande risker förknippade med olika blodtrycksnivåer	80
Studier rörande biverkningar, livskvalitet, följsamhet och icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar)	81
Studier rörande effekter av blodtryckssänkande behandling	82
Studier rörande effekter av farmakologisk behandling vid vänsterkammarmhypertrofi	87
Studier rörande effekter på metabola riskfaktorer (sockeromsättning och blodfetter)	88
Studier rörande effekter på njurarna av mild till måttlig blodtrycksförhöjning hos personer med primär hypertoni	89
Studier rörande ekonomisk utvärdering av hypertoni-behandling	89
5. Metodologiska aspekter	109
Slutsatser	109
Inledning	109
Begreppen riskfaktor, riskexponering och ändpunkt/utfall/händelse	110
Val av studiedesign	113
Bedömning av risk, behandlingseffekt, behandlingseffektivitet, hälsoeffekt	128
"Publication bias"	130
6. Hypertoni och risk	133
Slutsatser	133
Hjärt-kärlsjukdomar	133
Blodtrycksmätning	134
Blodtryck och risk	136
Andra riskfaktorer	146
Riskbedömning	148

7. Blodtryckssänkande läkemedel	165
Slutsatser	165
Inledning	166
Vätskedrivande medel – diuretika	168
Medel som påverkar det autonoma nervsystemet	171
Kalciumantagonister (CCB)	175
Medel som påverkar renin–angiotensin–aldosteronsystemet	177
Kombinationer av olika blodtryckssänkande läkemedel	184
Jämförelser av olika blodtryckssänkande läkemedels effekter	186
Försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel i Sverige	192
8. Biverkningar, livskvalitet och följsamhet	203
Slutsatser	203
Inledning	204
Jämförande bedömning av blodtryckssänkande läkemedels biverkningar	205
Livskvalitet vid behandling av högt blodtryck	212
Ordinationsföljsamhet (compliance)	217
9. Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar	245
Slutsatser	245
Inledning	245
Fysisk aktivitet	246
Viktminskning	247
Generell kostförändring	248
Salt- och mineralintag	248
Alkoholkonsumtion	250
Stresshantering	250
Rökning	251
Koffein	252
Sammanfattning	252

10. Effekter av att blodtrycket sänks	255
Slutsatser	255
Inledning	256
Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontrollgrupp	257
VA II, USPHS, VA-NHLBI, HDFP, ANBPS, OSLO-STUDIEN, MRC, TOMHS, BBB, SYST-EUR, HOT	
Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll hos äldre	268
EWPHE, HEP, SHEP, STOP, MRC OLDER, SYST-CHINA, SCOPE, HYVET PILOT	
Studier där olika farmakologisk terapi jämförs	274
IPPPSH, MRC, HAPPHY, MAPHY, YURENEV OCH MEDARBETARE, MIDAS, VHAS, NICS-EH, CAPPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT, LIFE, ALLHAT, ELSA, CONVINCE, ANBP2, INVEST, VALUE	
Studier med multipel riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi	289
GPPT, MRFIT, PATEL OCH MEDARBETARE, STAMLER OCH MEDARBETARE, RIS, TONE	
Behandlingseffekter vid tidigare genomgången cerebrovaskulär händelse	294
HSCSG, DUTCH TIA, TEST, PATS, PROGRESS	
Behandlingseffekter vid samtidig diabetes mellitus	297
UKPDS, FACET, ABCD, RENAAL, IDNT, J-MIND, DIABHYCAR	
Behandlingseffekter vid samtidig nedsatt njurfunktion	303
ESPIRAL, AASK	
Effekter av antihypertensiva läkemedel vid hög kardiovaskulär risk	304
HOPE, EUROPA	

Behandlingseffekter i relation till enskilda riskfaktorer	307
Initial diastolisk blodtrycksnivå	308
Initial systolisk blodtrycksnivå	308
Uppnådd blodtrycksnivå	310
Kön	311
Ålder	312
Rökvanor	313
Kolesterolnivå	313
Övervikt	314
Diabetes mellitus	315
Samtidig njursjukdom	317
Genomgången slaganfall	317
Kognitiv funktion och demens	318
Samtidig kranskärlssjukdom eller vänsterkammarhypertrofi	318
Perifer arteriell kärlsjukdom	320
Behandling vid hög kardiovaskulär risk och kranskärlssjukdom	321
Alkoholvanor	322
Biverkningar i samband med läkemedelsbehandling i de kontrollerade interventionsstudierna	322
Sammanfattande synpunkter avseende behandlingseffekter	322
11. Effekter av farmakologisk behandling	377
vid vänsterkammarhypertrofi	
Slutsatser	377
Inledning	377
Tidigare metaanalyser	379
Kontrollerade randomiserade studier	379
Aktuell metaanalys utförd av projektgruppen	380
Resultat	381
Diskussion	383

12. Läkemedel mot högt blodtryck och effekter på metabola riskfaktorer	401
Slutsatser	401
Bakgrund	402
Metabolism av fett	403
Metabolism av glukos	406
Erfarenheter från korttidsstudier	406
Erfarenheter från kontrollerade långtidsstudier	407
Förändringar i totalkolesterol	407
Förändringar i LDL-kolesterol	409
Förändringar i HDL-kolesterol	410
Förändringar i triglycerider	410
Förändringar i apolipoproteiner	411
Förändringar i metabolismen av glukos och insulin	411
Utveckling av diabetes mellitus	412
Avslutande kommentar	413
13. Effekter på njurarna av mild till måttlig blodtrycksförhöjning hos personer med primär hypertoni	433
Slutsatser	433
Bakgrund	434
Kliniska tecken på njurskada	435
Hypertensiv njurskada som kardiovaskulär riskfaktor	439
Nedsatt njurfunktion och hjärt-kärlsjukdom	439
Proteinuri och hjärt-kärlsjukdom	440
Primär hypertoni och progress av njurskada	441
Avslutande kommentar	444
14. Ekonomisk utvärdering av hypertoni behandling	451
Slutsatser	451
Inledning	452
Principer för analys och kostnadseffektivitet	452
Översikt av den vetenskapliga litteraturen	457
Modell för beräkning av kostnadseffektivitet	472

15. Projektgrupp, övriga författare och externa granskare	489
16. Bindningar och jäv	493
17. Ord- och förkortningslista	497

*Detaljerade tabeller över de bedömda studierna redovisas på engelska
i Volym 2, Appendix 1–3*

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

Förekomst av högt blodtryck

- ❑ Förekomsten av högt blodtryck (hypertoni) i Sverige kan uppskattas till omkring 1,8 miljoner personer, motsvarande 27 procent av den vuxna befolkningen (20 år och äldre). Hypertoni är lika vanligt hos kvinnor som hos män.
- ❑ Av 1,8 miljoner vuxna med förhöjt blodtryck har
 - 60 procent mild blodtrycksförhöjning (140–159/90–99 mm Hg)
 - 30 procent måttlig blodtrycksförhöjning (160–179/100–109 mm Hg)
 - 10 procent kraftig blodtrycksförhöjning ($\geq 180/\geq 110$ mm Hg).
- ❑ Undersökningar visar att andelen behandlade personer i Sverige som når behandlingsmålet (blodtryck under 140/90 mm Hg) sällan uppgår till mer än 20–30 procent av dem som ordinerats blodtrycks-sänkande läkemedel.

Ökad risk för hjärt-kärlsjukdom

- ❑ Förhöjt blodtryck ökar risken att insjukna i kranskärlssjukdom, slaganfall och övrig hjärt-kärlsjukdom, som t ex hjärtsvikt (Evidensstyrka 1). Högt blodtryck ökar dessutom risken för utveckling av demens (Evidensstyrka 3).
- ❑ En systolisk blodtrycksökning på 20 mm Hg eller en diastolisk på 10 mm Hg över nivån 115/75 mm Hg fördubblar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom (Evidensstyrka 1). Denna riskökning är oberoende av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och är likartad för kvinnor och män (Evidensstyrka 1).

- ❑ Kvinnor har en lägre *absolut* risk för hjärt-kärlsjukdom än män (Evidensstyrka 1). Blodtryckssänkande behandling medför dock samma *relativa* riskminskning för hjärt-kärlsjukdom hos både kvinnor och män (Evidensstyrka 1).

Riktlinjer i olika länder

- ❑ Det råder stor överensstämmelse mellan de riktlinjer för handläggning av hypertoni som publicerats under de senaste åren i olika länder. Riktlinjerna gäller i stort lika för kvinnor och män.
 - Samtliga riktlinjer betonar vikten av att uppnå målet för behandlingen, i regel ett blodtryck lägre än 140/90 mm Hg, för patienter med diabetes och/eller njursjukdom lägre än 130/80 mm Hg.
 - Samtliga riktlinjer betonar vikten av att beakta patientens sammanlagda risk för hjärt-kärlsjukdom och inte bara behandla blodtrycket.
 - Samtliga riktlinjer rekommenderar vätskedrivande behandling (tiaziddiuretika) i låg dos som förstahandsmedel eller som ett av flera förstahandsmedel.

Ändrad livsstil är grunden för behandling

- ❑ Det finns ett flertal olika livsstilsförändringar (fysisk aktivitet, viktminskning, kostförändring, stresshantering, rökstopp och minskning av högt alkoholintag) som gynnsamt kan påverka riskfaktorer för framtida hjärt-kärlsjukdom med eller utan samtidig sänkning av blodtrycket (Evidensstyrka 1).
- ❑ Livsstilsåtgärder kan minska behovet av behandling med läkemedel och ska vara basen i omhändertagandet av personer med högt blodtryck (Evidensstyrka 1). Även för personer med högt blodtryck är rökstopp en prioriterad åtgärd, som kan medföra stora behandlingsvinster (Evidensstyrka 1).

Farmakologisk behandling

- ☐ Blodtryckssänkande behandling minskar risken för slaganfall, hjärtinfarkt och för tidig död hos män och kvinnor med högt blodtryck (Evidensstyrka 1).
- ☐ De olika grupper av blodtryckssänkande läkemedel som vanligen används i Sverige (tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, angiotensin-receptorblockerare (ARB) och beta-blockerare) ger en likartad sänkning av blodtrycket (cirka 10/5 mm Hg) när läkemedlen används separat (Evidensstyrka 1).
- ☐ För enskilda individer kan effekterna av olika typer av läkemedel variera, varför byte av läkemedel eller tillägg av ett eller flera kompletterande läkemedel ofta behövs för att sänka blodtrycket tillräckligt.
- ☐ För personer med *okomplicerad hypertoni* är de gynnsamma behandlingseffekterna på insjuknande i hjärt-kärlsjukdom likartade för terapi med de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare (Evidensstyrka 1).
- ☐ Efter slaganfall minskar behandling med antihypertensiva läkemedel risken för hjärtinfarkt (Evidensstyrka 3) och återinsjuknande i slaganfall (Evidensstyrka 1). Behandlingseffekten är oberoende av samtidig förekomst av hypertoni.
- ☐ Hypertoni förekommer hos minst hälften av alla personer med typ 2-diabetes. Den absoluta effekten av hypertoni behandling på sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom är större vid samtidig förekomst av diabetes (Evidensstyrka 1). Även den relativa behandlingsvinsten är större hos individer med typ 2-diabetes (Evidensstyrka 1).
- ☐ Ett lägre nyinsjuknande i typ 2-diabetes har observerats hos personer under behandling som baserats på läkemedel som direkt påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (ACE-hämmare och ARB) i jämförelse med behandling baserad på tiaziddiuretikum i kombination med beta-blockerare eller behandling baserad på kalciumantagonist (Evidensstyrka 2).

- ❑ Hos patienter med hög kardiovaskulär risk (många riskfaktorer) *och samtidigt* typ 2-diabetes kan behandling med läkemedel som blockerar renin–angiotensin–aldosteronsystemet också ge effekter på hjärt–kärlsjukdom utöver den tryckrelaterade effekten (ACE-hämmare, Evidensstyrka 2; ARB, Evidensstyrka 3).
- ❑ Blodtryckssänkande behandling motverkar utvecklingen av kliniskt relevant försämring av njurfunktionen (Evidensstyrka 1). Det är inte visat någon skillnad mellan olika blodtryckssänkande läkemedelsgrupper avseende långtidseffekter på njurfunktionen för patienter med mild till måttlig hypertoni utan samtidig annan komplicerande njursjukdom. Behandling av patienter med diabetes och nedsatt njurfunktion har inte granskats i denna rapport.
- ❑ Hypertoni leder till en förtjockning av hjärtmuskeln. Blodtryckssänkande behandling minskar vänsterkammarmassan i hjärtat (Evidensstyrka 1). En sådan minskning är förenat med en lägre risk att insjukna i hjärt–kärlsjukdom (Evidensstyrka 2).

Ekonomiska aspekter

- ❑ Försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel (på indikationen hypertoni) har fördubblats, från 70 (år 1992) till 155 (år 2002) definierade dygnsdoser (DDD) per tusen invånare och dag. Kostnaderna för läkemedelsbehandling av hypertoni uppgick år 2002 till 1 656 miljoner kronor.
- ❑ En adekvat behandling av samtliga personer med hypertoni skulle innebära dels att fler än idag behandlas, dels att fler läkemedel per person används, vilket skulle ge större läkemedelskostnader än de nuvarande (Evidensstyrka 2).
- ❑ Valet av läkemedel har stor betydelse för läkemedelskostnader och kostnadseffektivitet. Att, där så är möjligt, använda det billigaste av likvärdiga läkemedel skulle sänka läkemedelskostnaderna och öka kostnadseffektiviteten jämfört med dagens förskrivningsmönster (Evidensstyrka 2).

- ❑ Behandling av okomplicerad hypertoni med de billigaste av de likvärdiga läkemedlen är *kostnadsbesparande* för grupperna äldre kvinnor samt medelålders och äldre män. Det är mer *kostnadseffektivt* att förbättra behandlingen av personer med måttlig eller hög risk än att behandla fler patienter med låg risk (Evidensstyrka 2).

Etiska aspekter

- ❑ Det etiska dilemma som följer med att behandla en till synes frisk person med läkemedel under sannolikt lång tid bör vägas mot de risker som följer med att undanhålla patienten en behandling som kan komma att förhindra en allvarlig sjukdom.

Bevisvärde och evidensstyrka

Bevisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Evidensstyrka 1

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men villkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Sammanfattning

Uppdraget

SBU:s första rapport om ”Måttligt förhöjt blodtryck” publicerades 1994. I denna förnyade litteraturgranskning, som genomförts under åren 2001–2004, har många nya studier granskats. De senaste tio åren har tillfört kunskap som styrker värdet av att behandla kvinnor, äldre och de med systolisk blodtrycksförhöjning. Föreliggande rapport ska ses som en reviderad version av rapporten från 1994. Samtliga kapitel har utökats och uppdaterats och vissa är nyskrivna. I Kapitel 11 redovisas en av gruppen genomförd metaanalys av effekter på vänsterkammarmhypertrofi. En sammanställning av behandlingsresultat vid hypertoni behandling i olika länder har också tillkommit, liksom ett avsnitt om olika blodtryckssänkande läkemedel. I flertalet kapitel har eventuella skillnader mellan män och kvinnor framhållits.

Uppdraget har varit att studera måttligt förhöjt blodtryck och inte att studera behandlingsvinster vid förebyggande av hjärt-kärlsjukdom i stort eller vid behandling av kraftig blodtrycksförhöjning. Litteraturen om nedsatt njurfunktion vid diabetes har heller inte inkluderats i granskningen. Detsamma gäller för hypertoni vid graviditet. Ytterligare en avgränsning är att insjuknande i hjärtsvikt vid hypertoni inte ingår.

Rapporten grundas på en systematisk stegvis genomgång av litteraturen. Efter en strukturerad litteraturgranskning gjordes ett urval av litteratur med tillfredsställande vetenskaplig kvalitet (se Tabell 1 som redovisar antalet slutgranskade behandlingsstudier). Ledamöter i projektgruppen som deltagit i en studie har ej granskat denna.

Speciell uppmärksamhet bör riktas mot så kallad ”publication bias”, som kan medföra att studier med ogynnsamma resultat är underrepresenterade bland dem som publicerats i vetenskapliga tidskrifter. Detta är dock ett mindre problem ju större och mer välkänd en studie är och för de stora behandlingsstudierna av hypertoni bedöms problemet vara litet.

Tabell 1 Randomiserade kontrollerade studier av effekter med blodtrycks-sänkande behandling som inkluderats i granskningen.

Studietyper	Antal
Aktiv farmakologisk behandling mot kontroll	20
Jämförelse av olika farmakologiska behandlingar	17
Multifaktoriell riskfaktorintervention	6
Behandling vid komplicerande sjukdom	16
• Efter slaganfall	5
• Vid njursjukdom	2
• Vid diabetes mellitus	7
• Vid hög hjärt-kärlrisk	2
Totalt antal behandlingsstudier	59

Hur vanligt är högt blodtryck (hypertoni) i Sverige?

Förekomsten av hypertoni har uppskattats utifrån mätningar vid ett enstaka tillfälle. Vid sådana undersökningar används i regel följande definition av hypertoni: systoliskt blodtryck 140 mm Hg eller högre och/eller diastoliskt blodtryck 90 mm Hg eller högre. Dessutom inkluderas personer med pågående läkemedelsbehandling mot högt blodtryck, oberoende av blodtrycksvärdena vid undersökningen.

Med denna definition kan antalet personer med hypertoni i Sverige uppskattas till omkring 1,8 miljoner, motsvarande 27 procent av den vuxna befolkningen (20 år och äldre). Hypertoni är lika vanligt hos kvinnor som hos män. Förekomsten av hypertoni stiger med ökande ålder och i pensionsåldern har mer än varannan kvinna eller man hypertoni. Av de 1,8 miljoner vuxna har knappt 60 procent en mild blodtrycksförhöjning (140–159/90–99 mm Hg), 30 procent har måttlig (160–179/100–109 mm Hg) och drygt 10 procent har svår blodtrycksförhöjning ($\geq 180/\geq 110$ mm Hg).

Ökad risk för hjärt-kärlsjukdom vid hypertoni

Det är sedan länge känt att högt blodtryck ökar risken att insjukna i kranskärslssjukdom, slaganfall och annan hjärt-kärlsjukdom. Högt blodtryck ökar dessutom risken för demensutveckling. En stor andel av allt insjuknande i hjärt-kärlsjukdom är orsakad av högt blodtryck. Man har uppskattat att en systolisk blodtrycksökning på 20 mm Hg eller en diastolisk på 10 mm Hg över nivån 115/75 mm Hg fördubblar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom. Denna riskökning är oberoende av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och är likartad för män och kvinnor. Sambandet mellan högt blodtryck och insjuknande i slaganfall är starkare än sambandet mellan högt blodtryck och insjuknande i ischemisk hjärtsjukdom (se Tabell 2).

I de flesta riktlinjer inom hypertoniområdet rekommenderas numera så kallad global eller total riskbedömning, som innebär att man tar hänsyn till den sammanlagda effekten av samtliga riskfaktorer, organskador och eventuella redan inträffade hjärt-kärlsjukdomar. Att enbart ta hänsyn till blodtrycksvärdet ger låg precision i riskskattningen och räcker oftast

Tabell 2 Ett lägre systoliskt blodtryck ger en lägre risk för hjärt-kärlsjukdom. Tabellen visar riskminskningen i olika åldersgrupper för olika sjukdomar vid ett 20 mm Hg lägre systoliskt blodtryck (MRFIT-studien, 1990).

Dödsorsak	Åldersgrupp (år)	Riskminskning (%)	95% konfidens- intervall
Slaganfall	40–49	70	60–77
	50–59	67	62–71
	60–69	65	60–69
Ischemisk hjärtsjukdom	40–49	58	53–62
	50–59	56	56–58
	60–69	54	52–56
Annan död i hjärt-kärlsjukdom	40–49	65	58–70
	50–59	58	54–61
	60–69	56	52–59

I studien var risken att dö 6,3 per 1 000 patientår, varav 3,5 var död i hjärt-kärlsjukdom.

inte för att ta ställning till behandling vid mild hypertoni eller för att göra en bra värdering av risken för hjärt-kärlsjukdom.

De viktigaste riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom är hög ålder, manligt kön, hypertoni, höga blodfetter (framför allt högt LDL-kolesterol och lågt HDL-kolesterol), rökning, diabetes, övervikt, fysisk inaktivitet och högt alkoholintag. Härtill kommer psykosociala riskfaktorer som social skiktning (t ex utbildning, yrke, bostadsområde), etnicitet, glest socialt skyddsnät, hem- och arbetsmiljö, stress etc. Dessutom finns en rad familjebundna faktorer, "ärftlighet", som inbegriper både genetiska faktorer och ärvda beteenden. Som exempel på nya men ännu ej helt kartlagda riskfaktorer kan nämnas infektionsmedierade faktorer (t ex infektioner med mikroorganismen *Chlamydia pneumoniae*), förhöjda värden för homocystein och C-reaktivt protein (CRP) och förekomst av insulinresistens.

Förutom dessa riskfaktorer har organskador som orsakats av högt blodtryck, t ex vänsterkammarhypertrofi, njurskada och åderförkalkning i halspulsådern, stor betydelse för den framtida risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Förekomst av någon eller flera av dessa organskador förstärker den av blodtrycket betingade risken. Den starkaste riskfaktorn är redan etablerad hjärt-kärlsjukdom. Personer med högt blodtryck har ofta även flera av de riskfaktorer, som nämns ovan. Endast en mindre andel av hypertonipatienterna saknar andra riskfaktorer.

Riskfaktorerna förstärker ofta varandra. Det innebär att närvaro av endast en faktor medför ganska måttlig risk även om faktorn finns i relativt hög grad. Närvaro av två faktorer ökar risken påtagligt och om tre faktorer finns blir risken hög, även om nivån av de enskilda faktorerna är måttlig.

Det finns påtagliga skillnader mellan könen när det gäller absolut risk, och därmed insjuknandefrekvens, framför allt i kranskärlssjukdom. Kvinnors insjuknande före 50 års ålder är cirka en tredjedel av männens. Därefter minskar skillnaderna successivt så att andelen som insjuknar är ungefär lika vid 70 års ålder. När det gäller relativ risk pga högt blod-

tryck är skillnaderna mellan män och kvinnor små. Detta motiverar inte att de två könen handläggs olika enbart utifrån blodtrycksnivån.

Riktlinjer för handläggning och behandling av hypertoni i olika länder

Det råder stor överensstämmelse mellan de riktlinjer för handläggning av patienter med hypertoni som publicerats under de senaste åren i olika länder. Samtliga riktlinjer betonar vikten av att beakta både patientens systoliska och diastoliska blodtryck och vikten av att uppnå målet för behandlingen. Det är oftast ett blodtryck lägre än 140/90 mm Hg, för diabetespatienter och njursjuka lägre än 130/80 mm Hg, oberoende av vilka preparat som används och oavsett eventuella fördelar med enskilda preparatgrupper. Överensstämmelse råder också om vikten av att beakta individens sammanlagda risk för hjärt-kärlsjukdom och inte bara behandla blodtrycket. Riktlinjerna gäller i stort lika för kvinnor och män.

Samtliga riktlinjer, såväl från Europa som USA, rekommenderar vätske-drivande behandling (tiaziddiuretika) i låg dos som förstahandsmedel eller som ett av flera förstahandsmedel. De är också samstämmiga i att framhålla att icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar) ska utgöra basen i all behandling.

Uppskattning av risk för hjärt-kärlsjukdom

En uppskattning av risken för hjärt-kärlsjukdom hos individer med högt blodtryck kan göras utifrån den riskvärderingsmetod som publicerats av European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2003 (se Tabell 3).

Riskgrupperna definierades enligt följande: låg risk innebär mindre än 15 procents risk för hjärtinfarkt eller slaganfall inom tio år, medelhög risk 15–20 procents risk och hög/mycket hög risk mer än 20 procents risk.

Cirka 20 procent av de som har hypertoni i Sverige skulle då tillhöra lågriskgruppen. För de flesta individer i lågriskgruppen är icke-farmakologisk behandling tillräcklig. Drygt hälften av personerna tillhör gruppen med medelhög risk och i denna grupp är läkemedelsbehandling nödvändig för att sänka blodtrycket. Resterande cirka 30 procent har hög eller mycket hög risk för hjärt-kärlsjukdom och för denna grupp är behandling med blodtryckssänkande läkemedel mycket angelägen.

Tabell 3 Riskvärdering enligt europeiska hypertoni-riktlinjer från 2003.

	Blodtryck mm Hg				
	Normal	Högt normal	Hypertoni		
			Mild (Grad 1)	Måttlig (Grad 2)	Svår (Grad 3)
Andra riskfaktorer och sjukdomar	SBT 120–129 eller DBT 80–84	SBT 130–139 eller DBT 85–89	SBT 140–159 eller DBT 90–99	SBT 160–179 eller DBT 100–109	SBT ≥180 eller DBT ≥110
Inga andra riskfaktorer	Låg risk	Låg risk	Låg risk	Medelhög risk	Hög risk
En till två riskfaktorer	Låg risk	Låg risk	Medelhög risk	Medelhög risk	Mycket hög risk
Tre eller fler riskfaktorer, organskada eller diabetes	Medelhög risk	Hög risk	Hög risk	Hög risk	Mycket hög risk
Etablerad hjärt-kärlsjukdom	Hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

SBT = Systoliskt blodtryck, DBT = Diastoliskt blodtryck.

Risk: 10-års risk för fatal/icke fatal stroke eller hjärtinfarkt: låg <15%, medelhög 15–20%, hög 20–30%, mycket hög >30%.

Risikfaktorer: Hög ålder, rökning, arvet för hjärt-kärlsjukdom, bukfetma, förhöjda kolesterolvärden, förhöjt CRP.

Organskada: Vänsterkammahypertrofi, proteinuri, förhöjt kreatinin, aterosklerotiska plack.

Etablerad hjärt-kärlsjukdom: Hjärtinfarkt, kärlkramp, kranskärlsintervention, hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion, stroke/TIA och perifer kärlsjukdom.

Enligt gällande riktlinjer bör grupperna med medelhög och hög risk behandlas med blodtryckssänkande läkemedel, vilket innebär att det finns cirka 1,4 miljoner individer med behandlingskrävande hypertoni i Sverige. För personer 80 år och äldre med hypertoni, drygt 400 000 personer, är dock hälsoeffekten av läkemedelsbehandling inte lika väl dokumenterad som för dem som är under 80 år.

Bedömningen av risk för hjärt-kärlsjukdom är inte identisk bland män och kvinnor; ålder över 55 år betraktas som en riskfaktor hos män, medan ålder över 65 år betraktas som en riskfaktor hos kvinnor. Denna skillnad avspeglar det faktum att kvinnor har ett betydligt lägre insjuknande i hjärt-kärlsjukdom än män vid i övrigt lika riskfaktorprofil och ålder.

Grad av blodtryckskontroll i olika länder

På senare år har det blivit tydligt att flertalet personer med högt blodtryck behöver en kombination av olika blodtryckssänkande läkemedel för att uppnå sitt behandlingsmål. Flera studier har undersökt i vilken grad man uppnått de behandlingsmål som rekommenderats och resultaten har varit mycket nedslående. Andelen välbehandlade patienter (blodtryck under 140/90 mm Hg) har i svenska undersökningar endast uppgått till 20–30 procent av dem som fått blodtryckssänkande läkemedel. Detta yttrar sig till största delen som ett kvarstående högt systoliskt blodtryck. Faktorer associerade med dålig blodtryckskontroll är hög ålder och kroppsvikt samt förekomst av organskada, t ex vänsterkammarhypertrofi.

Kroppslägets betydelse för resultaten av blodtrycksmätning och beräkning av risk

Blodtrycket mäts i Sverige av tradition med patienten i liggande ställning, medan man i många andra länder mäter blodtrycket med patienten sittande. I observationsstudier av relationen mellan blodtryck och risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom och död, liksom i behandlingsstudier, har blodtrycket nästan undantagslöst mätts med personerna i sittande, även i nordiska studier. Detta förhållande utgör ett problem

när risk- och behandlingsdata från studier där blodtrycket har mätts på ett sätt ska tillämpas i en klinisk situation där blodtrycket mäts på ett annat sätt.

I flera studier har man jämfört blodtryck uppmätta med personen i liggande och sittande eller stående ställning. I en systematisk jämförelse fann man att blodtrycket stabiliserade sig inom tre minuter efter lägesförändring. För personer 50 år och äldre var systoliskt blodtryck i genomsnitt 3 mm Hg lägre i stående än i liggande och diastoliskt blodtryck 10 mm Hg högre. Från liggande till sittande respektive från sittande till stående uppgick blodtrycksskillnaderna till ungefär hälften av detta. Personer med högt blodtryck eller genomgången hjärtinfarkt hade väsentligen samma blodtrycksskillnader i olika kroppsställningar som personer med normalt blodtryck.

Detta innebär att jämfört med tillgängliga riskberäkningar kommer man med ett systoliskt blodtryck uppmätt i liggande att något överskatta risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom medan man med diastoliskt tryck får en underskattning av risken.

Behandling av patienter med högt blodtryck

Möjligheterna att framgångsrikt behandla patienter med högt blodtryck med farmakologiska och/eller icke-farmakologiska åtgärder, dvs livsstilsförändringar, är mycket goda. Med en individualiserad och konsekvent genomförd behandling bör de flesta patienter kunna nå en tillfredsställande blodtryckssänkning. Litteraturen avseende effekter och biverkningar av olika behandlingar är omfattande, men betydande metodologiska problem komplicerar en jämförande värdering. I de stora studierna jämförs behandlingsstrategier baserade på olika läkemedel och olika val av kompletterande behandlingar. Detta försvårar bedömningen av de enskilda läkemedlens effekter och biverkningar.

Det finns ett flertal olika livsstilsåtgärder (fysisk aktivitet, viktminskning, kostförändringar och stresshantering) som kan minska personens risk, oavsett om blodtrycket sänks eller inte. Livsstilsåtgärder kan minska behovet av läkemedelsbehandling och ska vara basen i omhänder-

tagandet av personer med högt blodtryck. Rökstopp kan medföra stora behandlingsvinster och är en prioriterad åtgärd för personer med högt blodtryck.

Överkonsumtion av alkohol höjer blodtrycket (framför allt det diastoliska) och en sänkning av alkoholintaget i dessa fall är förenad med en dosberoende sänkning av blodtrycket. Denna effekt har observerats hos både män och kvinnor, och den förefaller öka med åldern. Måttligt alkoholintag har i epidemiologiska studier visat sig vara förenat med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom, varför det torde vara en dosfråga huruvida alkohol har positiva eller negativa effekter. Det finns inte någon dokumentation som stödjer användning av alkohol i förebyggande syfte för icke-konsumenter.

De olika läkemedelsgrupper som vanligen används i Sverige vid behandling av patienter med högt blodtryck (tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare) förefaller ge en likartad blodtryckssänkning (cirka 10/5 mm Hg) när bara ett blodtryckssänkande läkemedel används, och andelen personer som uppnår målblodtrycket är likartad (se Tabell 4).

För enskilda patienter kan effekterna av olika typer av läkemedel variera, varför byte av läkemedel eller tillägg av ett eller flera kompletterande läkemedel kan behövas för att sänka blodtrycket. För att uppnå bästa sänkning av blodtrycket med så få biverkningar som möjligt är det i allmänhet bättre att kombinera två blodtryckssänkande läkemedel än att behandla patienten med hög dos av ett läkemedel. Det bör betonas att icke-farmakologiska åtgärder kan förstärka den blodtryckssänkande effekten och minska biverkningar av läkemedelsbehandlingen.

Biverkningar av blodtryckssänkande läkemedel i låg till måttlig dos är inte något framträdande problem för de allra flesta med vare sig äldre eller de nyare läkemedel som är tillgängliga idag. Patienter med hypertoni har symtom som inte alltid orsakas av den givna behandlingen. Behandling med placebotabletter kan ge upphov till fler symtom ("biverkningar") som föranleder behandlingsavbrott än vad aktiva blodtryckssänkande läkemedel gör.

Olika grupper av läkemedel har olika biverkningsprofiler och för vissa patientgrupper (med samtidig annan sjukdom eller behandling) bör man beakta kontraindikationer och vara försiktig i valet av blodtrycks-sänkande läkemedel. Kärilvidgande läkemedel förefaller ge upphov till fler biverkningar än övriga medel. Flertalet patienter bör kunna uppnå en god behandlingseffekt med få eller inga besvärande biverkningar med ett eller flera läkemedel i låg till måttligt hög dos.

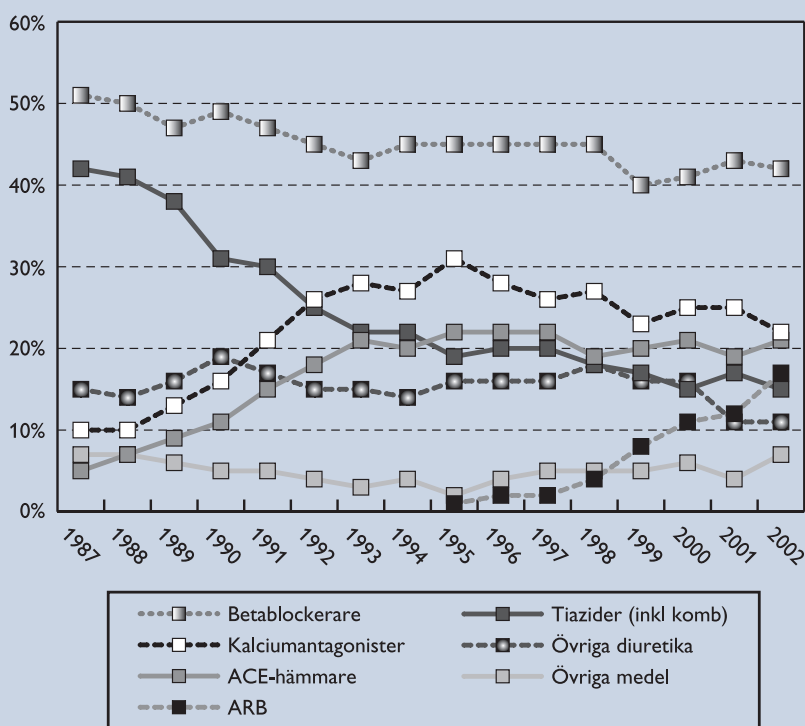
Livskvalitetsmätningar som speglar symtom och psykosocial funktion talar för att en sänkning av blodtrycket i sig höjer livskvaliteten och det är även visat att behandling med läkemedel förbättrar livskvaliteten jämfört med placebobehandling. Några betydande skillnader avseende effekter på livskvalitet tycks inte föreligga mellan de vanligen använda läkemedelsgrupperna (se ovan).

Tabell 4 Andel personer som uppnådde målblodtryck, respektive fick biverkningar ledande till behandlingsavbrott i Veterans Affairs Cooperative studien. Målblodtrycket var <90 mm Hg efter dositering och <95 mm Hg diastoliskt vid studiens slut (1 år). Ungefär hälften av patienterna var vita och hälften svarta. Alla var män.

Behandling	Antal patienter	Andel som uppnådde målblodtryck (%)	Andel som avbröt pga biverkningar under 1 år (%)
Placebo	183	25	6
Hydroklortiazid	186	46	1
Beta-blockerare (atenolol)	173	51	2
ACE-hämmare (kaptopril)	181	42	5
Kalciumantagonist (diltiazem)	182	59	7
Alfa-blockerare (prazosin)	183	42	14

God följsamhet till ordinerad behandling (compliance) har stor betydelse för behandlingseffekten. Studier visar att upp till hälften av patienternas intag av läkemedel inte sker i överensstämmelse med givna rekommendationer. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma vilka åtgärder som leder till en bättre följsamhet är emellertid bristfälligt.

Försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel (på indikationen hypertoni) har ökat avsevärt, från 70 (år 1992) till 155 (år 2002) definierade dygnsdoser per tusen invånare och dag. Andelarna av patienter som behandlas med ACE-hämmare, kalciumantagonister och beta-blockerare har varit relativt konstanta under de senaste åren, medan andelen som behandlas med tiaziddiuretika successivt minskat, och andelen som behandlas med ARB snabbt ökat (Figur 1).



Figur 1 Förskrivningsmönster (andel av patienter) avseende läkemedel för behandling av högt blodtryck under åren 1987–2002.

Kostnaderna för läkemedelsbehandling av hypertoni uppgick år 2002 till 1 654 Mkr. De största läkemedelskostnaderna betingas av kalcium-antagonister (541 Mkr) och ARB (398 Mkr), medan ACE-hämmare och beta-blockerare står för cirka 300 Mkr vardera och diuretika för endast cirka 100 Mkr (Tabell 5).

Effekter av att blodtrycket sänks

Värdet av att behandla patienter med mild till måttlig hypertoni är väl dokumenterat. Blodtryckssänkande behandling minskar risken för slag-anfall, hjärtinfarkt och död. De senaste tio åren har tillfört kunskap som styrker värdet av att behandla kvinnor, äldre och dem med systolisk blodtrycksförhöjning. När blodtryckssänkande läkemedel ordineras måste hänsyn tas till patientens sammantagna risk för hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 5 Våra vanligaste blodtryckssänkande läkemedel och deras försäljning i Sverige 2002.

Läkemedelsgrupp	DDD/TID	Mkr	Andel för hypertoni(%)
Diuretika	39,9	97	43
ACE-hämmare	31,8	290	65
Kalciumantagonister	34,3	541	84
Angiotensinreceptor-blockerare (ARB)	18,1	398	84
Beta-blockerare	30,6	309	57
Övriga medel, inklusive alfa-blockerare	0,7	19	52
Totalt för hypertoni-behandling år 2002	155,4	1 654	
Totalt för dessa läkemedel oavsett indikation	247	2 424	

Källor: Försäljningsstatistik från Apoteket AB samt Diagnos-receptundersökningen.
DDD/TID = definierad daglig dos per tusen invånare och dag

Flertalet äldre behandlingsstudier har enbart haft ett diastoliskt blodtrycksmål, oftast under 90 mm Hg, medan nyare studier beaktat både det systoliska och det diastoliska trycket, oftast under 140/90 mm Hg. Den *absoluta* behandlingseffekten är större ju högre det initiala blodtrycket är.

Den *relativa* behandlingseffekten avseende hjärt-kärlsjukdom av anti-hypertensiv terapi är lika för kvinnor och män. Inför start av behandling bör dock kvinnors lägre absoluta risk för hjärt-kärlsjukdom beaktas. Det finns god dokumentation för att behandla personer med hypertoni upp till 80 års ålder. Behandlingseffekten förefaller även att kvarstå i höga åldrar, även om detta inte är entydigt visat för åldersgruppen över 80 år. Den absoluta behandlingseffekten avseende sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom är större hos patienter med samtidig kranskärslssjukdom och/eller vänsterkammarhypertrofi.

Vid samtidig förekomst av obehandlat högt kolesterol, övervikt eller rökning har enbart blodtryckssänkande behandling mindre effekt på insjuknandet i hjärt-kärlsjukdom, medan samtidig intervention mot flera riskfaktorer vid hypertoni förefaller ha en gynnsam effekt på sjukligheten.

Hypertoni förekommer hos minst hälften av alla individer med *diabetes mellitus typ 2*. Den absoluta behandlingseffekten avseende sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom är större vid samtidig förekomst av diabetes mellitus typ 2. Detta är en konsekvens av att individer med diabetes har en ökad absolut risk att insjukna. Också den relativa behandlingsvinsten är större hos personer med diabetes. Vid samtidig förekomst av diabetes mellitus (typ 1 eller 2) visar litteraturgenomgången att behandlingsmålet bör vara ett blodtryck under 130/80 mm Hg för att motverka utveckling av njurskada. Betydelsen av detta lägre blodtrycksmål för patienter med diabetes är däremot ofullständigt studerat när det gäller hjärt-kärlsjuklighet.

För personer med *okomplicerad hypertoni* är de gynnsamma behandlingseffekterna på insjuknande i hjärt-kärlsjukdom likartade för terapi med de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare,

kalciumentagonister, ARB och beta-blockerare. Hos patienter med hög kardiovaskulär risk *och samtidigt* diabetes mellitus typ 2 kan blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet med ACE-hämmare eller ARB ge behandlingseffekter på insjuknandet i hjärt–kärlsjukdom utöver den tryckrelaterade effekten.

Hypertoni leder obehandlad till *njurskada*. Det finns inga randomiserade studier med primär målsättning att studera effekter på kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med njurskada *utan diabetes*. Den blodtrycksnivå som nås med behandling är av stor betydelse för att förhindra utvecklingen av njursvikt. Man har inte kunnat påvisa att en mer kraftfull blodtryckssänkning hos dessa patienter leder till ett minskat insjuknande i hjärtinfarkt, slaganfall eller död, men frågeställningen är ofullständigt studerad.

Hos patienter som haft *slaganfall* minskar behandling med blodtryckssänkande läkemedel risken för hjärtinfarkt och återinsjuknande i slaganfall. Denna behandlingseffekt är oberoende av om patienten har hypertoni. Huruvida olika typer av läkemedel skiljer sig åt beträffande risken för en individ att återinsjukna i slaganfall är ofullständigt studerat. Eventuella skillnader mellan könen är inte klarlagda.

Det finns ett samband mellan hypertoni och utveckling av *demens*. Det är dock först under senare år som man i stora randomiserade studier har studerat hur blodtryckssänkande läkemedelsbehandling kan påverka utveckling av demens och patienternas kognitiva funktion. Man har i ett par studier visat att blodtryckssänkande behandling inte försämrar kognitiv funktion. Nyare studier visar dessutom på en minskad demensutveckling och en bättre bibehållen kognitiv funktion parallellt med en effektivare blodtryckssänkning. De gynnsamma effekterna skulle kunna vara betingade av en reduktion av antalet nya slaganfall i den aktivt behandlade gruppen, vilket leder till färre nya fall av demens. Information saknas om eventuella skillnader mellan könen.

Hypertoni kompliceras inte sällan av åderförkalkning i de perifera kärlen, vilket kan ta sig uttryck i kärlförträngning och arteriell insufficiens i benens kärl (*claudicatio intermittens*, ofta kallad ”fönstertittarsjuka”)

eller i halsens kärl (karotisstenos). Det finns inget stöd för att blodtryckssänkande behandling i det normala fallet skulle vara skadligt, inte heller med beta-blockerare.

Patienter med arteriell insufficiens i benen har en kraftigt ökad risk att insjukna i hjärtinfarkt eller slaganfall. Detta överskuggar vida risken av den lokala cirkulationsstörningen med komplikationer i form av gangrän och amputation. Av detta skäl är blodtrycksbehandling särskilt angelägen hos patienter med perifer arteriell kärlsjukdom. Den hjärt-kärlskyddande effekten av blodtryckssänkande behandling hos patienter med symtomgivande arteriell insufficiens i benen har inte specifikt studerats i större omfattning.

Effekter av blodtryckssänkande läkemedelsbehandling vid vänsterkammarhypertrofi

Vänsterkammarhypertrofi ökar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Blodtryckssänkande behandling vid hypertoni är förenat med minskning av vänsterkamarmassan. En sådan minskning av vänsterkamarmassan reducerar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. En effektiv blodtryckssänkning vid hypertoni är den enskilt viktigaste åtgärden för att minska graden av vänsterkammarhypertrofi. Vid jämförbar grad av blodtryckssänkning förefaller beta-blockerare att reducera vänsterkamarmassan mindre än andra antihypertensiva läkemedelsgrupper. Mellan övriga läkemedelsgrupper finns inga påvisbara skillnader. Vid jämförelser av effekten på vänsterkamarmassa mellan olika läkemedelsgrupper baserat enbart på *dubbelblinda* studier föreligger inga statistiskt säkerställda skillnader. Analyserna har relativt låg statistisk styrka då studierna är små.

Läkemedel mot högt blodtryck och effekter på metabola riskfaktorer

Blodtryckssänkande läkemedel som tillhör grupperna kalciumantagonister, ACE-hämmare, ARB och alfa-blockerare, har inte negativa metabola effekter. Tiaziddiuretika påverkar såväl lipidmetabolismen som glukosmetabolismen negativt med förändring av framför allt

LDL-kolesterol, triglycerider och glukos–insulinvariabler. Då ett tiazid-diuretikum ges som enda läkemedel i låg dos är förändringarna dock kvantitativt små. Beta-blockerare påverkar också lipidmetabolismen och glukosmetabolismen negativt med förändring av framför allt LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider och av glukos–insulinvariabler. Då en beta-blockerare ges som enda läkemedel är förändringarna dock kvantitativt små.

De metabola långtidseffekterna av olika kombinationer av blodtrycks-sänkande läkemedel är ofullständigt studerade. De negativa effekterna på triglycerider och glukosmetabola variabler tycks förstärkas då en beta-blockerare och ett tiaziddiuretikum ges i kombination.

Ett lägre nyinsjuknande i diabetes mellitus typ 2 har observerats under blodtrycksbehandling som baserats på metabolt neutrala läkemedel som har direkt interaktion med renin–angiotensin–aldosteronsystemet, ACE-hämmare och ARB, i jämförelse med behandling baserad på tiaziddiuretika i kombination med beta-blockerare eller behandling baserad på kalciumantagonist.

Den prognostiska innebörden av de förändringar i lipid- och glukos-metabolism som uppträder i samband med läkemedelsbehandling av hypertoni är fortfarande oklar.

Effekter på njurarna av förhöjt blodtryck

Mild till måttlig hypertoni kan, om den förblir obehandlad, påverka njurarna och leda till uppkomst av äggvita i urinen och sänkt njurfunktion. Hypertoni och samtidig njurpåverkan medför ökad risk att insjukna i hjärt–kärlsjukdom.

Effektiv blodtryckssänkande behandling motverkar utvecklingen av kliniskt relevant försämring av njurfunktionen. Det är inte visat någon skillnad mellan olika blodtryckssänkande läkemedelsgrupper avseende långtidseffekter på njurfunktionen för patienter med mild till måttlig hypertoni utan samtidig annan komplicerande njursjukdom.

Ekonomisk utvärdering av hypertoni behandling

En adekvat behandling av samtliga personer med hypertoni skulle innebära dels att fler än idag behandlas, dels att fler läkemedel per person används, vilket skulle ge större läkemedelskostnader än de nuvarande.

Valet av läkemedel har stor betydelse för läkemedelskostnader och kostnadseffektivitet. Att – där så är möjligt – använda det billigaste av likvärdiga läkemedel skulle sänka läkemedelskostnaderna och öka kostnadseffektiviteten jämfört med dagens förskrivningsmönster.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår minskar när risken för hjärt-kärlsjukdom ökar, dvs det är mer kostnadseffektivt att behandla patienter med hög risk. Det finns dock ingen överenskommelse om vad värdet av ett kvalitetsjusterat vunnet levnadsår är och det finns därmed ingen allmänt vedertagen gräns för vilka behandlingar som är kostnadseffektiva. Det finns inte heller någon enighet om hur mycket samhället bör satsa för att vinna ett kvalitetsjusterat levnadsår.

Behandling av *okomplicerad hypertoni* med de billigaste av de likvärdiga läkemedlen är *kostnadsbesparande* för grupperna äldre kvinnor och män samt medelålders män. Övrig behandling av högt blodtryck är *kostnadseffektiv* jämfört med många andra insatser i sjukvården. Att ytterligare sänka blodtrycket hos individer med måttlig eller hög risk är mer kostnadseffektivt än att sänka blodtrycksgränser för att påbörja behandling och därmed behandla fler patienter med låg risk.

Tabell 6 Ungefärliga kostnader för olika blodtrycksläkemedel i maj 2004.

Läkemedel	Kostnad per dygn (kr)
Tiaziddiuretika	0,50–1,50
Beta-blockerare	1,00–4,00
ACE-hämmare	0,75–7,00
Kalciumantagonister	1,25–7,50
Angiotensin-receptorblockerare (ARB)	6,00–10,00

Behov av ökad kunskap och forskning

Det finns många områden där ny kunskap behövs om blodtryckssänkande behandling. Ur ett befolkningsperspektiv kan man framhålla fem, som är av stor betydelse.

1. Med de goda möjligheter vi idag har att sänka ett måttligt förhöjt blodtryck till normala nivåer är den låga andelen välbehandlade patienter otillfredsställande. Man behöver därför ny kunskap om hur patienternas följsamhet till blodtryckssänkande behandling ska förbättras. Det behövs också mer kunskap om hur önskvärda förändringar kan införas i sjukvården på ett adekvat sätt.
2. Vi har idag ett flertal klasser av blodtryckssänkande läkemedel vilka i kombination ger en måttlig blodtryckssänkning. Vi behöver dock nya läkemedel som på ett effektivare sätt sänker det systoliska blodtrycket.
3. Icke-farmakologisk terapi med livsstilspåverkan påverkar kardiovaskulära riskfaktorer gynnsamt och utgör basen i all behandling av högt blodtryck. Det finns dock fortfarande mycket få studier som utvärderar effekter på hjärt-kärlsjukdom av sådan behandling. Flera sådana undersökningar behövs.
4. Med en befolkning som blir allt äldre är det viktigt att även studera hur riktigt gamla individer (över 80–85 år) med högt blodtryck ska omhändertas. I anslutning till detta är det av intresse att studera demensutvecklingen hos gamla med högt blodtryck och om trycksänkande behandling kan minska utvecklingen av demens.
5. Det finns ett starkt samband mellan högt blodtryck, diabetes och fetma. Vissa blodtryckssänkande läkemedel tycks öka risken för diabetesutveckling. Det är dock oklart hur detta påverkar risken för framtida hjärt-kärlsjukdom, varför studier över lång tid behövs. Det är även viktigt att undersöka betydelsen av måttlig påverkan på glukosmetabolismen vad avser insjuknande i både diabetes mellitus och hjärt-kärlsjukdom.

1. Inledning

Historik

Iakttagelsen att högt blodtryck (hypertoni) leder till ökad risk att dö i förtid gjordes tidigt i kliniskt patientarbete, men de första större informationsmängderna om blodtryck som kunde bearbetas med statistisk metodik kom från livförsäkringsbolag. Även om dessa material inte var representativa för befolkningen i stort gav de värdefulla upplysningar om den ökade risken för personer med högt blodtryck när det gällde sjuklighet och död.

Under de senaste årtiondena har ett stort antal populationsbaserade observationsstudier genomförts och de har på ett övertygande sätt visat att förhöjt blodtryck är en betydande riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. I och med att undersökningarna har varit populationsbaserade är resultaten representativa för den allmänna befolkningen. Den kanske mest kända av dessa studier är Framingham-studien, som startades under 1940-talet i USA.

Det var i början av 1900-talet som det blev uppenbart att högt blodtryck behövde behandlas. Det fanns då ingen specifik behandling, utan behandlingen bestod av allmänhygieniska åtgärder i form av ett regelbundet och sunt liv med tillräcklig vila och sömn osv, samt åderlåtning, den tidens mest använda mer radikala terapi. Det var först under 1930-talet som mer specifika behandlingsmetoder började diskuteras. En metod innebar att delar av den sympatiska gränssträngen (en del av det autonoma nervsystemet) operativt avlägsnades, vilket ledde till omedelbar och uttalad ortostatisk hypotoni (lågt blodtryck när man reser sig upp). Så småningom kompengersades dock det uttalade blodtrycksfallet i stående. Betydelsen av dessa ingrepp var att de visade att man kunde sänka det höga blodtrycket genom att påverka det sympatiska nervsystemet och binjurarna. Därigenom banades vägen för senare tids farmakologiska behandling.

Under mellankrigstiden behandlades högt blodtryck genom restriktion av koksalt i kosten. I USA införde Kempner en diet med extremt låg koksalthalt – mindre än ett gram per dygn och oftast under ett halvt gram. Kosten byggdes upp kring kokt ris. Utöver ris som kokats i destillerat vatten var det framför allt frukt och fruktsafter som utgjorde den dagliga kosten. Man kunde visa att även mycket höga blodtryck minskades med denna kost. Kosten var dock ytterligt smaklös och många patienter var inte i stånd att fortsätta den extrema dieten efter det att de lämnat sjukhuset.

Samtidigt prövades olika läkemedel för alla de patienter som inte lämpade sig för de drastiska ingrepp som kirurgi eller Kempners risdiet innebar. Eftersom man sett att psykisk påverkan kunde höja blodtrycket, prövades framför allt lugnande medel av olika slag. Under en lång tid var sömnmedel i form av korttidsverkande barbiturater populära, och många patienter medicinerade kontinuerligt flera gånger om dagen. Denna medicinering kunde möjligen hindra vissa blodtryckstoppar under dagen men påverkade inte blodtrycket i övrigt.

Under slutet av 1940-talet och början av 1950-talet började mer specifika läkemedel komma fram som skulle kunna användas för att sänka blodtrycket. De första ganglieblockerande medlen hade i princip samma effekt som den ovan nämnda operationen, men de verkade mer generellt och gav utöver blodtryckssänkning symtom från organ som var beroende av intakt funktion i det sympatiska nervsystemet. Biverkningarna blev så uttalade att det endast var patienter med mycket svår hypertoni som var lämpade för behandling med dessa medel. Både från England och Sverige kom i början av 1950-talet rapporter om framgångsrik behandling av malign hypertoni (elakartad blodtryckssjukdom) med denna typ av läkemedel. Tidigare överlevde dessa patienter endast ett halvt till ett år efter diagnos, men nu kunde man visa på överlevnadssiffror upp emot fem år eller mer.

Även andra principer för att påverka blodtrycket utnyttjades tidigt. Hydralazin, den första kärlvidgande substansen som också sänkte blodtrycket, började användas på 1950-talet. Snart därefter infördes två från växter extraherade substanser i behandlingen av högt blodtryck. Reser-

pin, en alkaloid från en indisk växt, *Rauwolfia serpentina*, visades kunna sänka puls och blodtryck. Den rena alkaloiden eller extrakt från växten användes under lång tid i behandlingen av högt blodtryck. Dess verkan på hjärnfunktioner medförde emellertid också biverkningar i form av trötthet och depression och när det visade sig att denna depression i flera fall ledde till självmord upphörde i stort sett reserpin att användas. Också andra tidigt introducerade läkemedel (alfa-metyldopa och guanetidin/betanidin) verkade genom relativt drastisk hämning av det sympatiska nervsystemet och hade uttalade biverkningar varför de har mycket begränsad användning idag.

Mot slutet av 1950-talet lyckades man framställa vätskedrivande medel, diuretika, som kunde ges i tablettform. Dittills hade olika ödemtillstånd behandlats med kvicksilverdiuretika, som måste ges i injektion, och det var därför ett stort framsteg när tiaziddiuretika lanserades. När de först prövades på patienter med hjärtsvikt som följde av högt blodtryck kunde man iaktta att blodtrycket sjönk. Detta blev början till ett segertåg för tiaziddiuretika som blodtryckssänkande medel. Alla patienter fick dock inte blodtryckssänkning med denna behandling.

Under 1960-talet framställdes ett flertal substanser som blockerade adrenerga beta-receptorer, dvs receptorer för adrenalin och noradrenalin. Så småningom kunde man visa att dessa hade effekt på puls och blodtryck. Något senare framställde tyska forskare kalciumantagonister, som efter relativt lång tids användning på andra indikationer också visades ha blodtryckssänkande effekt. Under 1970-talet etablerades den klassiska "standard-trippel-terapin" med diuretika, beta-blockerare och hydralazin som gav möjligheter att kontrollera de flesta patienters blodtryck.

Ingen av dessa principer för blodtryckssänkning, idag accepterade och använda över hela världen, hade utvecklats primärt för att behandla hypertoni. Tiaziddiuretika utvecklades för att behandla ödem (vätskeansamling i kroppen), beta-blockerare, för att skydda hjärtat för adrenerg påverkan (stress) vid rytmrubbningar (arytmier) och kalciumantagonister för att behandla kärlkramp (angina pectoris) eller arytmier. Först efter det att de använts kortare eller längre tid upptäckte man att patien-

ternas blodtryck sänktes. Så småningom gjordes kontrollerade studier som definitivt visade att det förelåg en direkt effekt på blodtrycket.

Nya läkemedel för behandling av högt blodtryck är substanser som specifikt tagits fram för att de påverkar den normala blodtrycksregleringen. Först kom hämmare av enzymet ”angiotensin converting enzyme” (ACE-hämmare), som direkt ingriper i framställningen av en av många i kroppen förekommande blodtrycksstegrande substanser, angiotensin II. Snarlik klinisk effekt har angiotensin-receptorblockerare (ARB) som verkar genom att blockera den receptor genom vilken angiotensin II förmedlar sin blodtryckshöjande effekt.

Utvecklingen sedan 1950-talet har inneburit bättre effekt och mindre och färre biverkningar vid läkemedelsbehandling, vilket lett till att allt fler patienter behandlas farmakologiskt med en eller flera av dessa substanser. Samtidigt som man fått många olika medel till sitt förfogande för att behandla patienter med högt blodtryck har det också visat sig gynnsamt att kombinera flera medel, vardera givet i liten dos, för att minimera nackdelar med behandlingen men ändå nå bästa möjliga effekt. Behandlingen av primär hypertoni idag innebär därför att ett eller flera medel med blodtryckssänkande effekt används.

Efterhand som flera olika principer för blodtryckssänkning kommit att nyttjas i behandlingen av högt blodtryck, har det blivit nödvändigt att genomföra studier på stora patientgrupper för att kunna jämföra effekten av de olika läkemedlen. Det har också blivit nödvändigt att följa stora patientgrupper när rekommendationerna för aktiv läkemedelsbehandling kommit att omfatta även personer med måttlig eller obetydlig blodtrycksstegring. Hos dessa patienter är nämligen frekvensen av komplikationer till det höga blodtrycket så pass låg att det fordras att många individer följs under många år för att effekten av behandling ska kunna avläsas. I de stora undersökningar som pågått under lång tid har det också blivit möjligt att få ett bättre grepp om biverkningar av behandlingen. Frekvensen och graden av dessa måste ställas i relation till möjligheten att undvika de kärlkatastrofer som det förhöjda blodtrycket kan medföra, dvs nackdelar med behandlingen måste vägas mot fördelar.

På samma sätt som nya läkemedelsgrupper kan sägas ha kommit fram med viss regelbundenhet, ungefär ett per decennium efter 1900-talets mitt, har underlaget för att bedöma hypertonibehandlingens effekter också kommit fram i distinkta perioder. De första framstegen var så påtagliga att det inte behövdes i formell mening kontrollerade prövningar för att det skulle vara uppenbart att patienter med allvarlig blodtrycksstegring hade nytta av de nya behandlingsformerna. När behandlingen efterhand utsträcktes till att omfatta även patienter med måttlig blodtrycksstegring, där prognosen var bättre, fordrades det emellertid kontrollerade prövningar på stora patientgrupper för att man skulle kunna bedöma behandlingseffekterna.

Den första randomiserade kontrollerade prövningen var den som utfördes under 1960-talet i amerikanska "Veterans Administration's" regi och som publicerades 1970. De positiva resultaten ledde till en rad liknande undersökningar under 1970-talet; en studie i den australiensiska hjärtfondens regi blev först färdig. I England tillsatte det medicinska forskningsrådet en grupp kliniker med intresse för hypertoni som påbörjade en liknande undersökning baserad på patienter utvalda av allmänpraktiserande läkare. Efter att dessa båda studier avrapporterats har det framför allt varit läkemedelsindustrin som lett och/eller gett ekonomiskt stöd till de stora kontrollerade undersökningarna rörande behandlingen av måttlig blodtrycksförhöjning med de läkemedel som funnits tillgängliga vid undersökningarnas planering. Dessa undersökningar har efterhand ökat möjligheterna att farmakologiskt behandla patienterna.

I tidiga studier jämfördes aktiv behandling med placebo i breda grupper av patienter med hypertoni, eftersom positiva effekter av blodtrycks-sänkande behandling på patienternas prognos ännu ej visats. Av etiska skäl har man inte kunnat jämföra de nyare medlen med placebo på detta sätt. Samtidigt har en omfattande användning av dessa nya läkemedel i längden inte kunnat baseras på dokumentation avseende endast indirekta effektmått, som t ex sänkning av blodtrycket. Det har lett till jämförande studier av olika aktiva behandlingar, med de metodologiska problem som inryms i att visa likhet mellan olika behandlingar avseende effekter på sjuklighet (se Kapitel 5). På senare tid har man kommit att genomföra stora placebokontrollerade studier av grupper av patienter för

vilka nyttan av blodtryckssänkande behandling inte ansetts bevisad, bl a patienter med isolerad systolisk hypertoni eller patienter med multipla riskfaktorer utan uttalad blodtrycksförhöjning.

I flera av de tidigare behandlingsstudierna från 1970- och 1980-talet inkluderades få eller inga kvinnor. Kvinnor har i alla åldrar en lägre *absolut* kardiovaskulär risk jämfört med jämnåriga män. Detta bidrog till att man inte säkert kunde påvisa vinster med antihypertensiv behandling till kvinnor. Under de senaste tio åren har emellertid i stort sett alla behandlingsstudier inkluderat lika många kvinnor som män, men fortfarande analyseras inte alltid effekten separat för kvinnor och män. Vi vet dock idag att kvinnor har samma *relativa* vinst av behandling av hypertoni som män.

Uppdraget

SBU:s första rapport om ”Måttligt förhöjt blodtryck” publicerades 1994. I denna förnyade litteraturgranskning, som genomförts under år 2001–2004, har en rad nya studier granskats. Rapporten ska ses som en reviderad version av föregående rapport. Samtliga kapitel har utökats och uppdaterats och vissa har nyskrivits, t ex ett om effekter av farmakologisk behandling vid vänsterkammarhypertrofi och ett om ekonomisk utvärdering av hypertonibehandling. En sammanställning av behandlingsresultat vid hypertonibehandling i olika länder har också tillkommit, liksom ett nyskrivet avsnitt om olika blodtryckssänkande läkemedel. I flertalet kapitel har eventuella skillnader mellan män och kvinnor framhållits.

Rapportens olika delar skiljer sig åt i sin karaktär. Några avsnitt bygger på systematiska litteraturgenomgångar, medan andra avsnitt är mer översiktliga. I Kapitel 11 redovisas en av gruppen genomförd metaanalys av effekter på vänsterkammarhypertrofi. Detaljerna redovisas i Kapitel 4, där också strategier för litteratursökning och uppföljningstid presenteras. De avsnitt som bygger på systematiska litteraturgenomgångar har sammanfattats i evidensgraderade slutsatser. De viktigaste avsnitten är uppdaterade t o m juni 2004. Ledamöter i projektgruppen som deltagit i en studie har ej granskat denna.

Vårt uppdrag har varit att studera måttligt förhöjt blodtryck och inte att studera behandlingsvinster vid förebyggande av hjärt-kärlsjukdom i stort eller vid behandling av kraftig blodtrycksförhöjning. En avgränsning är att insjuknande i hjärtsvikt vid hypertoni inte ingått i granskningen. Litteraturen om nedsatt njurfunktion vid diabetes har heller inte inkluderats i granskningen. Detsamma gäller för hypertoni vid graviditet.

2. Förekomst av högt blodtryck i Sverige

Slutsatser

1. Heltäckande svenska screeningundersökningar avseende högt blodtryck, med blodtryck uppmätta vid flera tillfällen, saknas. Därför måste prevalensen (förekomsten) av hypertoni uppskattas utifrån mätningar vid ett tillfälle.
2. Förekomsten av hypertoni stiger med ökande ålder och i pensionsåldern har mer än varannan individ hypertoni.
3. Förekomsten av hypertoni i Sverige är, liksom i många andra länder, hög. Antalet individer med förhöjt blodtryck uppskattas till omkring 1,8 miljoner, och hypertoni är lika vanligt hos kvinnor som hos män.
4. Av 1,8 miljoner vuxna med förhöjt blodtryck har knappt 60 procent mild blodtrycksförhöjning (140–159/90–99 mm Hg), 30 procent har måttlig (160–179/100–109 mm Hg) och drygt 10 procent har kraftig blodtrycksförhöjning ($\geq 180/\geq 110$ mm Hg).

Inledning

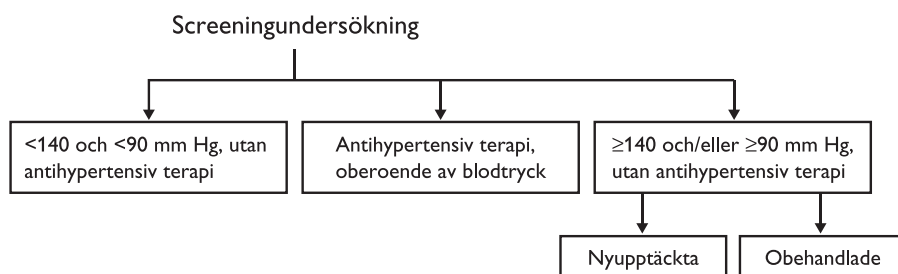
Det finns ingen heltäckande undersökning av antalet individer med högt blodtryck i Sverige. Det finns dock lokala screeningundersökningar som kan användas vid beräkning av det totala antalet personer med högt blodtryck i Sverige. Med hjälp av ett urval av sådana studier och prevalensuppgifter från några utländska, epidemiologiska undersökningar har en uppskattning av antalet individer i Sverige gjorts.

Blodtrycksscreening

Vid screeningundersökningar används i regel följande definition av hypertoni: systoliskt blodtryck lika med eller över 140 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck lika med eller över 90 mm Hg vid screening, alternativt pågående behandling med blodtryckssänkande läkemedel oberoende av uppmätt blodtryck vid screening, se Figur 2.1. I äldre studier och i en del länder används blodtrycksgränsen lika med eller över 160/95 mm Hg eller enbart diastoliskt blodtryck lika med eller över 90 eller 95 mm Hg.

Förutom blodtrycksvärdet är således information om pågående läkemedelsbehandling viktig. Alla personer med läkemedelsbehandling mot hypertoni anses ha diagnosen hypertoni. Denna kan antingen vara välkontrollerad, dvs behandlingen har lett till att målblodtrycket uppnåtts – vanligen ett systoliskt blodtryck under 140 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck under 90 mm Hg – eller ej kontrollerad, vilket innebär att blodtrycket trots behandling ligger på eller över dessa nivåer.

Personer med ett blodtryck vid screening på 140/90 mm Hg eller högre utan läkemedelsbehandling kan indelas i två grupper: ”obehandlade”, varmed avses individer som vet om att de haft för högt blodtryck vid något eller några tillfällen tidigare men som inte påbörjat läkemedelsbehandling och ”nyupptäckta”, dvs individer som inte har kännedom om tidigare blodtrycksförhöjning, se Figur 2.1.



Figur 2.1 Vid screeningundersökningar används i regel följande definition av hypertoni: blodtryck ≥ 140 och/eller ≥ 90 mm Hg vid screening, eller pågående behandling med blodtryckssänkande läkemedel.

Med prevalens avses den andel av en befolkningsgrupp som har en viss sjukdom vid en bestämd tidpunkt. Prevalens anges oftast i procent. I detta fall gäller att summan av läkemedelsbehandlade individer och individer med screeningblodtryck på 140/90 mm Hg eller högre, dividerat med det antal personer som undersökts, utgör förekomsten av hypertoni. Eftersom hypertonifrekvensen ökar kraftigt med stigande ålder är det nödvändigt att beräkna prevalensen i olika åldersgrupper. När prevalensen i åldersgrupperna är känd kan antalet individer med högt blodtryck beräknas utifrån antalet personer som ingår i grupperna. I Tabell 2.1 redovisas prevalenssiffror i olika åldersgrupper från

Tabell 2.1 Prevalenssiffror från fem olika screeningundersökningar av högt blodtryck, definierat som blodtryck $\geq 140/\geq 90$ mm Hg eller pågående anti-hypertensiv läkemedelsbehandling.

Ålder (år)	Health Survey England 1998 ^a [19]		NHANES USA ^b [1]	Eight countries ^c [25]		Göteborgs MONICA [21]	NSW MONICA ⁱ [17]
	Män (%)	Kvinnor (%)	Alla (%)	USA (%)	Europa ^d (%)	Alla (%)	Alla (%)
20–29	20	6	4				
30–39	23	9	11	14 ^e	27 ^e	21 ^e	15
40–49	33	22	21				23
50–59	52	41	44	28 ^f	43 ^f	38 ^f	42
60–69	69	66	54	40 ^g	61 ^g	58 ^g	62
70–79	78	83	64	53 ^h	78 ^h		73
≥ 80	82	84	65				

^a 11 529 deltagare, slumpmässigt urval, tre blodtryck tagna av sköterska med 5 minuters mellanrum (medelvärde av andra och tredje blodtrycksregistreringen användes).

^b Hälsoscreening i USA 1988–1991, National Health and Nutrition Examination Survey III.

^c Sammanställning av åtta epidemiologiska studier (sex europeiska och en från vardera USA och Kanada) utförda med standardiserad teknik under 1990-talet.

^d Medelvärde för sex europeiska länder.

^e 35–44 år; ^f 45–54 år; ^g 55–64 år; ^h 65–74 år.

ⁱ Northern Sweden MONICA screening från 1999.

fem olika studier; England [19], USA [1], Europa/USA [25] och Sverige [17,21]. Män förefaller ha en något högre förekomst av hypertoni än kvinnor i åldern 35–64 år [25]. Om man använder prevalensuppgifter från epidemiologiska undersökningar i England [19] kan antalet personer med högt blodtryck i Sverige beräknas till cirka 2,7 miljoner. Det kan påpekas att andelen med högt blodtryck i befolkningen inte är konstant över tiden. Andelen förefaller ha minskat från mitten av 1980-talet till mitten av 1990-talet [7,14].

Blodtrycksmätning vid ett tillfälle

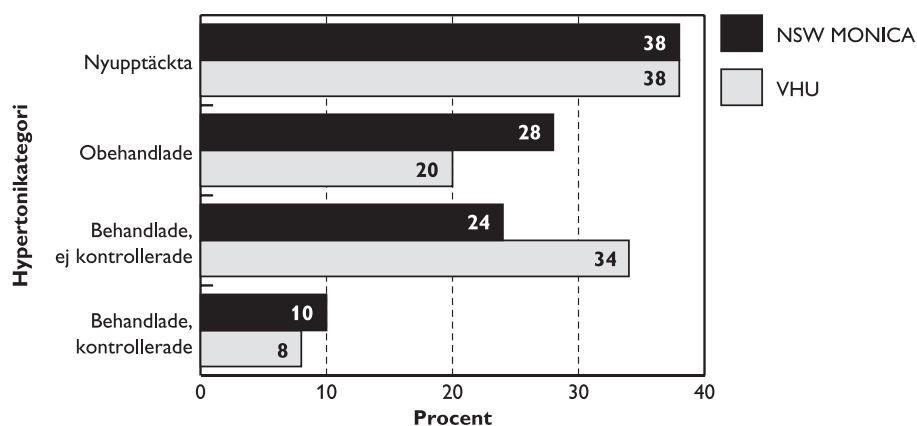
Diagnosen hypertoni bör baseras på ett bestående förhöjt blodtryck vid upprepade mätningar över en längre period [2,3]. I screeningundersökningar mäts emellertid blodtrycket i regel 2–3 gånger med några minuters mellanrum vid ett enda tillfälle varefter ett medelblodtryck beräknas, t ex av de två sista blodtrycksvärdena [25]. Det ger en viss överskattning av hypertoniprevalensen. Orsaken är att en individs blodtryck varierar något från ett mättillfälle till ett annat och en enstaka mätning blir därmed otillförlitlig. Om endast ett förhöjt blodtrycksvärde noterats, och uppgift om tidigare förhöjda blodtryck saknas, kan hypertoni verifieras i uppskattningsvis 60 procent av fallen vid upprepade mätningar [13,17,25]. För att kunna ge en noggrannare skattning av hypertoniprevalensen krävs därför kunskap om 1) hur stor andel som läkemedelsbehandlas, 2) andelen ”obehandlade”, dvs de som sedan tidigare vet om sin blodtrycksförhöjning, samt 3) ”nyupptäckta”, dvs de som för första gången får ett förhöjt blodtrycksvärde noterat.

I Västerbottens hälsoundersökningar (VHU) av åldersgrupperna 30-, 40-, 50- och 60-åringar hade 31 procent ett blodtryck lika med eller högre än 140/90 mm Hg vid screeningtillfället. Av dessa läkemedelsbehandlades 28 procent, medan andelen ”obehandlade” var 22 procent och andelen ”nyupptäckta” 50 procent. I WHO-studien MONICA (”Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease”) från norra Sverige (NSW MONICA) visade 1999 års screeningundersökning av åldersgruppen 25–79 år att 46 procent hade

ett blodtryck lika med eller över 140/90 mm Hg. Av dessa läkemedelsbehandlades 34 procent, andelen "obehandlade" var 16 procent och andelen "nyupptäckta" 50 procent. Skillnaden i hypertoni-prevalens mellan undersökningarna beror sannolikt på att deltagarna i NSW MONICA var äldre än i VHU (medelålder 55 respektive 47 år).

Beräkning av antalet individer med högt blodtryck i Sverige

I denna beräkning av antalet individer med högt blodtryck i Sverige har fördelningen mellan de tre grupperna (läkemedelsbehandlade, obehandlade och nyupptäckta) och prevalenssiffror från NSW MONICA- och VHU-screeningundersökningarna använts. Vidare har följande antagande gjorts: a) alla med antihypertensiv läkemedelsbehandling anses ha diagnosen hypertoni, oberoende av blodtryck vid screeningtillfället, och b) i gruppen av individer medvetna om att de tidigare haft ett eller flera förhöjda tryck och som dessutom hade högt blodtryck vid screeningundersökningen, dvs gruppen "obehandlade", anses alla ha diagnosen hypertoni. Detta senare antagande ger en viss överskattning av antalet personer med högt blodtryck i gruppen "obehandlade", men detta antas vara kompenserat av att det i gruppen med normalt tryck finns enstaka individer med hypertoni, även om de vid screeningtillfället hade normalt blodtryck, och av att andelen med diagnosen hypertoni troligen är högre i den andel av populationen som uteblir från screeningundersökningar. Denna grupp utgör omkring en fjärdedel av de inbjudna, deltagandefrekvenser mellan 61 och 87 procent rapporterades i en nyligen gjord sammanställning [25]. Alla "nyupptäckta" fall kommer dock inte att uppfylla kraven för diagnosen hypertoni vid upprepade blodtrycksmätningar, som angivits ovan gäller att cirka 60 procent av gruppen "nyupptäckta" har hypertoni vid upprepade mätningar [13,17,25]. Prevalenssiffrorna för NSW MONICA-undersökningen i Tabell 2.2 har beräknats på ovan beskrivna sätt och fördelningen mellan de fyra olika blodtryckskategorierna (efter korrigering av gruppen "nyupptäckta" med faktorn 0,60) visas i Figur 2.2.



Figur 2.2 Procentuell fördelning mellan fyra kategorier blodtryckspatienter.

Materialet består av personer med blodtryck $\geq 140/\geq 90$ mm Hg och/eller med läkemedelsbehandlad hypertoni och är hämtat från Västerbottens hälsoundersökningar (VHU) och 1999 års Northern Sweden MONICA (NSW MONICA)-screening.

Kontrollerade = läkemedelsbehandlade med tryck $< 140/< 90$ mm Hg.

Ej kontrollerade = läkemedelsbehandlade med blodtryck $\geq 140/\geq 90$ mm Hg.

Obehandlade = de som tidigare haft blodtrycksförhöjning och som hade förhöjt blodtryck vid screening.

Nyupptäckta = de med $\geq 140/\geq 90$ mm Hg vid screening men utan känd blodtrycksförhöjning tidigare. Observera att denna grupp (nyupptäckta) korrigerats med en faktor 0,60 då blodtrycket bygger på mätning vid endast ett tillfälle.

Korrigeringen innebar att prevalensen hypertoni i MONICA-materialet sjönk från 46 till 36 procent, dvs med cirka en fjärdedel (23 procent). Prevalensuppskattningen har därför minskats med 23 procent för samtliga åldersgrupper i NSW MONICA 1999. För åldersgruppen 20–29 år har prevalensuppgifter från den amerikanska undersökningen (NHANES [1]) använts (4 procent), beroende på att NSW MONICA-undersökningen endast täcker in åldersgruppen 25–29 år och bara omfattade 147 individer (av vilka 6 procent hade förhöjt blodtryck). Data för personer 70–79 år, totalt 720 556 i Sverige, har extrapolerats till att gälla även de som är 80 år eller däröver, 432 633 personer.

Då beräkningarna på detta sätt tillämpas på hela Sverige blir antalet personer med högt blodtryck cirka 1,8 miljoner, varav 36 procent är 70 år eller äldre, Tabell 2.2. Korrigeras NHANES [1] och sammanställningen från undersökningen "Eight Countries" [25] på samma sätt blir antalet personer med högt blodtryck 1,6 miljoner i båda fallen (men omfattar då enbart individer 35 år eller äldre med högt blodtryck).

Tabell 2.2 Beräkning av antal individer med högt blodtryck i Sverige.

Ålder (år)	Individer per åldersgrupp i Sverige (1998) ^a	Prevalens av hypertoni i NSW MONICA (%) [17]	Antal med högt blodtryck per åldersgrupp (Eight Countries [25])	Antal med högt blodtryck per åldersgrupp (NSW MONICA) [17]
20–29	1 126 200			45 048 ^e
30–39	1 250 817	12 ^b	1 300 638 ^c	144 469
40–49	1 186 486	18 ^b		210 127
50–59	1 182 954	32 ^b		382 567
60–69	802 199	48 ^b	841 828 ^d	382 970
≥70 ^f	1 152 999	56 ^b		648 100
Totalt	6 701 655		2 142 466	1 813 281

^a Befolkningsregistret 1998.

^b Prevalens av hypertoni i Northern Sweden MONICA-screening från 1999, prevalenssiffrorna har korrigerats på följande sätt: nyupptäckta personer med högt blodtryck ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg vid screening men inte tidigare känd blodtrycksförhöjning) har reducerats med en faktor 0,60.

^c 35–64 år prevalens män 45 procent och kvinnor 32 procent, 65–74 år prevalens 73 procent, denna prevalenssiffra har extrapolerats till gruppen 75 år och äldre. "Eight Countries" har inte korrigerats för blodtrycksmätning vid endast ett tillfälle.

^d Data för åldersgruppen 70–79 år har extrapolerats till individer 80 år och äldre.

^e För åldersgruppen 20–29 år har prevalensdata från NHANES använts (4 procent).

^f För åldersgruppen 80 år och äldre har samma procentsats som för närmast yngre åldersgrupp använts.

Uppskattning av risk för kardiovaskulär sjukdom hos individer med högt blodtryck

Uppskattning av kardiovaskulär risk hos individer med högt blodtryck bygger på WHO/ISH:s riskvärderingmetod, se Tabell 3.3, Kapitel 3. Riskgrupperna definieras enligt följande: låg risk innebär mindre än 15 procents risk för fatal/icke fatal hjärtinfarkt eller stroke inom 10 år; medium risk 15–20 procent och hög risk mer än 20 procents risk. Läkemedelsbehandlade patienter med högt blodtryck har en allvarligare riskprofil än icke läkemedelsbehandlade. Data angående riskgruppernas storlek bland läkemedelsbehandlade och icke behandlade personer med högt blodtryck är hämtade från NSW MONICA-screening från 1999 [17].

Cirka 20 procent (327 000) av samtliga personer med högt blodtryck i Sverige skulle då tillhöra lågriskgruppen. För de flesta i lågriskgruppen är icke-farmakologisk behandling tillräcklig [2,3]. Drygt hälften av individerna tillhör mediumriskgruppen, vilket motsvarar cirka 942 000 individer, och i denna grupp är läkemedelsterapi oftast indicerad. Resterande grupp om cirka 30 procent (502 000 individer) har hög risk för kardiovaskulär sjukdom och för denna grupp gäller att behandling med antihypertensiva läkemedel är angelägen. Tabell 2.3 ger uppskattat antal personer med högt blodtryck i varje riskkategori i Sverige. Man måste dock vara medveten om att adekvat diagnostik av hypertoniorsakade organskador saknas i NSW MONICA-materialet. Intensiv diagnostik av i första hand vänsterkammarhypertrofi (med EKG och ekokardiografi) och karotisplack (åderförkalkning i de stora kärlen, undersökt med ultraljud) i en studie medförde att nästan hälften av patienterna i mediumriskgruppen överfördes till högriskgruppen [6].

Enligt gällande riktlinjer finns indikation för läkemedelsbehandling av medium- och högriskgrupperna, vilket innebär cirka 1,4 miljoner individer med behandlingskrävande blodtrycksförhöjning i Sverige. För personer 80 år och äldre med hypertoni, drygt 400 000 individer, är dock hälsoeffekten av läkemedelsbehandling inte lika väl dokumenterad som för yngre individer med högt blodtryck.

Tabell 2.3 Beräknad kardiovaskulär risk hos hypertonipopulationen i Sverige, uppskattad till cirka 1,8 miljoner personer med blodtryck över eller lika med 140/90 mm Hg.

Risk	Ej läkemedelsbehandlade personer med högt blodtryck, ca 1 miljon		Läkemedelsbehandlade personer med hypertoni, ca 760 000		Totalt
	%	n	%	n	
Låg	23	228 000	13	99 000	327 000
Medium	58	585 000	47	357 000	942 000
Hög	19	197 000	40	305 000	502 000

Läkemedelsbehandlade personer med hypertoni har en allvarligare riskprofil än obehandlade individer med förhöjt blodtryck. Beräkningen bygger på data från NSW MONICA-screening från 1999. Låg risk innebär mindre än 15 procent risk för fatal/icke fatal hjärtinfarkt eller stroke inom 10 år, medium risk 15–20 procent och hög risk mer än 20 procent risk.

Andel med mild blodtrycksförhöjning

Uppskattat antal individer i Sverige med mild, måttlig respektive svår blodtrycksförhöjning framgår av Tabell 2.4. Omkring 1 miljon personer har mild blodtrycksförhöjning (140–159/90–99 mm Hg), medan drygt 200 000 har svår blodtrycksförhöjning ($\geq 180/\geq 110$ mm Hg). De flesta med bestående måttlig blodtrycksförhöjning (160/100 mm Hg eller högre upp till 180/110 mm Hg) bör behandlas med läkemedel, oberoende av risk. När det gäller mild blodtrycksförhöjning är det dock viktigt att påpeka blodtryckets begränsade förmåga att som enskild faktor ge god information om hur angeläget det är att behandla blodtrycksförhöjningen med läkemedel. Vid mild blodtrycksförhöjning är kompletterande information angående den totala kardiovaskulära risken mycket viktig, eftersom det är både kostnadseffektivt och angeläget att behandla mild blodtrycksförhöjning om den kardiovaskulära risken är hög [2,3,15].

Tabell 2.4 Beräkning av antal individer i Sverige med olika grad av blodtrycksförhöjning. Prevalensdata och fördelning mellan olika blodtryckskategorier beräknade från NSW MONICA screening från 1999 [17]. Blodtrycksförhöjning mild 140–159/90–99, måttlig 160–179/100–109 och svår $\geq 180/\geq 110$ mm Hg.

Ålder (år)	Blodtrycksförhöjning					
	Mild (%)		Måttlig (%)		Svår (%)	
	%	n	%	n	%	n
30–39	85	122 926	12	17 742	3	3 802
40–49	71	148 925	22	46 921	7	14 280
50–59	66	251 491	27	102 227	8	28 849
60–69	57	217 117	30	116 743	13	49 110
≥ 70	44	282 715	37	241 890	19	123 496
Totalt antal		1 023 174		525 523		219 537

Blodtryckskontroll i Sverige och några andra länder

Graden av blodtryckskontroll i befolkningen kan beskrivas i form av:

- prevalens (i regel procent av den vuxna befolkningen med blodtryck i vissa intervall i preciserade åldersgrupper)
- medvetenhet om eventuell förhöjning av det egna blodtrycket, behandling (i regel enbart läkemedelsbehandling)
- kontroll (de som uppnått målblodtryck, dvs ett systoliskt blodtryck lägre än 140 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck lägre än 90 mm Hg eller i vissa sammanställningar lägre än 160/95 mm Hg).

Tabell 2.5 visar en sammanställning över blodtryckskontrollen i Sverige och några andra länder. Här framgår tydligt att graden av blodtryckskontroll är bristfällig.

Könsskillnader

Totalt sett finns inga säkra skillnader mellan könen vad gäller förekomsten av högt blodtryck.

Tabell 2.5 Prevalens, medvetenhet om högt blodtryck, behandling och blodtryckskontroll; populationsbaserade observationsstudier.

Land, referens	År	Ålder, kön ¹ , antal	Blodtryck ² (mm Hg)
USA [20]	1989–90	>65 år, M/K, n=5 888	140/90
	1998–99		
USA [9]	1992–94	≥25 år, M/K, n=16 095	140/90
USA ³ [11]	1988–94	18–74 år, M/K, n=15 326	140/90
Kanada ³ [11]	1986–92	18–74 år, M/K, n=23 111	140/90
England [5]	1994	≥16 år, M/K, n=12 116	160/95
England [19]	1994, 1998	>16 år, M/K, n=11 529	160/95
Finland [12]	1982–92	25–64 år, M/K, n=27 623, fyra olika kohorter	160/95
NSW MONICA Sverige ⁷ [17]	1999	25–79 år, M/K, n=5 997	140/90
VIP Sverige ⁸ [24]	1985–99	30–60 år, M/K, n=59 735	140/90
Frankrike [16]	1985, 1996	35–64 år, M/K, n=1 248 (1985), n=1 183 (1996)	160/95
Italien [18]	1992	≥65 år, M/K, n=1 032	140/90
Sydafrika [22]	1998	≥15 år, M/K, n=13 802	160/95

Hypertoni	Procent av alla med hypertoni			
	Prevalens (%)	Medveten (%)	Farmakologisk terapi (%)	Väl kontrollerade (%)
Saknas		75	66	37
		88	81	49
27		69	52	23
20,1		70	52	25 (36 diabetes ⁴)
21,1		57	34	13 (9 diabetes ⁴)
M 18,6 (41 ⁵) K 20,2 (35 ⁵)	M 60 (33,4 ⁵) K 65,8 (46 ⁵)	M 44,8 (20,2 ⁵) K 54,4 (31,6 ⁵)	M 26,7 (4,7 ⁵) K 31,8 (7,1 ⁵)	M 59,6 (23,2 ⁵) K 58,5 (22,5 ⁵)
20 (37 ⁵)	71,2 (46,2 ⁵)	59 (32 ⁵)	38 (95)	64 (28 ⁵)
M 28–37 ⁶ 1982 M 23–26 ⁶ 1997 K 17–27 ⁶ 1982 K 13–18 ⁶ 1997	M 50–60 ⁶ 1982 M 71–81 ⁶ 1997 K 68–77 ⁶ 1982 K 81–87 ⁶ 1997	M 21–31 ⁶ 1982 M 37–47 ⁶ 1997 K 39–43 ⁶ 1982 K 45–62 ⁶ 1997	M 5–11 ⁶ 1982 M 13–25 ⁶ 1997 K 14–17 ⁶ 1982 K 29–44 ⁶ 1997	
46	50	34	7	20
31	49	27	8	29
M 28 till 21 ⁹ K 19 till 19 ⁹	M 47 till 71 ⁹ K 67 till 87 ⁹	M 81 till 80 ⁹ K 85 till 87 ⁹	M 41 till 58 ⁹ K 44 till 68 ⁹	M 51 till 73 ⁹ K 52 till 78 ⁹
M 56,4 K 71,3	65,6	59,5	10,5	17,6
M 11 (21 ⁵) K 14 (21 ⁵)	M 41 K 67	M 39 K 55	M 26 K 38	M 67 K 69

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2.5 fortsättning

Land, referens	År	Ålder, kön ¹ , antal	Blodtryck ² (mm Hg)
Korea [10]	1999–2000	18–92 år, M/K, n=4 226	140/90
Indien/ Bangladesh [4]	1999–2000	≥60 år, medelålder 70 år, M/K, n=1 203	140/90
Kina ¹¹ [23]	1991	≥15 år, M/K, n=950 356	140/90
Kina [8]	2000–2001	35–74 år, M/K, n=15 540	140/90

¹ M = man, K = kvinna.

² Blodtryck 160/95 innebär systoliskt ≥160 mm Hg och/eller diastoliskt ≥95 mm Hg; 140/90 innebär systoliskt ≥140 mm Hg och/eller diastoliskt ≥90 mm Hg. Observera att blodtrycket i regel baseras på medelvärdet av två till tre blodtryck, tagna vid ett enskilt tillfälle

³ Nutrition Examination Survey och Canadian Heart Health Survey jämförda

⁴ Blodtryck <140/<90 mm Hg bland patienter med diabetes mellitus

⁵ Blodtryck ≥140/≥90 mm Hg

⁶ Lägsta och högsta värden i fyra olika kohorter: Norra Karelen, Kuopio, sydvästra Finland och Helsingfors-Vantaa

⁷ Northern Sweden Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

⁸ Västerbotten Intervention Project

⁹ Ändring från 1985 till 1996

¹⁰ Ålderjusterad efter Koreas population

¹¹ Landsomfattande, 30 provinser

¹² Ålderjusterad efter Kinas population

¹³ U = urban, L = landsbygd

Hypertoni	Procent av alla med hypertoni				
	Prevalens (%)	Medveten (%)	Farmakolo- gisk terapi (%)	Väl kontrol- lerade (%)	Väl kontrol- lerade av de som får läke- medel (%)
	M 35,8 ¹⁰ K 21,6 ¹⁰	M 20,1 K 33,5	M 14,7 K 28,5	M 3,0 K 8,0	M 20 K 28
	65	45	40	10	25
	M 14,4 ¹² (U ¹³) M 10,6 ¹² (L ¹³) K 11,4 ¹² (U) K 9,8 ¹² (L)	M 32,1 (U) M 11,7 (L) K 39,4 (U) K 15,9 (L)	M 14,7 (U) M 4,4 (L) K 19,7 (U) K 6,4 (L)	M 3,3 (U) M 1,0 (L) K 4,9 (U) K 1,4 (L)	M 22,4 (U) M 22,7 (L) K 24,9 (U) K 21,9 (L)
	27,2	44,7	28,2	8,1	29

Referenser

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:186-208.
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
3. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
4. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among the elderly in Bangladesh and India: a multicentre study. *Bull World Health Organ* 2001;79:490-500.
5. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-52.
6. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001;19:375-80.
7. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001;30 Suppl 1:S35-40.
8. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China. *Hypertension* 2002;40:920-7.
9. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-86.
10. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens* 2001;19:1523-32.
11. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'Italien G J, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001;14:1099-105.
12. Kastarinen MJ, Salomaa VV, Vartiainen EA, Jousilahti PJ, Tuomilehto JO, Puska PM, Nissinen AM. Trends in blood pressure levels and control of hypertension in Finland from 1982 to 1997. *J Hypertens* 1998;16:1379-87.
13. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Nagelkerke NJ, Seidell JC, Bakker A. Influence of correction for within-person variability in blood pressure on the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:88-91.
14. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-87.

15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
16. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Trends in hypertension prevalence and management in Southwestern France, 1985-1996. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1230-5.
17. Persson M, Carlberg B, Mjorndal T, Asplund K, Bohlin J, Lindholm L. 1999 WHO/ISH Guidelines applied to a 1999 MONICA sample from northern Sweden. *J Hypertens* 2002;20:29-35.
18. Prencipe M, Casini AR, Santini M, Ferretti C, Scaldaferrì N, Culasso F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the elderly: results from a population survey. *J Hum Hypertens* 2000;14:825-30.
19. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. *Hypertension* 2001;38: 827-32.
20. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2325-32.
21. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Göteborg population studies. *Eur Heart J* 2001;22:136-44.
22. Steyn K, Gaziano TA, Bradshaw D, Laubscher R, Fourie J. Hypertension in South African adults: results from the Demographic and Health Survey, 1998. *J Hypertens* 2001;19:1717-25.
23. Tao S, Wu X, Duan X, Fang W, Hao J, Fan D, et al. Hypertension prevalence and status of awareness, treatment and control in China. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:483-9.
24. Weinshall L, Ohgren B, Persson M, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G, Lindholm LH. High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists. *J Hypertens* 2002;20: 2081-8.
25. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.

3. Riktlinjer för behandling av högt blodtryck i olika länder

Slutsatser

1. Det råder stor överensstämmelse mellan de riktlinjer för handläggning av hypertoni som publicerats internationellt de senaste åren.
2. Samtliga riktlinjer betonar vikten av att beakta både det systoliska och det diastoliska blodtrycket.
3. Samtliga riktlinjer betonar vikten av att uppnå målblodtrycket, i regel lägre än 140/90 mm Hg; för patienter med diabetes och/eller njursjukdom lägre än 130/80 mm Hg.
4. Riktlinjerna är i stort lika för kvinnor och män.
5. Samtliga riktlinjer betonar vikten av att beakta patientens sammanlagda kardiovaskulära risk.
6. Samtliga riktlinjer betonar vikten av icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar).
7. Samtliga riktlinjer betonar vikten av att sänka blodtrycket effektivt, oberoende av vilka preparat som används och oavsett eventuella fördelar av enskilda preparatgrupper.
8. Samtliga riktlinjer rekommenderar tiaziddiuretika i låg dos bland förstahandsmedlen eller som ensamt förstahandsmedel.
9. Samtliga riktlinjer föreslår att tiaziddiuretika i låg dos alltid ska ingå som en komponent vid läkemedelsbehandling av högt blodtryck där mer än ett läkemedel krävs.

Tabell 3.1 Jämförelse mellan några hypertoni-riktlinjer avseende indikation för behandling, målblodtryck och rekommenderade förstahandsmedel.

Land Referens	WHO/ISH [7]	USA [8]
Publiceringsår	2003	2003
Definition av hypertoni	SBT ≥ 140 och/eller DBP ≥ 90	SBT ≥ 140 och/eller DBP ≥ 90 ¹
Indikation för läkemedels- behandling	SBT ≥ 150 och/eller DBP ≥ 95 ²	SBT ≥ 140 och/eller DBP ≥ 90
– utan riskfaktorer		
– med riskfaktorer	$\geq 140/\geq 90$	$\geq 140/\geq 90$
– med organskada/etablerad kardiovaskulär sjukdom	($\geq 130/\geq 85$) ³	($\geq 120/\geq 80$) ⁴
Målblodtryck		
– systoliskt	<140	<140
– diastoliskt	<90	<90
– diabetes mellitus	<130/<85 ⁸	<130/<80
– yngre (<65 år)	<130/<85	
– sänkt njurfunktion	<130/<80 (<125/<75) ⁹	<130/<80 (<125/75) ⁹
Förstahandsmedel	TD, BB, ACEi, CCB, ARB	TD ¹¹

TD = tiaziddiuretika, BB = beta-blockerare, ACEi = ACE-hämmare,
CCB = kalciumantagonister, ARB = angiotensin-receptorblockerare,
SBT, DBT = systoliskt och diastoliskt blodtryck

¹ Systoliskt blodtryck 120–139 eller diastoliskt 80–89 mm Hg klassificeras som "pre-hypertension"; ² WHO/ISH 2003 föreslår $\geq 140/\geq 90$ om resurserna tillåter; ³ Vid diabetes eller nedsatt njurfunktion; ⁴ Behandla njursjuka och diabetespatienter med läkemedel; ⁵ Eller om 10-årsrisken för kardiovaskulär sjukdom ≥ 20 procent; ⁶ Eller om 10-årsrisken att insjukna i ischemisk hjärtsjukdom beräknas överstiga 20 procent, eller om den extrapolerade risken vid 60 års ålder överstiger 20 procent; ⁷ Läkemedel kan övervägas vid ≥ 90 mm Hg om ett betydande antal riskfaktorer föreligger; ⁸ Som minsta mål rekommenderas <150/<90 mm Hg, för de flesta rekommenderas <140/<85 mm Hg. För individer med diabetes mellitus, njursjukdom och/eller etablerad hjärt-kärlsjukdom rekommenderas

Storbritannien [18]	ESH/ESC [6]	Sverige <70 år [1]	Sverige ≥70 år [2]
2004	2003	1990	1993
SBT ≥140 och/eller DBP ≥90	SBT ≥140 och/eller DBP ≥90	DBT 90–104 (mild hypertoni)	SBT ≥160 DBT ≥90 ⁷
SBT ≥160 och/eller DBP ≥100	140–159/90–99 (läkemedel bör övervägas)	DBT ≥100	SBT ≥180 DBT ≥100
≥140/≥90 ⁵	≥130/≥85 ⁶	DBT ≥95 ⁷	SBT ≥170 DBT ≥90
<140 (<150) ⁸	<140		<160
<85 (<90) ⁸	<90	<90	<90
<130/(<80) ⁸	<130/<80		
<130/<80	<130/<80 ¹⁰		
TD, BB ¹² , ACEi, CCB	TD, BB, ACEi, CCB, ARB ¹³	TD, BB, ACEi ¹⁴ , CCB ¹⁴	TD ¹⁵ , BB

deras <130/<80 mm Hg; ⁹ Proteinuri ≥1 g/dygn; ¹⁰ Hos diabetespatienter vid samtidig proteinuri >1 g/dag förordas ytterligare blodtryckssänkning; ¹¹ Tiaziddiuretika förordas som förstahandsmedel, därefter något av beta-blockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister eller ARB; ¹² Till individer yngre än 55 år rekommenderas ACE-hämmare eller beta-blockerare som förstahandsmedel. Till person 55 år eller äldre och till svarta (afro-amerikaner, afrikaner) rekommenderas kalciumantagonister eller tiaziddiuretika; ¹³ Alla fem huvudklasser av antihypertensiva medel anses vara lämpliga för initiering och underhåll av hypertoni-behandling; ¹⁴ Kan användas som förstahandsmedel om medicinska skäl föreligger; ¹⁵ Tiaziddiuretikum med tillägg av kaliumsparande diuretikum.

Aktuella riktlinjer

De senaste och mest spridda riktlinjerna för handläggning av patienter med hypertoni har publicerats av Världshälsoorganisationen (WHO) och Internationella hypertonisällskapet (ISH), 1999 och 2003 [5,7], europeiska specialistföreningar 1999 och 2003 [4,6,11], amerikanska specialistföreningar (JNC) 1997 och 2003 [3,8] och brittiska specialistföreningar (BHS-IV) 2004 [18]. Dessa riktlinjer är alla skrivna av grupper med expertis inom området och de är, åtminstone delvis, baserade på systematiska genomgångar av litteraturen. En sammanfattning av dessa rekommendationer för omhändertagande av personer med hypertoni ges i Tabell 3.1.

I dessa senare riktlinjer tillkommer tre nya synsätt jämfört med tidigare. För det första jämföras systoliskt och diastoliskt blodtryck när det gäller risk för framtida hjärt-kärlsjukdom. För det andra föreslås lägre blodtrycksgränser gälla för att inleda läkemedelsbehandling vid hypertoni och för det tredje gäller samma blodtrycksgränser även för äldre, vilket framför allt påverkar handläggningen av det systoliska blodtrycket. Dessutom betonas än starkare betydelsen av att göra en totalbedömning av patientens framtida risk för hjärt-kärlsjukdom genom en sammanvägning av individens viktigaste riskfaktorer.

De nu gällande svenska rekommendationerna för hypertoni behandling fastställdes av Läkemedelsverket år 1990 [1]. Ett tillägg för äldre patienter gjordes 1993 [2]. Redan då betonade man vikten av att kartlägga patientens hela riskprofil; det diastoliska blodtrycket stod i fokus men de blodtrycksgränser som föreslogs ligger högre än de som återfinns i senare års rekommendationer från andra länder. Efter 1993 har inga nya nationella riktlinjer för hypertoni behandling presenterats i Sverige.

Blodtrycksgränser

I de flesta riktlinjer ligger gränsen för diagnosen hypertoni hos vuxna vid ett systoliskt blodtryck på 140 mm Hg eller högre och/eller ett diastoliskt blodtryck på 90 mm Hg eller högre, oberoende av ålder och annan sjukdom (Tabell 3.2). I rekommendationerna betonas också vikten av upprepade blodtrycksmätningar med standardiserade metoder

under tillräckligt lång tid, innan diagnosen hypertoni ställs. Systoliskt blodtryck utgör en minst lika stor riskfaktor som diastoliskt blodtryck, varför samtliga rekommendationer jämställer olika typer av blodtrycksförhöjning; isolerad systolisk hypertoni (vanligast hos äldre), isolerad diastolisk hypertoni (i regel yngre) eller kombinerad systolisk och diastolisk hypertoni.

Tabell 3.2 Hypertoni enligt WHO/ISH och europeiska riktlinjer från 2003 [5,7]. När det systoliska och diastoliska trycket ligger i olika kategorier gäller den högsta för att ställa diagnos.

Kategori	Systoliskt blodtryck (mm Hg)	Diastoliskt blodtryck (mm Hg)
Optimalt blodtryck	<120	<80
Normalt blodtryck	<130	<85
Högt normalt blodtryck ¹	130–139	85–89
Hypertoni (mild, grad 1)	140–159	90–99
Hypertoni (måttlig, grad 2)	160–179	100–109
Hypertoni (svår, grad 3)	≥180	≥110
Isolerad systolisk hypertoni	≥140	<90

¹ I de senaste amerikanska rekommendationerna (JNC 7) har man infört en ny kategori, "prehypertension", för blodtryck inom intervallet 120–139/80–89 mm Hg [8].

Indikation för läkemedelsbehandling uppkommer enligt de flesta rekommendationer vid bestående tryck lika med eller över 140 och/eller 90 mm Hg, med undantag för diabetespatienter och njursjuka hos vilka en lägre gräns, 130/80 mm Hg, förordas. När det gäller patienter med hypertoni och låg risk varierar behandlingsgränsen något; de amerikanska riktlinjerna (JNC 7) rekommenderar 140/90 mm Hg medan WHO/ISH föreslår 150/95 mm Hg. I de senaste europeiska riktlinjerna

(ESH/ESC 2003) ges ingen entydig rekommendation för lågriskgruppen i intervallet 140–159/90–99 mm Hg, utan där anges att läkemedelsbehandlingen bör styras av patientens önskan och av tillgängliga resurser i samhället. I de senaste brittiska riktlinjerna från 2004 föreslås expektans i intervallet 140–159/90–99 mm Hg såvida inte patienten har diabetes mellitus eller det föreligger organpåverkan eller en hög risk för hjärt-kärlsjukdom.

Blodtryck och risk

Enbart blodtrycksvärden räcker inte för beslut om läkemedelsterapi med undantag för bestående blodtryckshöjning om 160/100 mm Hg eller högre där de flesta rekommendationer förordar läkemedelsterapi åt alla, oberoende av risk. Riskvärdering är en förutsättning för senare beslut om läkemedelsbehandling enligt dessa rekommendationer. Ungefär 15–20 procent av alla personer med högt blodtryck återfinns i lågriskgruppen, cirka 50 procent i gruppen med medelhög risk och återstående tredjedel har hög eller mycket hög risk vid riskklassificering enligt WHO/ISH [15]. Intensiv diagnostik avseende eventuell organskada (vänsterkammarhypertrofi, proteinuri, aterosklerotiska kärlförändringar) med hjälp av bl a EKG och ultraljud kan innebära att uppemot hälften av hypertonipatienterna i gruppen med medelhög risk överförs till högriskgruppen [9].

Tabell 3.3 visar den riskvärderingstabell som föreslås i europeiska riktlinjer (ESH/ESC 2003) och som i sin tur bygger på riskvärderingstabellen från WHO/ISH:s tidigare rekommendationer [5]. Två kolumner för blodtryck i nivåerna 120–139/80–89 mm Hg har tillkommit. Bukfetma och högt värde av C-reaktivt protein (CRP) har tillkommit som möjliga riskfaktorer. Dessutom kan ett lågt HDL- eller högt LDL-kolesterolvärde utgöra en riskfaktor, oberoende av värdet på totalkolesterol. Därmed ökar möjligheten att patienterna hamnar i högriskkategorin genom att uppnå tre riskfaktorer. En annan viktig förändring i de europeiska riktlinjerna är att patienter med tidigare slaganfall eller ischemisk hjärtsjukdom och med hög total kardiovaskulär risk (över 20 procents risk för hjärtinfarkt eller slaganfall inom tio år) når behandlingsindikation

Tabell 3.3 Riskvärderingstabell enligt europeiska hypertoniriktlinjer från 2003.

	Blodtryck (mm Hg)				
	Normal	Högt normalt	Hypertoni		
			Mild (Grad 1)	Måttlig (Grad 2)	Svår (Grad 3)
Andra riskfaktorer och sjukdomar	SBT 120–129 eller DBT 80–84	SBT 130–139 eller DBT 85–89	SBT 140–159 eller DBT 90–99	SBT 160–179 eller DBT 100–109	SBT ≥ 180 eller DBT ≥ 110
Inga andra riskfaktorer	Låg risk	Låg risk	Låg risk	Medelhög risk	Hög risk
En till två riskfaktorer	Låg risk	Låg risk	Medelhög risk	Medelhög risk	Mycket hög risk
Tre eller fler riskfaktorer, organskada eller diabetes mellitus	Medelhög risk	Hög risk	Hög risk	Hög risk	Mycket hög risk
Etablerad hjärt-kärl-sjukdom	Hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

10-års risk för fatal/icke fatal stroke eller hjärtinfarkt: Låg <15%, medelhög 15–20%, hög 20–30%, mycket hög >30%.

Riskfaktorer: Män över 55 år, kvinna över 65 år, rökning, hereditet för hjärt-kärl-sjukdom, bukfetma, totalkolesterol >6,5 mmol/l, CRP-värde, LDL >4 mmol/l eller HDL <1 mmol/l som riskfaktorer.

Organskada: Vänsterkammarhypertrofi, proteinuri, förhöjt kreatinin, aterosklerotiska plack.

Etablerad hjärt-kärlsjukdom: hjärtinfarkt, kärlkramp, koronarkärlsingrepp, hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion (kreatinin >177 $\mu\text{mol/l}$), stroke/TIA och perifer kärlsjukdom.

SBT, DBT = Systoliskt och diastoliskt blodtryck.

redan vid blodtrycksvärden lika med eller över 130/85 mm Hg. I europeiska riktlinjer för prevention av kardiovaskulär sjukdom presenteras en europeisk riskbedömning av individer utan etablerad hjärt-kärlsjukdom baserad på variablerna kön, ålder, rökning, kolesterol och systoliskt blodtryck [11], se Kapitel 6 "Hypertoni och risk".

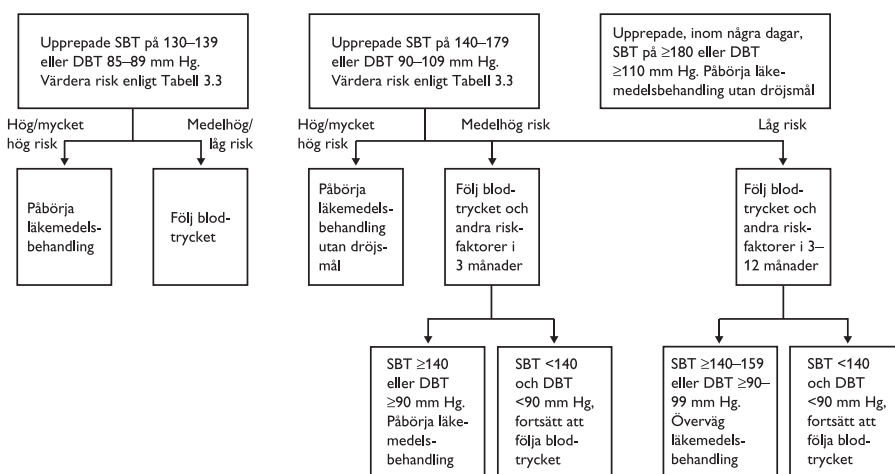
Samtliga hypertoniriktlinjer betonar vikten av icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar) och detta gäller oberoende av framtida risk för hjärt-kärlsjukdom, ålder, kön, riskfaktorer eller aktuellt blodtryck. På samma sätt som riskvärdering kräver kännedom om samtliga riskfaktorer, kräver förebyggande av hjärt-kärlsjukdom att man riktar behandlingen mot samtliga behandlingsbara riskfaktorer, dvs rökning, låg fysisk aktivitet, övervikt, diabetes/nedsatt glukostolerans och höga blodfetter.

Vid läkemedelsbehandling av högt blodtryck är behandlingsmålet att åstadkomma ett blodtryck som är lägre än 140/90 mm Hg, med undantag av patienter med diabetes och/eller nedsatt njurfunktion där målsättningen är ett blodtryck lägre än 130/80–85 mm Hg, se Tabell 3.1.

I de europeiska hypertoniriktlinjerna från 2003 diskuteras patientperspektivet jämsides med kostnadseffektivitetsaspekter. Så t ex påpekas att i det korta perspektivet kostar lågriskpatienter mer att behandla men i det långa loppet, dvs över livstiden, kan patienten ändå ha nytta av terapi. Man betonar också att en strategi som går ut på att enbart behandla högriskpatienter inte är optimal för patienter med låg eller måttlig risk. Vidare påpekas att om absolut risk styr behandlingsindikationen så favoriseras äldre individer framför yngre.

Förstahandsläkemedel för hypertoni-behandling har traditionellt varit tiaziddiuretika och beta-blockerare (svenska, amerikanska), medan andra riktlinjer också inkorporerat kalciumantagonister, ACE-hämmare, och angiotensin-receptorblockerare (ARB) som möjliga förstahandsmedel. I ett gemensamt uttalande av WHO/ISH 2003 lyfts dock tiaziddiuretika i låg dos fram som förstahandsmedel och som en viktig komponent i de flesta läkemedelskombinationer vid behandling av högt blodtryck [7]. I de europeiska riktlinjerna från 2003 förordas fem

läkemedelsklasser – alfa-blockerare klassas inte längre som lämpligt förstahandsmedel i någon av de senaste riktlinjerna. Det beslutsträd som används i europeiska riktlinjer (ESH/ESC) från 2003 redovisas i Figur 3.1. De faktorer som vägs in är blodtrycksnivå, uppskattad kardio-vaskulär risk och uppföljningstid.



Figur 3.1 Indikation för läkemedelsbehandling av hypertoni enligt europeiska hypertoniriktlinjer från 2003 [6]. SBT, DBT = systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Blodtryckskontroll

Större delen av de patienter som har högt blodtryck behöver en kombination av olika läkemedel för att uppnå målblodtrycket [10,12,13,16]. En adekvat blodtryckskontroll kan uppnås med bevarad livskvalitet [10,12,13,16]. Flera studier har undersökt i vilken grad man uppnått de behandlingsmål som rekommenderas och resultaten har varit nedslående [17,19].

De olika riktlinjerna förordar en populationsbaserad strategi som syftar till att åstadkomma en liten sänkning av blodtrycket hos de flesta, oavsett trycknivå. Detta kan ske med hjälp av icke-farmakologiska åtgärder

såsom kostförändringar (minskat salt- och alkoholintag), motion och viktreduktion. Även om de siffermässiga förbättringarna blir små innebär det faktum att förändring sker hos många att den sammanlagda vinsten blir stor. För individer med hypertoni ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg) förespråkas individuella åtgärder där läkemedel utgör en viktig komponent, särskilt hos individer med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom.

Dålig blodtryckskontroll beror till största delen på bristande kontroll av det systoliska blodtrycket [14]. Faktorer associerade med dålig blodtryckskontroll är ålder, kroppsvikt och organskada, t ex vänsterkammarhypertrofi [14].

Könskillnader

Riktlinjerna gäller lika för kvinnor och män, när risken för hjärt-kärlsjukdom bedöms vara lika. Detta gäller både för diagnos, behandlingsindikation och val av läkemedel. Riskökningen med stigande ålder skiljer sig dock mellan könen. Ålder över 55 år betraktas som en riskfaktor för män, medan ålder över 65 år betraktas som en riskfaktor hos kvinnor. Detta återspeglar att kvinnor har en lägre incidens av hjärt-kärlsjukdom än män.

Referenser

1. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. Individualiserad hypertoni behandling. Socialstyrelsens läkemedelsavdelning 1990;15:109-15.
2. Läkemedelsverket. Behandling av hypertoni hos äldre (>70 år). Rekommendationer. Läkemedelsverket 1993;3:5-9.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
5. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.
6. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
7. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;21:1983-92.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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.
9. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. J Hypertens 2001;19:375-80.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, 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.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
12. Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. Behandla Blodtryck Bättre. Blood Press 1994;3:248-54.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
14. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack

- of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594-9.
15. Persson M, Carlberg B, Mjörndal T, Asplund K, Bohlin J, Lindholm L. 1999 WHO/ISH Guidelines applied to a 1999 MONICA sample from northern Sweden. *J Hypertens* 2002;20:29-35.
16. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
17. Weinehall L, Ohgren B, Persson M, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G, et al. High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists. *J Hypertens* 2002;20:2081-8.
18. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40.
19. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.

4. Genomgång av den vetenskapliga litteraturen

Slutsatser

1. Denna rapport grundas på en systematisk stegvis genomgång av den omfattande litteraturen. Med hjälp av strukturerad litteraturgranskning gjordes därefter ett urval av litteratur med tillfredsställande vetenskaplig kvalitet.
2. Under de senaste tio åren har en betydande mängd ny och viktig kunskap tillkommit.
3. Det finns ett mycket omfattande vetenskapligt underlag för omhändertagande och behandling av såväl kvinnor som män med förhöjt blodtryck.

Inledning

Värdet av en litteraturöversikt står och faller med hur väl den speglar den befintliga litteraturen inom ett visst område. Litteraturen om hypertoni är mycket omfattande. För den här aktuella rapporten har en systematisk och stegvis genomgång av litteraturen skett enligt följande.

En projektgrupp på 15 personer fastställde på förhand och gemensamt kriterier för den litteratur som skulle ingå i litteraturöversikten. Projektgruppen var sammansatt att täcka kunskapsområdena epidemiologi, farmakologi, medicin, hälsoekonomi och litteratursökning.

All litteratursökning har gjorts i Medline, en databas över publicerad medicinsk litteratur med åtminstone en engelskspråkig översikt. I de flesta fall utfördes sökningarna i samarbete med en informatiker. En detaljerad beskrivning av de sökstrategier och söktermer som använts, samt tidsperiod som avsökts, ges i Tabell 4.1. Via Medline identifierades

också metaanalyser eller motsvarande sammanställningar i litteraturen rörande ämnesområdet hypertoni.

Förutom databassökningar granskades referenslistor i relevanta arbeten och projektmedlemmarna bevakade sina intresseområden genom tidsskrifter och forskningskontakter för att säkerställa att samtliga studier, relevanta för denna litteraturöversikt, hade återfunnits. De systematiska litteraturgenomgångar som gjordes inför föregående rapport från SBU finns beskrivna där [3].

Studier rörande risker förknippade med olika blodtrycksnivåer (Kapitel 6)

Information rörande relationen mellan blodtrycksnivåer och risk kan erhållas från prospektiva observationsstudier där en grupp individer följs under en längre tid utan att man aktivt försöker påverka blodtrycket, förutom den blodtrycksbehandling som enskilda personer får av sina egna läkare. Det finns ett stort antal sådana undersökningar rörande riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och det fanns därför ett behov av att definiera litteraturområdet inför litteratursökningen. Följande kriterier ställdes i förhand upp för litteratururvalet:

1. Syftet med undersökningen ska vara att relatera systoliskt och diastoliskt blodtryck till morbiditet (sjuklighet) och mortalitet (dödlighet).
2. Studien måste vara en prospektiv observationsstudie.
3. Studiepopulationen ska vara representativ för en allmän befolkning med avseende på ålder och kön.
4. Studiepopulationen ska innehålla minst 500 individer. Om studien har en köns- och åldersbegränsning med ett åldersspann på fem år eller mindre måste minst 200 personer ingå.
5. De rapporterade händelserna måste inkludera ett eller flera av följande: insjuknande eller död i kranskärlssjukdom, kronisk hjärtsvikt, slaganfall, hjärt-kärlsjukdom, demens eller död oavsett orsak.

Den systematiska litteratursökningen identifierade 869 publikationer. Efter manuell genomgång och urval av relevanta publikationer återstod 129, vilka kvalitetsbedömdes utifrån ovanstående kriterier. Efter denna granskning återstod 90 publikationer, fördelade på ämnesområdena i punkt 5.

Under arbetets gång publicerades en metaanalys av individuella person-data, som baserades på ett stort antal studier [14]. För en mer ingående beskrivning av denna hänvisas till Kapitel 5 och 6. En stor del av de 90 utvalda publikationerna, där hjärt-kärlsjukdom eller subgrupper därav var utfallsvariabler, ingick i metaanalysen. De studier bland de 90 utvalda som inte återfinns i metaanalysen kännetecknas genomgående av att de baserar resultaten på ett mindre antal individer och därigenom har lägre statistisk styrka, men de uppvisade liknande resultat som de studier som ingick i metaanalysen. Av det skälet valdes metaanalysen som illustrationsunderlag för huvuddelen av Kapitel 6. Utöver detta har delar av den framtagna litteraturen använts för att belysa speciella områden, som t ex blodtryck, demensutveckling och riskfunktioner.

Studier rörande biverkningar, livskvalitet, följsamhet och icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar) (Kapitel 8 och 9)

En systematisk genomgång av litteraturen rörande *livskvalitet* gjordes. Studierna skulle omfatta minst 200 individer, minst 100 individer i varje grupp vid jämförande undersökningar, och ha en duration på minst sex månader. Det måttliga och heterogena underlaget efter denna litteratursökning föranledde en kompletterande genomgång av studier med kortare (2–6 månader) duration.

I förarbetet till avsnittet om *biverkningar* gjordes en orienterande litteratursökning. Studierna skulle här omfatta minst 1 000 individer.

En aktuell systematisk litteraturgenomgång inom Cochrane-nätverket utnyttjades för att belysa compliance (*följsamhet*) [11]. Vid genomgången studerades metoder för att påverka patienters möjlighet att följa rekommenderad terapi. Man inkluderade randomiserade kontrollerade studier

av interventioner för att hjälpa patienter att följa läkemedelsbehandling. Rapporterna skulle redovisa både följsamhet och kliniskt utfall med minst 80 procent av patienterna kvar i varje studiegrupp, och för långtidsbehandling gällde minst 6 månaders uppföljning. Inga studier mätte utfallet i termer av sjuklighet och död. Av de 33 studier som uppfyllde kriterierna har vi valt de åtta som avsåg behandling av högt blodtryck. Dessa beskrivs i Tabell 8.2.

Som stöd för en sammanställning av aktuell kunskap om effekter av *icke-farmakologisk behandling* gjordes en litteratursökning i Cochranebibliotekets databas över systematiska översikter samt i Medline från 1966. Olika sökord för hypertoni kombinerat med olika sökord för fysisk aktivitet, viktnedgång, salt- och mineralintag, alkohol, stress, rökning och kost samt övriga livsstilsförändringar användes. Sökningar på ett antal författarnamn gjordes också. Sökningen omfattade humanstudier presenterade på engelska och inriktades framför allt på översiktsartiklar och metaanalyser, men även större randomiserade kontrollerade studier eftersöktes. Litteratursökningen gör inte anspråk på att vara fullständig och systematisk.

Studier rörande effekter av blodtryckssänkande behandling (Kapitel 10)

Detta arbete begränsades till att bedöma litteratur rörande mild till måttlig hypertoni, då värdet av att behandla svår hypertoni ansågs vara väl belagt. Vissa förutbestämda kriterier gällde vid urval av litteraturen och formulerades i förhand enligt nedan:

- Syftet med studien ska vara att undersöka effekter av blodtryckssänkande behandling vid primär hypertoni.
- Studier som undersöker antihypertensiva läkemedel för andra indikationer än hypertoni på patienter med förhöjt blodtryck (t ex vid diabetes mellitus, kronisk hjärtsvikt, efter genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall) kan inkluderas. Dessa kommer att analyseras separat.

- Studier där aktiv och icke-aktiv behandling (oftast placebo) jämförs, liksom studier där olika aktiva behandlingsregimer jämförs med varandra (i frånvaro av placebo), kommer att inkluderas. Dessa två typer av undersökningar kan komma att analyseras separat.
- Studier med multifaktoriell riskfaktorintervention, i vilken blodtryckssänkning ingår, kommer att inkluderas. Dessa undersökningar kan komma att analyseras separat.
- Undersökningen ska vara randomiserad och kontrollerad. Blindning eller placebo krävs inte. Alternativa metoder för allokering till olika typ av behandling (t ex alternerande allokering, allokering beroende på veckodag) kan accepteras men bör kommenteras.
- Graden av hypertoni ska vara mild eller mild till måttlig (mild definierat som initialt diastoliskt blodtryck 90–104 mm Hg, måttlig som 105–115 mm Hg). Också studier rörande systolisk hypertoni (definierat som initialt systoliskt blodtryck 140 mm Hg eller högre) ska inkluderas.
- Studierna får vara antingen sjukhusbaserade eller populationsbaserade.
- Händelser (utfall) i studien ska vara redovisade som dödlighet (kranskärslsjukdom, slaganfall, hjärt-kärlsjukdom, död ej betingad av hjärt-kärlsjukdom) eller sjuklighet (kranskärslsjukdom, slaganfall, hjärt-kärlsjukdom). Objektiv utvärdering av händelser eftersträvas, definierat enligt följande:

Död i kranskärslsjukdom omfattar död i akut hjärtinfarkt enligt obduktion, död i kranskärslsjukdom som underliggande dödsorsak enligt dödsbevis eller plötslig oväntad död inom 24 timmar efter symtomdebut, där annan uppenbar orsak saknas. Död i slaganfall omfattar blodpropp eller blödning i hjärnan, eller subaraknoidalblödning, enligt obduktion eller dödsbevis. Död i hjärt-kärlsjukdom omfattar, förutom död i kranskärslsjukdom och slaganfall, också död

i t ex svår hjärtsvikt eller av bristningar i de stora blodkärlen (t ex aneurysm och dissektion).

Sjuklighet i kranskärslssjukdom omfattar, förutom död i sådan, även sjukhusvård pga kliniskt diagnostiserad icke dödlig hjärtinfarkt. Sjuklighet i slaganfall omfattar, förutom död i sådant, även sjukhusvård pga kliniskt diagnostiserade neurologiska symtom som bestått mer än 24 timmar och sannolikt betingade av kärlsjukdom i centrala nervsystemet. Därmed exkluderas transitorisk ischemisk attack (TIA). Sjuklighet i hjärt-kärlsjukdom omfattar sjuklighet i kranskärslssjukdom och slaganfall samt övrig död i hjärt-kärlsjukdom. Redovisade klassificeringar av utfall har väsentligen godtagits då materialen är rapporterade på ett sådant sätt att ny bedömning sällan är möjlig.

- Studiens uppföljningstid ska vara minst sex månader.

Det finns cirka 140 000 publikationer rörande hypertoni hos människor. Den datoriserade sökningen resulterade i att omkring 750 artiklar med översikter bedömdes i en första omgång. Efter ytterligare sällning erhöles 72 studier, som genomgick en kritisk värdering av var och en i projektgruppen. Vid bedömningen användes ett protokoll med åtta punkter rörande studiekvalitet, på samma sätt som i föregående rapport [3]. I de situationer där jäv kunde misstänkas vid bedömning av studier deltog den eller de medlemmarna i gruppen inte i värderingen. Varje punkt bedömdes enligt en tregradig skala (0, ej acceptabelt; 1, acceptabelt med reservation; 2, acceptabelt). Därefter gjordes en övergripande värdering enligt en femgradig skala (1, dålig; 5, utmärkt). Protokollet, som är modifierat efter Fowkes och Fulton [8], redovisas i Figur 4.1. De generellt giltiga frågeställningar som ingår kan vara till god hjälp för att kritiskt värdera publicerade vetenskapliga undersökningar.

- Är studiens design adekvat för att kunna besvara frågeställningen?
- Är studiepopulationen representativ och av adekvat storlek?
- Är kontrollgruppen acceptabel?

- Är mätningarna och bestämning av slutpunkter i undersökningen pålitliga?
- Är redovisningen av data fullständig?
- Finns andra (icke önskade eller inte kontrollerbara) faktorer som kan förvränga resultaten?
- Är de statistiska metoderna adekvata? Finns förutbestämd hypotes redovisad?
- Är behandlingsstrategin adekvat?

De studier som erhöll 8,0 poäng eller mer som summa av bedömning enligt de åtta punkterna, eller som fick 2,0 poäng eller mer på den övergripande bedömningen, uträknat som ett genomsnitt för samtliga bedömare, valdes ut för den vidare sammanställningen. Kraven för inklusion sattes således relativt lågt för att undvika alltför hård selektion av den aktuella litteraturen.

Andra metoder för att gradera en studies vetenskapliga bevisvärde har föreslagits, t ex att studier som accepterats vara med i en systematisk översikt tillmättes lågt, medelhögt eller högt bevisvärde enligt följande [5].

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande.

Lågt bevisvärde

Ska inte ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stort bortfall eller andra osäkerheter.

Samtliga studier som kom att tas med i denna rapport har medelhögt eller högt bevisvärde enligt detta värderingssystem. De utvalda studierna sammanfattas i Kapitel 10 och deras värdering redovisas i Tabell 10.1. En närmare presentation av studierna återfinns i Volym 2, Appendix 1.

Av de 59 studier rörande behandling av mild till måttlig hypertoni som identifierades utvärderar 19 aktiv terapi mot placebo (eller ingen terapi) eller jämför intensifierat omhändertagande med gängse handläggning. Sex rapporter belyser icke-farmakologisk terapi (här accepterades även studier där utfall på sjuklighet och död ej var egentligt mål med studien, men ändå blivit rapporterat) och multifaktoriell riskfaktorintervention inkluderande antihypertensiva läkemedel. Ytterligare 18 studier rör direkta jämförelser mellan olika läkemedelsgrupper, medan resterande 16 studier belyser effekter av antihypertensiva läkemedel givet till särskilda grupper av patienter med hög kardiovaskulär risk eller med andra samtidiga sjukdomar.

De studier som inte kom att medtas i den vidare framställningen utmärks bl a av en design som är inadekvat eller mindre lämpad för att besvara projektgruppens frågeställningar. Orsaker till att vissa studier utelämnades var bl a:

- a) icke-representativt patienturval [2,6,13,15,17,20,22]
- b) för små undersökningsgrupper [1,13,17,20-22]
- c) otillfredsställande randomiseringsförfarande [4,9,10,13,15]
- d) inte helt jämförbara grupper [17]
- e) ofullständig uppföljning av materialet eller presentation av resultaten [1,2,4,13,16,21].

Icke-farmakologisk terapi vid förhöjt blodtryck innefattar ett stort antal behandlingsformer och omfattar bl a motion, viktreduktion, saltrestrik-

tion, tillskott av olika salter, fibertillskott, alkoholrestriktion, avspänningsövningar, yoga och biofeedback, se Kapitel 9. Det övervägande flertalet icke-farmakologiska studier uttrycker behandlingsresultat i grad av blodtrycksreduktion eller biokemiska förändringar. Förändring i sjuklighet eller död finns rapporterade i endast ett fåtal av dessa studier. Genom att acceptera studier som redovisar påverkan på sjuklighet och död, utan att detta varit det primära syftet med studien, kunde sex icke-farmakologiska undersökningar inkluderas i den aktuella sammanställningen. De redovisas i Kapitel 10 och i Volym 2, Appendix 1.

Studier rörande effekter av farmakologisk behandling vid vänsterkammarhypertrofi (Kapitel 11)

Följande förutbestämda kriterier gällde för den utvalda litteraturen:

1. Syftet med studien ska vara att undersöka behandlingseffekter av blodtryckssänkande läkemedel på vänsterkammarmassa vid primär hypertoni.
2. Studier där aktiv och icke aktiv behandling (oftast placebo) jämförs, såväl som studier där olika aktiva behandlingsregimer jämförs med varandra (i frånvaro av placebo), inkluderas. Följande läkemedelsklasser analyseras: diuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare.
3. Undersökningen ska vara randomiserad och kontrollerad. Blindning eller placebo krävs inte. Alternativa metoder för allokering till olika typ av behandling (t ex alternerande allokering, allokering beroende på veckodag) kan accepteras men kommenteras.
4. Vänsterkammarmassa ska vara kvantifierad via EKG, ekokardiografi eller magnetresonansmetodik.
5. Studiens uppföljningstid ska vara längre än sex månader.

För att värdera de funna studiernas vetenskapliga kvalitet granskades alla dessa undersökningar enskilt av fyra experter inom området i projektgruppen. Studierna accepterades i de fall gruppen var överens om bedömningen. De utvalda studierna sammanfattas i Kapitel 11 och en närmare presentation av dem återfinns i Volym 2, Appendix 1. Med hänsyn till tidigare publicerade metaanalyser om hur antihypertensiv behandling påverkar vänsterkammarhypertrofi gjordes också en separat analys av enbart de randomiserade kontrollerade studierna där eko-kardiografisk metodik använts [12,18,19].

Studier rörande effekter på metabola riskfaktorer (sockeromsättning och blodfetter) (Kapitel 12)

Följande förutbestämda kriterier gällde för den utvalda litteraturen:

1. Syftet med studien ska vara att undersöka effekter av blodtryckssänkande behandling på lipidmetabola och glukosmetabola variabler hos patienter med primär hypertoni.
2. Studier där aktiv behandling jämförs med placebo eller ingen behandling, såväl som studier där olika aktiva behandlingsregimer jämförs med varandra, kommer att inkluderas.
3. Undersökningen ska vara randomiserad och kontrollerad. Blindning eller placebo krävs inte.
4. Effekter på sockeromsättning mäts som fastande nivåer av glukos eller insulin i blodet, eller som glukos eller insulin i blodet i samband med ett glukostoleranstest.
5. Effekter på lipidomsättning mäts som fastande serumnivåer av total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoprotein-A1 och apolipoprotein-B.
6. Studiens uppföljningstid ska vara minst 12 månader.

För att värdera de funna studiernas vetenskapliga kvalitet granskades de av en expert inom området i projektgruppen. De utvalda studierna sammanfattas i Kapitel 12.

Studier rörande effekter på njurarna av mild till måttlig blodtrycksförhöjning hos personer med primär hypertoni (Kapitel 13)

Följande förutbestämda kriterier gällde för den utvalda litteraturen.

1. Enbart studier där patientpopulationerna domineras av primär hypertoni granskas. Studier vars huvudsyfte är att studera blodtrycksbehandling hos patienter med diabetes mellitus eller kronisk njursjukdom exkluderas.
2. Studiens uppföljningstid ska vara minst 12 månader.

För att värdera de funna studiernas vetenskapliga kvalitet granskades de av en expert inom området i projektgruppen. De utvalda studierna sammanfattas i Kapitel 13.

Studier rörande ekonomisk utvärdering av hypertoni behandling (Kapitel 14)

En systematisk litteratursökning av ekonomiska utvärderingar av behandling av hypertoni har gjorts för tidsperioden från januari 1993 i syfte att fånga in det som publicerats efter det att den föregående rapporten presenterades 1994 [3]. Där kan tidigare publicerade undersökningar återfinnas. De studier som inkluderats har granskats med avseende på både kliniska och ekonomiska aspekter. De kliniska undersökningar som ligger till grund för de ekonomiska analyserna ska ha tillfredställande kvalitet och således vara accepterade för att ingå i den övriga litteraturgranskningen. För den ekonomiska kvalitetsgranskningen av studierna har "Drummond's check-list" använts [7]. Den ekonomiska granskningen av studierna har gjorts av två experter inom området i projektgruppen och arbetena har accepterats i de fall båda var överens om bedömningen.

Faktaruta 1

Bevisvärde och evidensstyrka

Bevisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Evidensstyrka 1

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Appraising a medical article		Study n:o.....	Reviewer.....
Guideline	Checklist		Score*
(1) Study design appropriate to objectives?	Objective: Prevalence Prognosis Treatment Cause	Common design: Cross sectional Cohort Controlled trial Cohort, case-control, cross sectional	[]
(2) Study sample representative?	Source of sample Sampling method Sample size Entry criteria/exclusions Non-respondents		[]
(3) Control group acceptable?	Definition of controls Source of controls Matching/randomisation Comparable characteristics		[]
(4) Quality of measurements and outcomes?	Validity Reproducibility Blindness Quality control		[]
(5) Completeness?	Compliance Drop outs Deaths Missing data		[]
(6) Distorting influences?	Extraneous treatments Contamination Changes over time Confounding factors Distortion reduced by analysis		[]
(7) Strategy for data analysis?	Predefined hypothesis Statistical analysis		[]
(8) Strategy for treatment?	Dose titration and adequacy of dosages Additional therapy		[]
* 0=not acceptable, 1=acceptable with reservations, 2=acceptable			
(9) Overall judgement of the study (1–5; 1=poor, 5=excellent)			[]
Comments and motivation of the overall judgement:			

Figur 4.1 Det enkätformulär som använts för att kritiskt värdera de olika studiernas kvalitet. Formuläret är omarbetat efter Fowkes & Fulton [8].

Tabell 4.1 Sökstrategier.
Risker förknippade med olika blodtrycksnivåer (Kapitel 6).

Medline 1993–2002 (febr)				
Blood Pressure	Cerebrovascular Disorders	Risk Factors	Follow-Up Studies	Editorial (PT)
blood pressure (TW)	/epidemiology	risk factors (TW)	Prospective Studies	Letter (PT)
Hypertension	/etiology	Risk	Cohort Studies	Case Report
	/mortality	Age Factors	Longitudinal Studies	Hypertension
	Myocardial Infarction	Sex Factors	Health Surveys	/drug therapy
	/epidemiology	Smoking		
	/etiology		AND	NOT
	/mortality			
	Coronary Disease			
	/epidemiology			
	/etiology			
	/mortality			
	Dementia			
	/epidemiology			
	/etiology			
	/mortality			
	AND			
Limit:	Human			
	English (LA), Swedish (LA), Danish (LA), Norwegian (LA)			
Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/). TW = textord, PT = publication type, LA = language.				
De systematiska litteratursökningar som gjordes tidigare finns beskrivna i föregående rapport [3].				

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Effekter av blodtryckssänkande behandling (Kapitel 10).

Medline 1993–2004 (juni)				
*Hypertension	explode Cerebro-vascular Disorders	Human	RCT (PT)	AND
/drug therapy	explode Heart Diseases	AND	CCT (PT)	
/therapy	Cardiovascular Diseases			
/prevention & control	/mortality			
	(events (TW) AND cardiovascular (TW)) OR morbidity (TW)			
explode Antihypertensive Agents	Hypertension	Human	RCT (PT)	AND
/administration & dosage	AND	AND	CCT (PT)	
/therapeutic use				
	Cerebrovascular Disorders			
	explode Heart Diseases			
	Cardiovascular Diseases			
	/mortality			

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Effekter av blodtryckssänkande behandling (Kapitel 10), fortsättning

Medline 1993–2003 (dec)				
Hypertension	explode Physical Therapy	explode Cerebro-vascular Disorders	Hypertension /drug therapy	
/therapy	explode Alternative Medicine	explode Heart Diseases	Review (PT)	
/prevention & control	Life Style	Cardiovascular Diseases	Letter (PT)	
	AND	/mortality	Editorial (PT)	
Hypertension			Comment (PT)	
/diet therapy/			Case Report (PT)	

Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, samt i förekommande fall av subheadings (/). Explode innebär att undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, TW = textord, PT = publication type, * = med fokus på söktermen.

De systematiska litteratursökningar som gjordes tidigare finns beskrivna i föregående rapport [3].

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Effekter av blodtrycksbehandling på vänsterkammahypertrofi (Kapitel 11).

Medline 1993–2003 (dec)				
*Hypertension /drug therapy /therapy /prevention & control /diet therapy explode Antihypertensive Agents /administration & dosage /therapeutic use	AND	Hypertension	AND	Cardiomegaly Hypertrophy, Left Ventricular Heart Ventricle /ultrasonography
	AND		AND	Human
				RCT (PT) Meta-Analysis (PT)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Effekter av blodtrycksbehandling på metabola riskfaktorer (Kapitel 12).

Medline 1993–2003 (maj)				
Hypertension /drug therapy explode Antihypertensive Agents /administration & dosage /therapeutic use	Hypertension	AND		RCT (PT) Meta-Analysis (PT)
		Blood Glucose /analysis		
		AND		
	explode Diabetes Mellitus /chemically induced Hyperglycemia Diabetes Mellitus, Non - Insulin - Depen - dent Hemoglobin A, Glycosylated Insulin Resistance Insulin /blood		AND	
	AND		Human	
	AND		AND	

Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, och i förekommande fall med hjälp av subheadings (/). TW = textord, PT = publication type. De systematiska litteratursökningar som gjordes tidigare finns beskrivna i föregående rapport [3].

Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, och i förekommande fall med hjälp av subheadings (/). TW = textord, PT = publication type. De systematiska litteratursökningar som gjordes tidigare finns beskrivna i föregående rapport [3].

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Hypertoni, läkemedelsterapi och livskvalitet (Kapitel 7).

Medline / Ovid 1966–2001 (nov)	
Hypertension+ /drug therapy	Quality of Life+ Health Status Indicators+
Limit: RCT (PT) Review: (PT)	AND
Hypertension+ /drug therapy	Quality of life (Ti/Ab) QoL (Ti/Ab) Health status (Ti/Ab) Severity of illness (Ti/Ab) Severity of disease: (Ti/Ab) Severity of disorder (Ti/Ab) Sickness impact (Ti/Ab) Disorder impact: (Ti/Ab) Disease: impact (Ti/Ab)
Limit: RCT (Ti/Ab) Randomiz: (Ti/Ab)	AND

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Biverkningar vid hypertoni, läkemedelsterapi och livskvalitet (Kapitel 8).

Medline / Ovid 1966–2001 (nov)				
Hypertension+ /drug therapy	AND	Quality of Life+ Health Status Indicators	AND	/adverse effects
Limit: RCT (PT)				
Hypertension+ /drug therapy		Quality of life (Ti/Ab) QoL (Ti/Ab) Health status (Ti/Ab) Severity of illness (Ti/Ab) Severity of disease: (Ti/Ab) Severity of disorder (Ti/Ab) Sickness impact (Ti/Ab) Disorder impact: (Ti/Ab) Disease: impact (Ti/Ab)	AND	/adverse effects
Limit: RCT (Ti/Ab) Randomiz (Ti/Ab)				

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
 Biverkningar vid hypertoni, läkemedelsterapi och dos-responsförhållande (Kapitel 8).

Medline / Ovid 1966–2001 (nov)	
Hypertension+ /drug therapy	Dose-response relationship, drug Dose-respon: (Ti/Ab)
AND	
Limit:	RCT (PT) RCT: (Ti/Ab) Randomiz: (Ti/Ab) Review (PT) Editorial (PT)

Sökstrategier för hypertoni, läkemedelsterapi och "response rate"	
Medline / Ovid 1966–2001 (nov)	
Hypertension+ /drug therapy	Response rate (Ti/Ab) Pressure response (Ti/Ab)
AND	
Limit:	RCT (PT) RCT: (Ti/Ab) Randomiz: (Ti/Ab) Review (PT) Editorial (PT)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Hypertoni och dietterapi (Kapitel 9).

Medline / Ovid 1966–2001 (nov)		
Hypertension+ /diet therapy	NOT	Hypertension+ /drug therapy
Limit: RCT (PT) RCT: (Ti/Ab) Randomiz: (Ti/Ab)		

Biverkningar vid hypertoni och motionsterapi (Kapitel 9).

Medline / Ovid 1966–2001 (nov)		
Hypertension+ /therapy	AND	Exercise Therapy+ NOT Hypertension+ /drug therapy
Limit: RCT (PT) RCT: (Ti/Ab) Randomiz: (Ti/Ab)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
 Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: fysisk aktivitet (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension Blood pressure Antihypertensive	Physical activity	Meta-Analysis	
	Exercise	Review	
	Fitness	RCT	
	Sports		
AND		AND	
Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: viktnedgång (Kapitel 9).			
Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension Blood pressure Antihypertensive	Weight	Meta-Analysis	
	Diet	Review	
	Obesity	RCT	
	Fat		
AND		AND	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: salt- och mineralintag (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension	Salt	Meta-Analysis	
Blood pressure	Sodium	Review	
Antihypertensive	Calcium	RCT	
	Potassium		
	Magnesium		
	Mineral		
	AND	AND	

Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: alkohol (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension	Alcohol	Meta-Analysis	
Blood pressure	Ethyl	Review	
Antihypertensive	Drink	RCT	
	AND	AND	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
 Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: stress (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension Blood pressure Antihypertensive	Stress	Meta-Analysis Review RCT	
	Tension		
	Psychology		
	Relax		
AND		AND	
Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: rökning (Kapitel 9).			
Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension Blood pressure Antihypertensive	Smoking	Meta-Analysis Review RCT	
	Tobacco		
	Nicotine		
	Cigarette		
AND		AND	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: kost (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension	Diet	Meta-Analysis	
Blood pressure	Food	Review	
Antihypertensive	Vegetables	RCT	
	Vegetarian		
	Fiber		
	Fish oil		

Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar: övriga livsstilsförändringar (Kapitel 9).

Medline 1966–2003 (okt), Cochrane Library			
Hypertension	Coffee	Meta-Analysis	
Blood pressure	Caffein	Review	
Antihypertensive		RCT	

Sökstrategier for compliance (Kapitel 8).

Medline 1999–2001 (dec)			
Hypertension			
/drug therapy	Patient Compliance	Clinical Trial (PT)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.1 fortsättning
Kostnadsanalys (Kapitel 12).

Medline 1993–2003 (nov)			
Hypertension	explode Costs and Cost Analysis	Letter PT	
/drug therapy	AND	Editorial (PT)	
/therapy		News (PT)	
/rehabilitation		Comment (PT)	
/prevention & control		NOT	
/diet therapy			
/nursing			
explode Antihypertensiv Agents			
/therapeutic use			

Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, och i förekommande fall med hjälp av subheadings (/). PT = publication type.
De systematiska litteratursökningar som gjordes tidigare finns beskrivna i föregående rapport [3].

Referenser

1. Control of moderately raised blood pressure. Report of a co-operative randomized controlled trial. *BMJ* 1973;3:434-6.
2. European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on the 6-year results. World Health Organisation European Collaborative Group. *Lancet* 1986;1:869-72.
3. SBU-rapport nr 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm; 1994.
4. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension – The GLANT Study. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. *Hypertens Res* 1995;18:235-44.
5. Britton M. Evidence-based medicine. Grading the scientific values and strength of conclusions in clinical trials. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.
6. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970;1:485-9.
7. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G. G.W.T. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes: Second ed: Oxford Medical Publications; 1997.
8. Fowkes FG, Fulton PM. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. *BMJ* 1991;302:1136-40.
9. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-45.
10. Hamilton M, Thompson EM, Wisniewski TK. The Role of Blood-Pressure Control in Preventing Complications of Hypertension. *Lancet* 1964;41:235-8.
11. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software; 2003.
12. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
13. Kuramoto K, Matsushita S, Kuwajima I, Murakami M. Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981;22:75-85.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13. Erratum in: *Lancet* 2003;361:1060.
15. Morgan TO, Adams WR, Hodgson M, Gibberd RW. Failure of therapy to improve prognosis in elderly males with hypertension. *Med J Aust* 1980;2:27-31.
16. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
17. Patel C, Marmot M. Can general practitioners use training in relaxation and

- management of stress to reduce mild hypertension? *BMJ (Clin Res Ed)* 1988;296: 21-4.
18. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
19. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564-9.
20. Sprackling ME, Mitchell JR, Short AH, Watt G. Blood pressure reduction in elderly: a randomised controlled trial of methyldopa. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;283: 1151-3.
21. Talseth T, Westlie L, Daae L, Vatle S. Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on blood pressure and blood lipids: a one-year, double-blind study in 228 hypertensive patients. *Am Heart J* 1988;116: 1790-6.
22. Wolff FW, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension. Results of a controlled study. *J Chronic Dis* 1966;19: 227-40.

5. Metodologiska aspekter

Slutsatser

1. Studiedesignen har stor betydelse för resultattolkningen i alla typer av studier.
2. Studiepopulationens representativitet (giltighet) gentemot den målpopulation för vilka studieresultaten ska gälla är viktig i alla typer av studier.
3. Studiens statistiska styrka ("power") är avgörande för tolkningen av främst så kallat negativa resultat, dvs frånvaro av samband, i alla typer av studier.
4. I interventionsstudier (t ex kliniska prövningar) är förekomsten av jämförelsegrupp ("kontrollgrupp") och hur den valts avgörande för resultattolkningen.
5. Metaanalys ger bättre möjlighet till säkra slutsatser än vad enskilda studier medger. Metaanalysinstrumentet får dock användas med viss försiktighet.
6. För stora studier som är välkända redan under datainsamlingen publiceras som regel även "negativa" resultat. Om studierna är mindre väl kända kan däremot endast "positiva" resultat komma att publiceras vilket kan ge upphov till "publication bias".

Inledning

En grundläggande aspekt vid bedömningen av vetenskapliga rapporter är om den studieutformning ("design") och de metoder som använts ger tillförlitlig information. Såväl valet av studiepopulation som undersökningsmetoder är av avgörande betydelse för resultatens generaliserbar-

het. Det finns ingen enhetlig norm som kan användas för att bedöma det vetenskapliga värdet av en undersökning, utan flera olika aspekter måste vägas samman till en övergripande värdering. Då dessa aspekter kan vägas olika av olika bedömare är det inte ovanligt att dessa kan komma till olika slutsatser trots att de är baserade på samma vetenskapliga underlag. I detta kapitel av översiktskaraktär redovisas en del av de faktorer som påverkar bedömning och tolkning av vetenskapliga publikationer inom området måttligt förhöjt blodtryck.

Begreppen riskfaktor, riskexponering och ändpunkt/utfall/händelse

Risikfaktorbegreppet har en central plats i epidemiologisk forskning. Dess syfte är att ge uppslagsändar för att kartlägga en sjukdoms orsakskedja och därmed skapa ett underlag för profylax och behandling. Begreppet kan definieras på flera sätt. En definition är att riskfaktorn eller riskmarkören är ett karaktistikum som utmärker individer med ökad risk att insjukna i en viss sjukdom. Detta kan innefatta vilka egenskaper som helst, t ex ärftliga, sociala eller biologiska faktorer. Ett sådant karaktistikum kan således vara antingen en medfödd egenskap eller en förvärvad sådan. Enligt denna definition behöver riskfaktorn inte nödvändigtvis ingå i orsakskedjan. Det räcker med att riskfaktorn indikerar en ökad risk för insjuknande. Riskfaktorn leder således, direkt eller indirekt, till att individen utsätts för en riskexponering. Med riskexponering menas i den följande texten effekten av att ha en eller flera riskfaktorer, t ex högt blodtryck.

Enligt en mer restriktiv definition av riskfaktorbegreppet krävs att riskfaktorn inte bara indikerar ökad risk utan även att den är kausalt relaterad till insjuknandet, dvs att riskfaktorn antingen är sjukdomens direkta orsak eller att den ingår i den kedja av orsaker, som leder fram till sjukdom. Den förstnämnda, vidare, definitionen är den vanligaste och används när man initialt söker samband av intresse. Den senare definitionen kausal riskfaktor – används i senare skeden av kartläggningen och är en viktig grund för att planera och genomföra interventionsstudier (behandlingsstudier).

Det insjuknande eller den dödsorsak som riskfaktorn antas leda till brukar med engelsk terminologi kallas för att patienten har, eller uppnår, en "ändpunkt" (engelskans end-point) eller ett "utfall" (outcome) eller en "händelse" (event). Inom epidemiologisk hjärt-kärlforskning brukar man dela upp dessa i så kallade "hårda utfall" (t ex död, eller säkerställd hjärtinfarkt eller slaganfall) och "mjuka" utfall (t ex angina pectoris eller livskvalitetsmätt, dvs mindre säkra tecken på hjärt-kärlsjukdom). Denna uppdelning är praktisk, eftersom man kan dra olika säkra slutsatser om behandlingsvinster för patientpopulationen på mjuka och hårda utfall. Det hårdaste utfall vi känner till är död oavsett orsak, som oftast är odiskutabel. Både registrering av och effekter på "hårda" utfall har en högre grad av säkerhet än motsvarande för mjuka utfall.

Mätning av riskfaktorer och utfall

En viktig förutsättning för tillförlitliga resultat är att man använder så objektiva utfallskriterier som möjligt. Med sådana kan man lättare jämföra resultat mellan olika studier och därmed generalisera resultaten. När det gäller blodtryck och hjärt-kärlsjukdom är hjärtinfarkt och slaganfall de mest intressanta utfallsvariablerna. Studiens tillförlitlighet beror på hur väl man definierat utfallsvariabeln eller -variablerna, t ex om de är baserade på definierade kriterier eller enbart klinisk bedömning, på obduktion eller på kombinationer av dessa möjligheter. Studier där man registrerat icke-dödande utfall men inte baserat dem på distinkta och allmänt accepterade kriterier kan vara alltför otillförlitliga för att kunna användas fullt ut i analyser av risksamband eller effekt av behandling.

Diagnostiken av hypertoni, metodiken för blodtrycksmätning och registrering av blodtryck är också viktig. Vanligen har blodtrycket mätts enbart i vila. Begränsningen av detta är uppenbar eftersom blodtrycket varierar över dygnet. Det är möjligt att andra mått på blodtrycksnivån än viloblodtryck bättre speglar risken för utveckling av sjukdom. Oavsett om så är fallet eller inte har vi idag i stort sett enbart tillgång till viloblodtryck som underlag för bedömning av samband och effekter. Resultat från dessa typer av studier kan därför endast överföras till motsvarande kliniska undersökningssituationer.

Surrogatvariabler

I behandlingsstudier är det ibland lättare att studera andra mätvariabler, så kallade ”intermediära utfall” eller ”surrogatmått”, än hårda utfall. Vänsterkammarhypertrofi eller ändringar i metabola variabler (t ex blodglukos, kolesterol) kan exempelvis användas som surrogatmått för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Argumentet för ett sådant surrogat är att variabeln förmodas ingå i orsakskedjan som leder fram till hjärt-kärlsjukdom. Användande av surrogatvariabler leder till att man inte behöver vänta på ett insjuknande, dvs studiens behandlingsperiod kan göras kortare.

Sådana data används ibland som argument för behandling av hypertoni i avsaknad av dokumenterad effekt på insjuknande i hjärtinfarkt och slaganfall. Surrogatvariabler är dock ingen självklar ersättning för hårda utfall. Orsakskedjan är som regel baserad på observationsstudier av ”naturliga” förlopp. Det är inte självklart att en förändring av naturalförloppet med hjälp av läkemedelsbehandling får samma effekter på risken för insjuknande som ett naturligt förändrat naturalförlopp skulle ha gett. Det kan vara betydelsefullt hur förändringen uppkommit. Läkemedlet har sannolikt även andra effekter som kan påverka sambanden mellan riskfaktor och hjärt-kärlsjukdom. Faktiska insjuknanden som utfallsmått är därför att föredra framför surrogatmått.

Sammansatta variabler

Sammansatta variabler används oftast som utfallsvariabler och innebär att flera utfall slås samman i en utfallsvariabel. Som exempel kan nämnas insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Denna variabel består av ett antal komponenter, såsom insjuknande i hjärtinfarkt, annan hjärtsjukdom, slaganfall och perifer kärlsjukdom. De sammansatta variablerna har främst betydelse vid skattning av storleken av utfallet (se vidare nedan). Så länge fördelningen av komponenterna i den sammansatta variabeln är någorlunda lika i olika populationer ger sammansatta variabler en god jämförbarhet, men om komponentfördelningen varierar mellan populationer kan sammansatta variabler leda fel vid tolkning av jämförelser mellan utfallet i olika populationer.

Val av studiedesign

Inom epidemiologisk forskning brukar man börja kartläggningen av sjukdomars orsaker med studier av förmodade samband mellan förekomst av en viss faktor (eller riskexponering) och en viss sjukdom, exempelvis sambandet mellan blodtryck och insjuknande i hjärtinfarkt. Detta görs i observationsstudier, som kan vara av två typer. I den ena jämför man en grupp individer, som insjuknat i den aktuella sjukdomen, med en annan grupp individer som är friska, en så kallad fall–kontrollstudie eller fall–referentstudie. I den andra typen, kohortstudien, studeras förekomsten av insjuknande och exponering i en definierad grupp individer, t ex ett slumpmässigt befolkningsurval i en viss ålder.

Nästa steg är oftast en mer detaljerad utvärdering av tidssambandet mellan riskfaktor (exponering) och insjuknande (utfall) än vad som är möjligt i tvärsnittsstudier. På så sätt erhålls indikation på om riskfaktorn kan vara en orsak till eller ett resultat av sjukdomen. Tidssamband bedöms säkrast i longitudinella studier. Om faktorn finns innan sjukdomen har hunnit ge upphov till symtom är nästa steg att studera om man genom att förändra denna faktor kan förhindra eller senarelägga ett insjuknande, dvs om sambandet är kausalt. Denna typ av studie kallas interventionsstudie eller klinisk prövning.

Observationsstudier

Fall–referentstudier

Fall–referentstudien är oftast den snabbaste och billigaste metoden att belägga ett förmodat samband mellan en faktor och en viss sjukdom i de fall där forskargruppen själv måste samla in primärdata och inte kan använda sig av existerande dataregister. Ett antal ”fall” väljs ut (t ex personer som genomgått hjärtinfarkt) och därefter väljs ett antal ”kontrollpersoner” eller ”referenter” (dvs personer som inte haft hjärtinfarkt). Dessa två grupper jämförs därefter med avseende på andelen personer som t ex har högt blodtryck, röker eller har annan riskexponering. Om andelen exponerade är större i fallgruppen än i referentgruppen stöds hypotesen av att det finns ett samband mellan t ex högt blodtryck och insjuknande i hjärtinfarkt.

Ett problem vid fall–referentstudier är valet av lämpliga referenter. Fall och referenter bör vara så lika varandra som möjligt i alla avseenden utom dem man vill undersöka för att undvika confounding (se nedan). En tumregel är att fall och referenter bör vara hämtade ur eller åter-spegla samma baspopulation. Ofta råder dock tveksamhet om vilken typ av referenter som är mest relevant. Det är då inte ovanligt att man väljer flera referentgrupper, t ex en som rekryteras bland patienter och en ur den allmänna befolkningen.

För att fall och referenter ska bli så lika varandra som möjligt parar man ihop dem (så kallad matchning) så att fallets och referentens ålder, kön, bostadsort, osv är samma eller åtminstone så snarlika som möjligt. Det är dock svårt att matcha med avseende på mer än tre variabler, varför en viss osäkerhet alltid kvarstår. Fall–referentstudier är antingen tvärsnittsstudier, där data insamlats avseende en tidpunkt, eller longitudinella studier, där informationen om riskexponeringen inhämtats retrospektivt, dvs bakåt i tiden. Fall–referentstudiens styrka ligger i att den jämfört med en longitudinell studie över lång tid är någorlunda lätt och billig att genomföra. Dess svaghet är att resultaten ofta är avhängiga av hur referenterna valts. I fall–referentstudier är fallen, men inte alltid referenterna, representativa för sina respektive baspopulationer, annat än möjligen beträffande riskexponeringen.

Kohortstudier

I en kohortstudie väljer man ut en grupp individer utifrån något kriterium, ofta ett segment av befolkningen baserat på t ex bostadsort, ålder eller kön. Dessa individer undersöks därefter. Om t ex de med genomgången hjärtinfarkt har ett högre blodtryck än de som inte haft hjärtinfarkt, så stöds hypotesen att det finns ett samband mellan högt blodtryck och hjärtinfarkt. En kohortstudie av tvärsnittstyp ger i princip samma information som en motsvarande fall–referentstudie. Kohortstudier är dock mer oekonomiska, eftersom man måste undersöka ett stort antal icke-fall för att finna tillräckligt många fall. Å andra sidan har man inga svårigheter med att välja ”referenterna” och dessa är med automatik relevanta. Kohortstudier ger således säkrare resultat men till ett högre pris.

En hybrid mellan fall–referent- och kohortstudien är den nästlade fall–referentstudien (nested case-referent study). Den utgår ifrån en kohortstudie där man väljer ut fallen och matchar fram en eller flera referenter, dvs deltagare i kohortstudien som ännu inte haft något insjuknande i den aktuella sjukdomen. Materialet analyseras sedan som om det vore en fall–referentstudie. Hybriden har fördelen framför en traditionell fall–referentstudie att referentgruppen med automatik är relevant och att studiepopulationen har en mätbar representativitet gentemot den befolkning för vilken resultaten ska gälla. Gentemot kohortstudien har den fördelarna att vara billigare och att risken för störfaktor (confounding, se nedan) är något mindre.

Tvårsnittsstudier ger en korrekt information om sambandet mellan t ex blodtryck och insjuknande i hjärtinfarkt endast under förutsättning att insjuknandet inte påverkat riskvariabeln (blodtrycket) som utvärderas. För att undgå denna svårighet görs kohortstudier med denna frågeställning vanligen prospektivt longitudinella. Det innebär att man, efter det att tvårsnittsstudien genomförts, följer individerna framåt i tiden med nya undersökningar. Man får då en sannare bild av risken att utveckla hjärtinfarkt i olika blodtrycksgrupper. Blodtryckssänkande intervention under uppföljningen komplicerar givetvis sådana studier.

Confounding/störfaktor och effektmodifiering

I observationsstudier är potentiella riskexponeringsvariabler ofta relaterade både till varandra och till utfallsvariabeln. Detta kallas på engelska "confounding". På svenska används ibland termen "störfaktor". Grunden för störning ligger i att både riskexponeringen och utfallet styrs av en tredje faktor. Riskexponering och utfall kommer då att samvariera och det ser ut som om det finns ett samband mellan riskfaktorn och utfallsvariabeln trots att något reellt sådant samband kanske inte finns. Det sanna förhållandet kan uppdagas först när hänsyn tas till störfaktorns effekt.

Ett närbesläktat fenomen är så kallade variansreduktion. Effekten är här den omvända. Riskexponeringsvariabler som i förstone inte tycks ha något samband med utfallet kan mycket väl ha det när man tar hänsyn till inverkan av variansreducerande variabler.

För att hantera problemet med störfaktor och variansreduktion måste man vara medveten om det. Redan vid studiens utformning kan en del potentiella störfaktorer elimineras, t ex genom restriktion (snäva åldersspann, bara ett kön etc). Restriktion leder dock till generaliserings-svårigheter. Det är bättre att vidta åtgärder i analysfasen, t ex genom stratifiering, multivariat analys etc, men det kräver då att störfaktorerna är identifierade och uppmätta.

Interventionsstudier

Interventionsstudien är den studiedesign som tillåter de mest långtgående slutsatserna om orsak och verkan vad gäller riskexponering och utfall. I interventionsstudier jämförs en viss, oftast ny, behandling (intervention), som påverkar den faktor eller riskexponering som man tror leder till sjukdom, med ingen behandling eller med en vedertagen standardbehandling (referentbehandling). När interventionen avser klinisk behandling av patienter kallas interventionsstudien klinisk prövning (clinical trial). Prövningen går i princip till så, att patienterna fördelas mellan de behandlingsalternativ som ska jämföras. Därefter påbörjas behandlingen parallellt i grupperna (parallellgruppsstudier) och efter en viss i förväg bestämd tid utvärderas behandlingsresultaten.

Beroende på frågeställningen kan en klinisk prövning utformas på olika sätt. Valet av jämförelsebehandling betingas i första hand av medicinska och etiska överväganden. Dock kan även marknadsaspekter och andra kommersiella synpunkter påverka valet. De etiska övervägandena innebär att patienter inte medvetet får utsättas för ökad risk pga sämre behandling än de skulle ha fått om de inte vore med i prövningen. Behandlingen kan antingen vara farmakologisk (så kallad klinisk läkemedelsprövning), icke-farmakologisk, eller en kombination av båda behandlingsprinciperna. I interventionsstudier med blodtryckssänkande behandling kräver ofta icke-farmakologisk intervention större insatser från prövarna än vad farmakologisk intervention gör.

Referentgrupp

Det är numera inte acceptabelt att använda sig av "historiska" referenter, dvs att jämföra effekten av den nya behandlingstypen med den effekt man vanligtvis fått av tidigare behandlingstyper, eftersom man vet att sjukdomspanoramat och omhändertagandet av patienterna förändras över tiden, vilket påverkar behandlingsresultatet. En aktivt läkemedelsbehandlad grupp jämförs ibland med en referentgrupp som fått placebo, dvs en substans som inte har någon farmakologisk verkan. Även om placebo inte har någon farmakologisk effekt har den dock annan effekt, så kallad placeboeffekt. Den består av en blandning av förväntanseffekt (nästan all behandling har positiv effekt pga förväntan från patient och terapeut), omhändertagandeffekt (nästan allt omhändertagande leder till positiva effekter), "regression towards the mean" (dvs höga värden tenderar att vid förnyad mätning ligga lägre än vid första tillfället och vice versa), inverkan av övrig behandling och tillståndets naturalförlopp.

I blodtrycksstudier har upp till 30 procent av alla individer med hypertoni nått ned till blodtrycksmålet med enbart placebobehandling. Därför är okontrollerade studier, där en enda grupp individer följs och där alla får samma behandling, problematiska. Utan en parallell kontrollgrupp, som fångar upp behandlingseffekter av alla andra exponeringar än den som interventionsgruppen är utsatt för, är en rättvisande utvärdering inte möjlig.

Det är numera av etiska skäl tveksamt att placebobehandla hypertoni-patienter under längre tid, eftersom patienten löper risk att skadas av utebliven dokumenterat mest effektiva behandling. En ny behandlingstyp kan då jämföras med en redan etablerad behandlingsform. Det är ur sjukvårdens synpunkt viktigt att sådana jämförelser mellan aktiva behandlingar görs på ett sådant sätt att resultaten bidrar till att man bättre kan välja mellan de alternativ som står till buds. Kontrollerade interventionsstudier kan ibland till och med visa att en behandlingsform kan vara skadlig för patienten, t ex genom oförutsedda negativa bieffekter eller rentav negativ huvudeffekt, trots att behandlingen ur teoretisk synpunkt borde ha en positiv effekt.

Studieutformning (design)

I parallellgruppsstudier ges en särskild behandling till varje grupp av individer. Dessa grupper följs parallellt under hela studien. "Cross-over"-studier är en speciell form av parallellgruppsstudie där samma grupp individer ges olika behandlingar vid olika tidpunkter i studien. Vid den senare utformningen blir patienten sin egen referent. Detta förutsätter dock att behandlingen under en period inte har kvardröjande effekter (t ex på blodtryck, symtom etc) under nästa studieperiod. För studier av långtidseffekter används alltid parallellgruppsdesign.

För varje studie upprättas i förväg ett studieprotokoll där studiens hypoteser specificeras och hur dessa ska belysas och där alla praktiska aspekter på studiens genomförande finns beskrivna. Ett bra studieprotokoll är särskilt viktigt vid multicenterstudier, dvs studier som bedrivs på flera håll samtidigt, då man annars får svårt att genomföra studien med identisk metodik vid de olika vårdenheter som deltar i studien.

Patienturval

För att studieresultaten ska ha så god generaliserbarhet som möjligt bör interventionsstudier baseras på ett urval av patienter ur den totala patientpopulationen med i förväg uppställda inklusions- och exklusions(uteslutnings-)kriterier. Det tillstånd för vilket patienterna behandlas bör vara definierat på ett entydigt sätt och patienten får inte ha vissa andra sjukdomar, genomgå andra behandlingar eller ha andra karakteristika som kan störa studien. Detta medför att studien lättare kan genomföras och studieresultat lättare kan tolkas, men det medför även att prövningarna inte helt baseras på samma typ av patienter som i slutändan är tänkta att ha behandlingen. Ofta exkluderas av etiska skäl patienter med högst risk att insjukna, vilket bidrar till att sjuklighet och dödlighet i studierna ofta är lägre än i den allmänna patientpopulationen. Det finns även belägg för att patienter som deltar i studier är mer hälsomedvetna och samarbetsvilliga än andra patienter och därigenom har en bättre prognos än genomsnittet. Ju mer omfattande patientexklusionen är, pga studieprotokollet eller genom bortfall av patienter som inte vill delta, desto sämre blir generaliserbarheten av studieresultaten.

Randomisering

För att underlätta tolkningen av studieresultatet bör patientgrupperna vid parallellgruppsbehandling vara så lika som möjligt vid studiens start. I idealfallet kommer då all skillnad i utfall vid studiens slut att enbart bero på skillnad i behandling, inte på skillnader i andra utfallspåverkande faktorer eller störfaktorer, eftersom dessa är lika fördelade mellan grupperna. För att åstadkomma denna situation fördelas patienterna till de olika behandlingsalternativen genom ett slumpförfarande, som kallas randomisering. Om patientantalet är tillräckligt stort blir de utfallspåverkande faktorerna garanterat lika fördelade mellan grupperna. I mindre studier kan man tillgripa stratifierad randomisering för att uppnå samma effekt. Både urvals- och randomiseringsförfaranden bör beskrivas noggrant för att studierna ska kunna bedömas på ett rättvisande sätt.

Grad av maskering ("blindning")

I interventionsstudier kan terapeuten och patienten medvetet eller omedvetet påverka resultaten genom sina åsikter om behandlingsalternativen ("bias"), t ex genom mer gynnsam utvärdering eller handläggning av patienter som erhåller det ena eller andra alternativet, eller genom selektivt uteslutande av vissa patienter ur studien. För att motverka detta och få så objektiv utvärdering av behandlingseffekten som möjligt används maskering, eller blindning, av given behandling och av studieresultatet fram till dess att prövningen avslutats och alla data registrerats.

Det minst bias-påverkade resultatet får man i en trippelmaskerad studie, där ingen av de tre aktörerna patient, terapeut eller den/de som utvärderar resultaten vet vilken behandling som givits till den enskilde patienten under studiens gång. I en dubbel-maskerad studie är på motsvarande sätt två aktörer, patient och terapeut eller patient och utvärderare, ovetande om vem som fått vilken behandling och i den enkelmaskerade studien är data maskerade för endast en aktör, oftast patienten eller utvärderaren. Maskeringsförfarandet kan dock som regel bara användas vid klinisk prövning av läkemedel. Vid t ex icke-farmakologiska prövningar kan man tvingas till en helt öppen studiedesign där både patient och läkare och eventuell utvärderare vet vem som får vilken behandling.

Under senare år har ett antal stora läkemedelsprövningar genomförts med vanlig öppen receptföreskrivning av läkemedel men med maskerad utvärdering av utfallet. Designen kallas PROBE-design ("Prospective randomised open study with blinded end-point evaluation"). Det är ännu inte klarlagt om man helt kan undgå att i dessa studier medvetet eller omedvetet införa omhändertagandeeffekter som inte är direkt relaterade till behandlingen men som ändå kan påverka utfallet av studien och därmed försvåra utvärderingen av studiens resultat.

Läkemedelsval, dosering och följsamhet ("compliance")

I vanlig praxis individualiserar man både läkemedelsval och dosering för enskilda patienter. I stora studier blir detta pga behovet av likformighet svårare, vilket kan leda till underbehandling (utebliven effekt) eller överbehandling (biverkningar) av individuella patienter. Om effekten blir otillräcklig eller om biverkningarna är besvärande kan man justera medicindoser eller lägga till läkemedel enligt en i förväg specificerad mall. Det är t ex vanligt att patienter i placebogruppen erhåller aktiv behandling pga stigande blodtryck eller pga att någon annan sjukdomskomplikation inträffar som kräver att annan aktiv behandling sätts in. Det händer även att patienter som randomiserats till behandling med en typ av läkemedel, men som är missnöjda med detta, skaffar det konkurrerande läkemedlet på annat håll. Detta kallas kontaminering av interventionsåtgärder och komplicerar utvärderingen av de prövade läkemedlens effekter.

Ytterligare ett problem är att patienter av olika skäl inte alltid följer ordinationen. Det kan bero på en mängd faktorer, som bristande patientinformation eller motivation, glömska, biverkningar, bortfall av symtom ("tillfrisknande") och annat. Avbrott i behandlingen pga biverkningar kan skilja sig väsentligt i olika behandlingsgrupper pga de olika behandlingstyper som ges. Dålig eller olika grad av följsamhet i behandlingsgrupperna kan vara en viktig orsak till utebliven behandlingseffekt. Dålig följsamhet kan även vara ett viktigt patientkaraktistikum, varför man i analyser bör hantera patienter i interventions- och referentgrupper lika, dvs inte selektera (välja) patienter med god följsamhet och effekt för jämförelse med en oselektad referentgrupp.

Uppföljning, mätning och dokumentation av resultat

För att kunna utvärdera effekterna av en åtgärd är det väsentligt att så många som möjligt av patienterna verkligen genomför studien enligt planerna. Ett selektivt bortfall av vissa patienter eller ett generellt stort bortfall försvårar tolkningen. Bortfall kan betingas av att patienter inte infinner sig till uppföljningar eller att patienterna själva eller läkaren avbryter behandlingen av olika skäl, t ex pga biverkningar.

Under studiens gång bör mätning av effektvariabler ske med väl beskrivna metoder, vare sig detta gäller exponeringsfaktorer, t ex blodtryck, intermediära faktorer som hjärt-kärlfunktion (fysiologiska metoder), symtom (t ex med hjälp av frågeformulär), biokemiska variabler (blodfetter, hormoner etc) eller utfallsfaktorer. Därigenom ökar möjligheterna till jämförelse av olika studier och deras resultat.

"Postmarketing surveillance" och praxisstudier

Erfarenheten visar att panoramat av sidoeffekter av läkemedelsbehandling tenderar att bli något annorlunda i läkemedelsprövningar jämfört med hur sidoeffektsprofilen ser ut efter en tids användning av läkemedlet "på marknaden". Av det skälet görs som regel så kallade "postmarketing surveillance"-studier, vilket innebär att man följer biverkningsrapporter för läkemedlet via Läkemedelsverkets register, eller register som förs av andra aktörer, och på så sätt uppdaterar främst biverkningspanoramat.

Ytterligare ett sätt att följa avsedda effekter och sidoeffekter är så kallade praxisstudier. Dessa bygger på tanken att den population individer som deltar i läkemedelsprövningar som regel avviker från användarpopulationen i befolkningen. Prövningspatienterna är som regel yngre, mer intresserade av att fullfölja läkemedelsbehandlingen och har färre andra sjukdomar eller åkommor som konkurrerar om behandlingsutrymmet. Om dessa förmodanden är riktiga, så kommer effekterna av läkemedlet, när det används i befolkningen, att bli mindre än i läkemedelsprövningarna, vilket de också som regel är. Praxisstudier genomförs oftast som multicenterstudier på initiativ av läkare inom respektive terapiområde. I Sverige görs fortlöpande sådana praxisstudier.

Statistiska aspekter

All biologisk forskning bygger på någon form av stickprovsmetodik. Den innebär att man väljer ut ett stickprov ur en målpopulation. Undersökningen utförs i stickprovet men resultaten antas gälla i hela målpopulationen. Om stickprovet kan dras slumpmässigt används så kallad statistisk inferens för att översätta stickprovresultatet till målpopulationen. Inferensen innebär att man förser resultaten från stickprovet med ett osäkerhetsmått. I de flesta kliniska sammanhang kan dock inte stickprovet väljas slumpmässigt. Den externa validiteten (stickprovets giltighet för målpopulationen) måste då avgöras med icke-statistiska överväganden. Faktorer som inklusions- och exklusionskriterier, vilken typ av patienter avböjde att delta, vilken typ av patienter föll bort under studiens gång etc blir då avgörande för vilken population som resultaten faktiskt gäller, och till vilket segment (t ex åldersgrupp, kön) av befolkningen som slutsatser sedan kan återföras.

Statistisk signifikans är inte detsamma som klinisk signifikans (eller klinisk relevans eller klinisk betydelse). Den senare baseras i första hand på vad som bedöms vara ett meningsfullt utfall för en enskild patient, medan den statistiska signifikansen bestäms av den absoluta skillnaden på gruppnivå i relation till skillnadens spridningsmått, i sin tur en funktion bl a av studiens storlek. Stora studier kan således resultera i utfallsskillnader som är statistiskt signifikanta men som är för små för att ha klinisk signifikans.

I epidemiologiska studier får man alltid ett visst bortfall pga att vissa individer avböjer att medverka. I longitudinella studier händer det att patienter lämnar studien under uppföljningen, vilket också är en sorts bortfall ("drop out"). Urvalsmetoden och bortfallens storlek bestämmer studiepopulationens representativitet gentemot den bakomliggande baspopulationen. En måttligt hög bortfallsfrekvens kan kompenseras av en så kallad bortfallsanalys där bortfallets inverkan på resultaten utvärderas.

Ett speciellt problem i observationsstudier är de individer som får nyinsatt behandling under pågående uppföljningstid. Ju fler individer som får någon åtgärd insatt mot den aktuella riskvariabeln, desto mindre

är möjligheterna att utvärdera storleken av ett eventuellt risksamband. I interventionsstudier innebär det en typ av kontamination (förorening/smitta) om aktiv behandling ges till referentgruppen.

Hypotesprövning och hypotessökning

Det är viktigt att en studie har en huvudhypotes (primär frågeställning), som ligger till grund för hela dess planering. Man kan ha sidohypoteser (sekundära frågeställningar) och göra tilläggsanalyser. Det finns dock faror med alltför många statistiska analyser i ett material, särskilt om frågeställningarna definierats i efterhand. Slumpen kommer då att få allt större spelrum ("massignifikansproblemet"). Antalet i förväg uppställda frågeställningar bör därför begränsas i den hypotesprövning som görs.

I stora observations- och interventionsstudier är det dock samtidigt kostnadseffektivt att samla in stora mängder data för att belysa mer än en hypotes. Merkostnaden per hypotes blir vanligen lägre ju fler sådana man har. Så småningom vill man utnyttja dessa data även till annat än det de ursprungligen var avsedda för. I den mån hypoteserna ställts upp utan kännedom om hur data ser ut är de att betrakta som traditionella hypoteser som kan utsättas för hypotesprövning på vanligt sätt.

En annan typ av analyser är så kallade subgruppsanalyser. Det förekommer subgruppsanalyser där man letar efter samband för vilka det ursprungligen inte fanns någon hypotes. Detta kallas hypotessökning och är helt legitimt under förutsättning att resultatet inte presenteras som en hypotesprövning, eftersom det rör sig om en efterhandskonstruktion där kunskap om data sannolikt påverkat analysresultatet. Hypotessökning med analyser som bestämts i efterhand har ett stort värde för att hitta nya, ibland oväntade, samband eller effekter som kan leda forskningsfronten framåt, men de måste presenteras som sådana och bekräftas genom hypotesprövning i andra studier för att kunna accepteras.

Statistisk styrka ("power")

Studien bör planeras så att dess statistiska styrka ("power") räcker till för att belysa hypotesen. En studies power bestäms av en rad faktorer, som antalet patienter i studien, typ av utfallsvariabel, antalet patienter som

uppnår utfall (t ex insjuknar i hjärtinfarkt), precisionen i mätningen av exponeringen (t ex blodtrycket) och en rad andra faktorer.

Statistisk styrka beräknas i tre steg. Först skattar man den minsta skillnad i utfall som man vill upptäcka, t ex 25 procent skillnad i behandlingseffekt, och dess spridningsmått. Därefter bestämmer man den statistiska signifikansnivån för utfallsskillnaden (alfa), oftast 5 procent. I det tredje steget bestämmer man sannolikhetsnivån för att man ska kunna påvisa utfallsskillnaden på den definierade alfa-nivån. Denna sannolikhet kallas styrka och sätts oftast till 80 procent. Power-beräkningen resulterar i antalet patienter eller antalet utfall som minst behövs för att med rimlig säkerhet kunna besvara studiens frågeställning.

Alltför låg statistisk styrka försvårar eller omöjliggör bedömning av olika behandlingars effektivitet. Om man under studiens gång finner att förutsättningarna vid powerberäkningen var alltför optimistiska kan detta rättas till genom att öka antalet patienter eller förlänga uppföljningstiden. Alltför hög statistisk styrka är också problematisk (studien är "overpowered"). Studiepopulationer större än nödvändigt medför att studien blir onödigt dyr i en situation med ändliga resurser. Dessutom riskerar man statistisk signifikans utan klinisk relevans.

Typen av studie påverkar i hög grad behovet av statistisk styrka. För att visa om och hur mycket ett läkemedel sänker blodtrycket behövs i allmänhet bara något eller några tiotal försökspersoner. För att undersöka frekvens av biverkningar vid läkemedelsbehandling behövs hundratal patienter (ju mer sällsynt biverkan desto fler patienter). För att påvisa effekter av ett läkemedel jämfört med placebo på hjärt-kärlkomplikationer behövs tusentals patienter som studeras under lång tid. För att påvisa skillnader i effekt på sjuklighet och dödlighet mellan två aktiva blodtryckssänkande behandlingar behövs tiotusentals patienter följda under lång tid.

Val av analysmetoder

I interventionsstudier bör den statistiska metod man avser att använda för att utvärdera studien (signifikanstesta hypotesen) vara bestämd redan från början. Faran med att välja analysmetoder i efterhand är att man

då medvetet eller omedvetet kan frestas att anpassa analysmetoden till resultatet och inte tvärtom. Grundförutsättningarna för den statistiska utvärderingen är vanligen kända redan vid studiens start och efterhandskonstruktioner riskerar att baseras på felaktiga premisser. Detta är ett stort problem i studier som planerats för ett visst syfte – t ex att visa minskad risk för hjärtinfarkt med ett visst läkemedel – men där resultatet inte stött hypotesen och där olika subgruppsanalyser därför gjorts i efterhand. Detta kan leda till en selektion av positiva resultat vid rapporteringen av en studie. Subgruppsanalyser bör därför helst vara specificerade i studieprotokollet redan från början. Efterhandsanalyser av subgrupper ska betraktas som hypotessökande, inte hypotesprövande.

Analys enligt koncepten "intention-to-treat" och "on treatment"

I interventionsstudier fördelas försökspersoner eller patienter slumpmässigt till olika behandlingsgrupper. Statistisk analys baserad på alla randomiserade patienter (oavsett eventuella bortfall, låg följsamhet eller om personen fått annan behandling) kallas för analys enligt "intention-to-treat". Analyser som baseras enbart på de individer som fullföljt behandlingen helt enligt protokollet benämns i engelskspråkig litteratur "on treatment"- eller "actually treated"- eller "per protocol"-analyser.

Eftersom "intention-to-treat"-analys omfattar inte bara individer som fullföljt studien som det var tänkt, utan även de som inte gjort det finns en risk för underskattning av behandlingseffekter och annat utfall genom utspädning. En del individer i analysen kan ju inte ha haft nytta av en behandling de inte fått (non-compliance och bortfall) medan andra fått eller skaffat sig "fel" behandling (t ex av etiska skäl exkluderats ur behandlingsgruppen eller fått terapitillägg eller sökt annan läkare parallellt med studien), så kallad kontamination. "Intention-to-treat" är det mest konservativa analyskonceptet, som inte tillåter bortfall av olika slag att påverka resultaten men är samtidigt det mest robusta gentemot störningseffekter eller "confounding". Det är också det som bäst efterliknar en klinisk behandlingssituation.

I "actually treated"-analysen används data enbart från de individer som genomfört studien enligt protokollet. Med detta koncept späder man inte ut behandlingseffekterna med bortfall av olika slag eller "cross-over"

från referentgrupp till aktivt behandlad grupp. Det kan därför tydligare visa de verkliga behandlingseffekterna, men risken för störfaktorer eller "confounding" är stor, eftersom den slumpmässiga patientfördelningen mellan grupperna helt eller delvis omintetgörs. Analys enligt "actually-treated"-konceptet tenderar att leda till en överskattning av skillnader i behandlingsresultat. Å andra sidan är detta analyskoncept det som vårdgivare i allmänhet uppfattar som mest relevant.

I praktiken analyseras data från de flesta interventionsstudier enligt båda koncepten. Läsaren får sedan bilda sig en egen uppfattning om vad som är det mest relevanta. I de flesta fall är resultaten från de två analyskoncepten relativt snarlika eller pekar åtminstone i samma riktning. Tolkningsproblem uppstår först när de leder till helt olika slutsatser. Det har argumenterats för att man vid rekommendationer bör välja försiktighetsprincipen och därmed basera rekommendationerna på analyser enligt "intention-to-treat"-konceptet, pga att effekterna inte överskattas och att en klinisk behandlingssituation efterliknas.

Metaanalys

När resultaten från enskilda studier inte är konklusiva (tillåter säkra slutsatser) eller när studierna givit motstridiga resultat, kan man öka bedömningsunderlagets storlek genom att slå ihop resultat från olika studier i en så kallad metaanalys. Metaanalysen kan även användas till att förklara skillnader i resultat mellan olika studier. Den ökar således möjligheterna att få fram säkrare samband eller högre precision i bestämningen av behandlingseffekter med sällsynta händelser som utfall och ökar möjligheterna att identifiera andra utfallspåverkande faktorer än den givna behandlingen. En förutsättning för metaanalys är dock att de studier man vill använda är metodologiskt tillräckligt lika ur den synpunkt man vill utvärdera.

Ett problem med metaanalyser är att endast studier vars resultat finns tillgängliga, dvs vanligen de som publicerats, inkluderas ("publication bias", se speciellt avsnitt). Eftersom interventionsstudier med negativa

resultat, dvs inte uppvisar någon behandlingseffekt, ibland inte publiceras innebär detta en risk att metaanalyser överskattar behandlingseffektet. Vad gäller studier av effekter av blodtryckssänkande behandling på hårda utfall är emellertid de studier som har tillräcklig power allmänt kända redan innan datainsamlingen slutförts och resultaten publiceras, varför risken för publication bias är liten. Detta kan dock vara ett väsentligt problem vid metaanalys av "mjuka utfall" eller surrogatvariabler, t ex effekt på vänsterkammarmhypertrofi, metabola variabler etc. Ytterligare ett problem vid metaanalys baserad på många små studier, t ex för att bedöma effekter på intermediära variabler eller surrogatvariabler, är bedömningen av studiernas representativitet gentemot den patientpopulation för vilka resultaten förväntas gälla. Resultat från metaanalyser måste därför tolkas med viss försiktighet.

"Non-inferiority"

Traditionellt har kliniska prövningar syftat till att avgöra om en ny behandlingsmetod är bättre än de redan existerande. Under senare år har det blivit vanligt att prövningar syftar till att avgöra om den nya metoden är åtminstone lika bra som de redan existerande. Traditionella signifikanstest lämpar sig inte för denna typ av studier. Därför har en ny analysstrategi, "non-inferiority"-analys, utvecklats som baseras på 95-procentiga konfidensintervall för det valda utfallsmåttet, t ex en oddskvot. Om oddskvoten är kvoten mellan oddsen för att få en hjärtinfarkt med den nya behandlingen respektive referensbehandlingen, innebär en kvot på 1,0 således att de prövade behandlingarna är lika effektiva. En kvot $>1,0$ indikerar att den nya behandlingen skulle kunna vara sämre. Till skillnad från traditionell oddskvotanalys där man testat om oddskvoten signifikant skiljer sig från 1,0 definierar man i "non-inferiority"-analysen en "non-inferiority"-gräns som indikerar att den nya behandlingen inte är sämre ur klinisk relevanssynpunkt än referensbehandlingen, t ex 1,1 för hjärtinfarkt exemplet. Om det 95-procentiga konfidensintervallet för den observerade oddskvoten i sin helhet ligger under denna gräns anses "non-inferiority" föreligga.

Bedömning av risk, behandlingseffekt, behandlingseffektivitet, hälsoeffekt

Risk

Det är av stort intresse att utvärdera bidraget av en viss faktor (t ex blodtrycket) till de sammanlagda effekterna av flera samtidigt förekommande riskexponeringar hos en och samma individ för risken att utveckla sjukdom. Detta är av betydelse för såväl bedömning av riskens storlek som för bedömning av den inbördes betydelsen av olika potentiellt påverkbara faktorer.

Risk för ett utfall kan uttryckas på flera sätt. Absolut risk anges som antal insjuknanden (eller dödsfall) per exponerad population under en viss tidsperiod. Relativ risk anges som kvoten mellan risken för ett utfall bland dem som exponerats, t ex fått behandling och motsvarande risk bland dem som inte exponerats, eller som ett motsvarande procenttal. Tillskriven risk uttrycker hur stor del av alla insjuknanden som kan tillskrivas en viss faktor.

Trots en hög relativ risk (dvs riskökning i procent i förhållande till en given utgångsnivå) kan ändå den absoluta risken vara liten och t o m i vissa situationer försumbar. Ett ytterlighetsexempel är en ökning i insjuknandefrekvens i den ovanliga sjukdomen X från 0,2 procent till 0,4 procent över en 10-årsperiod. Detta innebär en absolut riskökning på 0,2 procent och att sannolikheten att förbli fri från denna sjukdom under 10 år sjunker från 99,8 till 99,6 procent. Ändå innebär det en relativ riskökning på 100 procent, dvs en dubblerad risk.

Vid bedömning av betydelsen av en riskfaktor, som t ex högt blodtryck, är det även väsentligt att veta hur viktig den är för den totala sjukligheten i populationen jämfört med andra faktorer som också påverkar sjukdomsutveckling. Detta kan göras utifrån begreppet tillskriven risk, som anger hur stor andel av insjuknandena i en population som kan tillskrivas en viss faktor. Den tillskrivna risken påverkas, förutom av riskfaktorns styrka, även av dess förekomst i befolkningen. En stark riskfaktor med liten spridning ger mindre effekt på insjuknandefrekven-

sen i samhället än en svagare faktor med stor spridning. Störst effekt har starka faktorer med stor spridning.

Behandlingseffekt, behandlingseffektivitet och hälsoeffekt

Behandlingseffekt definieras som effekten av en behandling i kvantitativa termer, t ex sänkning av systoliska blodtrycket med 13 mm Hg. Måttet inbegriper således enbart avsedda effekter, ej sidoeffekter. Behandlingseffektivitet definieras som uppnådd behandlingseffekt (eller frånvaro av behandlingseffekt) i relation till ett uppställt mål eller vårdprogram, t ex att 80 procent av patienterna ska uppnå en blodtrycks-sänkning till 90 mm Hg eller lägre. Hälsoeffekt definieras som behandlingens nettoeffekt på individens hälsa, dvs den inbegriper både avsedda effekter och sidoeffekter. Den innefattar inte intermediära variabler som uppnådd blodtryckssänkning. Typexempel är subjektiva hälsomått, som upplevd livskvalitet och självskattad hälsa, till följd av behandlingen.

Behandlingseffekt och behandlingseffektivitet kan ses ur två perspektiv, dels det individuella perspektivet där tyngdpunkten ligger i att minska risken för den enskilda individen, dels ett befolkningsperspektiv där tyngdpunkten ligger i att reducera hjärt-kärlsjukdom i hela befolkningen.

När man bedömer behandlingseffekter är det viktigt att skilja mellan absolut och relativ effekt. Det är vanligt att redovisa resultat från kontrollerade interventionsstudier av hjärt-kärlsjukdomar som relativa riskreduktioner – ofta en reduktion på 10–30 procent av den totala risken för t ex hjärtinfarkt. Detta kan vid första påseendet te sig som goda resultat, men bör alltid kopplas till bedömning av den absoluta behandlingseffekten.

Som exempel kan vi använda den sällsynta sjukdomen X som inträffar i två fall per 1 000 patientår. Om behandlingen B minskar risken med 50 procent (relativ effekt), innebär det att antalet fall minskar från 2 per 1 000 till 1 per 1 000 patientår (absolut effekt). Således förhindras ett fall per 1 000 patientår. Det innebär att 999 individer behandlas ”i onödan”

under detta år. En svårighet är att man inte i förväg kan identifiera den 1 000:e individen som har nytta av behandlingen. För att uppnå behandlingsvinsten av ett förhindrat insjuknande måste alla behandlas. Detta kallas i engelskspråkig litteratur "numbers needed to treat". Om sjukdomen i exemplet har likartad incidens över tiden och läkemedelsbehandlingen blir långvarig, innebär det att den enskilda individens sannolikhet att förbli frisk vid 10 års behandling ökar från 98 procent till 99 procent. Detta måste på individnivå vägas mot eventuella nackdelar (ekonomiska, psykosociala och medicinska) av att ta medicinen och på samhällsnivå framför allt mot kostnaden för behandlingen.

"Publication bias"

"Publication bias" är en form av störning i rapporteringen av resultat från studier, vilket medför att studier som rapporterar resultat i en viss riktning är överrepresenterade i den internationella litteraturen i relation till alla studier som genomförts på området. Den vanligaste orsaken till "publication bias" är att studier som rapporterar signifikanta effekter på utfallsvariabler av en exponering, t ex behandling, har större sannolikhet att bli publicerade än studier där effekten inte är signifikant ("resultatet negativt") eller går i motsatt riktning mot den förväntade.

Risken för "publication bias" kan förväntas vara störst bland studier med begränsad statistisk styrka. Ju större styrka en studie har, desto mindre är sannolikheten att det negativa resultatet beror på för liten studiepopulation eller andra faktorer som påverkar styrkan, och ju större är sannolikheten att resultatet återspeglar reella förhållanden, såvida inte andra typer av bias föreligger. Den tendens till mycket stora studier inom detta område som vi ser idag medför att praktiskt taget alla studier är kända innan resultaten publiceras, vilket minskar tendensen till publication bias.

En speciell form av "publication bias" rör studier "kommissionerade" eller ekonomiskt stödda av särintressen. Det gäller främst studier inom hälsoekonomi, där den stödjande intressenten har eller kan ha ett intresse av att redovisa resultat i en viss riktning. Studier som inte kan bekräfta sådana resultat har betydligt lägre sannolikhet att bli publicerade.

Litteratur

Friedman L, Furberg C, DeMets D. Fundamentals of Clinical Trials. 3rd ed. Springer Verlag, New York; 1998.

Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Little, Brown and Company, Boston/Toronto; 1987.

Rothman KJ & Greenland S. Modern Epidemiology. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia; 1998.

6. Hypertoni och risk

Slutsatser

1. Högt blodtryck ökar risken att insjukna i kranskärslssjukdom, hjärtsvikt, slaganfall, övrig hjärt-kärlsjukdom (Evidensstyrka 1).
2. Denna riskökning är oberoende av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och är likartad för män och kvinnor (Evidensstyrka 1).
3. Högt blodtryck ökar risken för demensutveckling (Evidensstyrka 3).
4. En stor andel av alla insjuknanden i hjärt-kärlsjukdom är orsakad av högt blodtryck (Evidensstyrka 1).

En lång rad observationsstudier angående risker förenade med högt blodtryck har publicerats. För detta kapitel gjordes ett urval bland dessa studier. Kriterierna för urvalet redovisas i Kapitel 4 och karakteristika för några av studierna redovisas i Tabell 6.3. I kapitlet beskrivs konsekvenserna av förhöjt blodtryck vad avser insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Vidare behandlas blodtryckets relation till demenssjukdom. Blodtryckets effekter på hjärtmuskel och njurar behandlas i Kapitel 11 och 13. Olika former av blodtrycksmätning samt deras relation till risk och blodtrycksbehandling berörs kortfattat.

Hjärt-kärlsjukdomar

Kranskärslssjukdom, som innefattar hjärtinfarkt, angina pectoris och hjärtsvikt, samt slaganfall är de dominerande sjukdomarna inom gruppen hjärt-kärlsjukdomar och utgör cirka 80 procent av denna. Kranskärslssjukdom är den dominerande enskilda hjärt-kärlsjukdomen och utgör cirka 65 procent av all hjärt-kärlsjukdom. Allmänt kan sägas att om personer med högt blodtryck jämförs med personer med normalt blodtryck så är risken för slaganfall och hjärtsvikt cirka fyra gånger

högre och risken för hjärtinfarkt två gånger högre i den förra gruppen. Detta torde bero på att det höga blodtrycket påskyndar åderförkalkningsprocessen.

Blodtrycksmätning

Kroppslägets betydelse

Blodtrycket mäts i Norden av tradition med patienten i liggande ställning, medan man i anglosaxiska och en del andra länder mäter blodtrycket med patienten sittande. I observationsstudier av relationen mellan blodtryck och risk för insjuknande och död samt i behandlingsstudier har blodtrycket nästan undantagslöst mätts med deltagaren/patienten sittande, även i nordiska studier. Dessa förhållanden utgör ett problem ur den aspekten att risk- och behandlingsdata med blodtrycket mätt på ett sätt ska tillämpas i en klinisk situation, där blodtrycket mäts på ett annat sätt.

I flera studier har man jämfört blodtryck uppmätta med personen i liggande och sittande eller stående ställning. I en systematisk jämförelse gjordes seriella blodtrycksmätningar med fonokardiografisk teknik i liggande, sittande och liggande igen med en mätning varje minut i sju minuter i varje kroppsläge och med utskrift av blodtrycken [15,16]. Man fann att blodtrycket stabiliserade sig inom tre minuter efter lägesförändring. För personer 50 år och äldre var systoliskt blodtryck efter tryckstabilisering i genomsnitt 3 mm Hg lägre i stående än i liggande och diastoliskt blodtryck 10 mm Hg högre. Från liggande till sittande respektive från sittande till stående uppgick blodtrycksskillnaderna till ungefär hälften av detta. Personer med högt blodtryck eller genomgången hjärtinfarkt hade väsentligen samma blodtrycksskillnader som personer med normalt blodtryck.

Detta innebär att jämfört med tillgängliga riskberäkningar kommer man med ett systoliskt blodtryck uppmätt i liggande att något över-skatta risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom jämfört med blodtryck uppmätt i sittande, medan man med diastoliskt tryck får en underskattning av risken.

Ambulatorisk blodtrycksmätning

Ambulatorisk blodtrycksmätning (blodtrycksmätning över hela dygnet utanför sjukhusmiljö) ger information om blodtrycket under dagens aktiviteter och nattetid. Ambulatoriskt uppmätt blodtryck är i tvärsnittsstudier bättre korrelerade till hypertensiva organskador än konventionellt uppmätt blodtryck [10,28]. I ett fåtal longitudinella studier där man relaterat ambulatoriskt mätt blodtryck till insjuknanden i hjärt-kärlsjukdom förefaller det ambulatoriskt uppmätta blodtrycket att förutsäga framtida hjärt-kärlsjukdom bättre än konventionellt uppmätt blodtryck [5,34,41,47].

Ambulatorisk blodtrycksmätning kan ofta vara ett värdefullt komplement vid misstanke om "vitrockshypertoni" (dvs höga blodtryck orsakade av nervositet och spänning vid tryckmätning i samband med sjukvårdskontakt men normal blodtrycksnivå i normal omgivning), vid svårbehandlad hypertoni, hypertoni med misstänkta hypotensiva symptom, attackvis uppträdande blodtrycksstegring etc. Det finns vedertagna normalvärden för dag- och nattmedelblodtryck [33], men dessa grundar sig på få och små studier jämfört med vad som finns för konventionellt mätt blodtryck och därför kan inte ambulatorisk blodtrycksmätning ersätta konventionellt tagna blodtryck vid diagnostik och behandling av hypertoni [3]. Vid tolkning av ambulatoriskt uppmätta blodtryck måste denna betydande osäkerhet beaktas och i de europeiska riktlinjerna för behandling av högt blodtryck jämföras gränsen 140/90 mm Hg, mätt på konventionellt sätt, med 125/80 mm Hg, mätt ambulatoriskt [3]. Andra har satt blodtrycksgränserna vid ambulatorisk blodtrycksmätning till $\leq 135/\leq 85$ mm Hg dagtid och $\leq 125/\leq 75$ mm Hg under sömn.

Hemblodtrycksmätning

På senare år har det blivit allt vanligare att patienter själva mäter sitt blodtryck hemma. Det är viktigt att patienten i sådana fall instrueras om tekniken. Om halvautomatiska blodtrycksmätare används bör de vara validerade [1]. Handleds- eller fingermätare rekommenderas ej [33]. Hemblodtryck är oftast lägre än blodtryck mätt på en mottagning. European Society of Hypertension föreslår att gränsen för normalt blodtryck vid hemmamätning sätts till $\leq 135/\leq 85$ mm Hg. Det vetenskapliga under-

laget för hypertoni behandling styrd enbart av hembloodtrycksmätning är dock ännu bristfälligt.

Blodtryck och risk

Absolut och relativ risk

Absolut risk är sannolikheten att insjukna i en viss sjukdom inom en viss tidsperiod. Relativ risk är kvoten mellan två risker, där täljaren är den aktuella gruppens risk och nämnaren jämförelsegruppens (t ex ett definierat lågriskstillstånd, eller ett medelriskstillstånd, eller risken för den icke-exponerade delen av populationen) [12]. För en utförligare redovisning av absolut och relativ risk hänvisas till Kapitel 5. I korthet tenderar den relativa risken att vara mer stabil än den absoluta när man jämför studier från olika geografiska områden.

Flera förslag till gradering av risk har gjorts. I en Framingham-rapport ansågs en person ha låg risk om han/hon inte röker, inte har diabetes mellitus, har ett blodtryck $<120/ <80$ mm Hg och har ett totalkolesterol $<5,0$ mmol/l. En trefaldig ökning av risken från lågriskstillståndet anses vara måttlig hög risk och fyrfaldig ökning eller mer anses vara hög risk enligt den klassifikation som American College of Cardiology och American Heart Association föreslagit [12].

Illustrationsmaterial

Som tidigare nämnts har ett stort antal populationsbaserade studier genomförts för att fastställa risker förenade med högt blodtryck. En vanlig nackdel med enskilda studier är att de har begränsad storlek, vilket minskar möjligheten att studera risker i olika undergrupper baserade på exempelvis kön, ålder, ras, blodtrycksförhöjningens svårighetsgrad, diastolisk och/eller systolisk hypertoni, tidigare genomgången slaganfall, hjärtinfarkt eller annan vaskulär sjukdom, dödsorsak etc. Man kan dock, genom att sammanföra flera studier i en så kallad metaanalys (se Kapitel 5), öka antalet ingående individer och bredda underlaget, vilket medför att slumpens inverkan på resultatet minskar och representativiteten gentemot personer med högt blodtryck i allmänhet ökar, liksom möjligheterna att analysera undergrupper.

År 2002 publicerades en metaanalys baserad på 61 observationsstudier av män och kvinnor i olika åldrar avseende blodtryckets inverkan på dödlighetsrisk, utförd av Prospective Studies Collaborative Group [27]. I denna ingick nästan alla större studier som identifierats i litteratursökningen för detta kapitel. Studiepopulationen omfattade 958 074 individer som genererade 12,7 miljoner personår, och var geografiskt väl spridd med 33 studier från Europa, 18 från Nord-Amerika och Australien samt tio studier från Kina och Japan. Enbart personer fria från känd hjärt-kärlsjukdom ingick i studierna, vilket eliminerade risken för påverkan på blodtrycket av redan inträffad hjärt-kärlsjukdom. Blodtrycken mättes i alla de ingående studierna med deltagarna i sittande ställning.

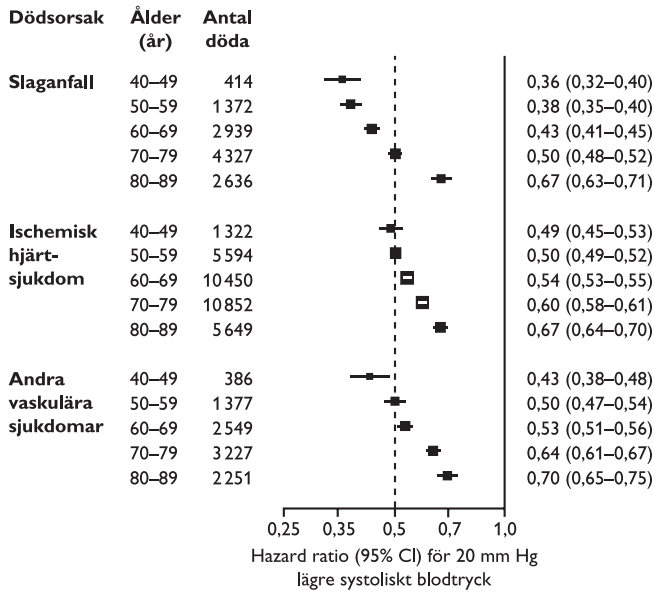
Under uppföljningstiden dog 56 000 personer av hjärt-kärlsjukdom, varav 11 960 i slaganfall, 34 283 i kranskärlssjukdom, och 10 092 i annan vaskulär död. Det faktum att man hade tillgång till individuella persondata innebar att risker med högt blodtryck kunde analyseras med en noggrannhet och säkerhet som tidigare inte varit möjlig. Dessutom fanns data från upprepade blodtrycksmätningar hos 286 000 individer, vilket gjorde det möjligt att korrigera för så kallad regression dilution bias som innebär att risker med högt blodtryck systematiskt undervärderas om man baserar sin beräkning på ett enda uppmätt blodtryck pga den individuella korttidsvariationen i blodtryck från mätning till mätning.

Resultaten från metaanalysen kommer därför att användas här för att belysa blodtryckets betydelse för död i hjärt-kärlsjukdom. Andra studier kommer att redovisas i den mån de belyser speciella frågeställningar, t ex risker med högt blodtryck i kombination med andra riskfaktorer såsom rökning och höga blodfetter.

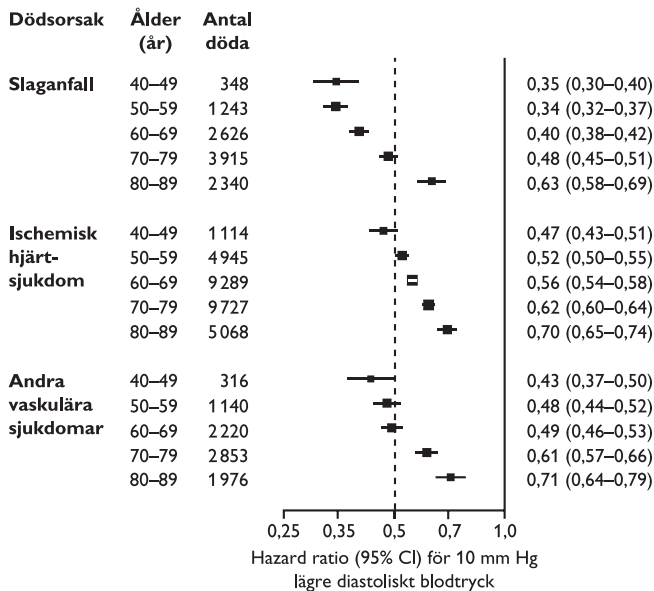
Ålder och risk

I Figur 6.1 återges åldersspecifik relativ risk för död i slaganfall, ischemisk hjärtsjukdom och annan vaskulär död associerad med en systolisk blodtryckssänkning på 20 mm Hg, respektive en diastolisk blodtryckssänkning på 10 mm Hg, vid blodtryck 115/75 mm Hg och högre [27]. En blodtryckssänkning på 20/10 mm Hg minskar risken för död i slag-

A: Systoliskt blodtryck (≥ 115 mm Hg)



B: Diastoliskt blodtryck (≥ 75 mm Hg)



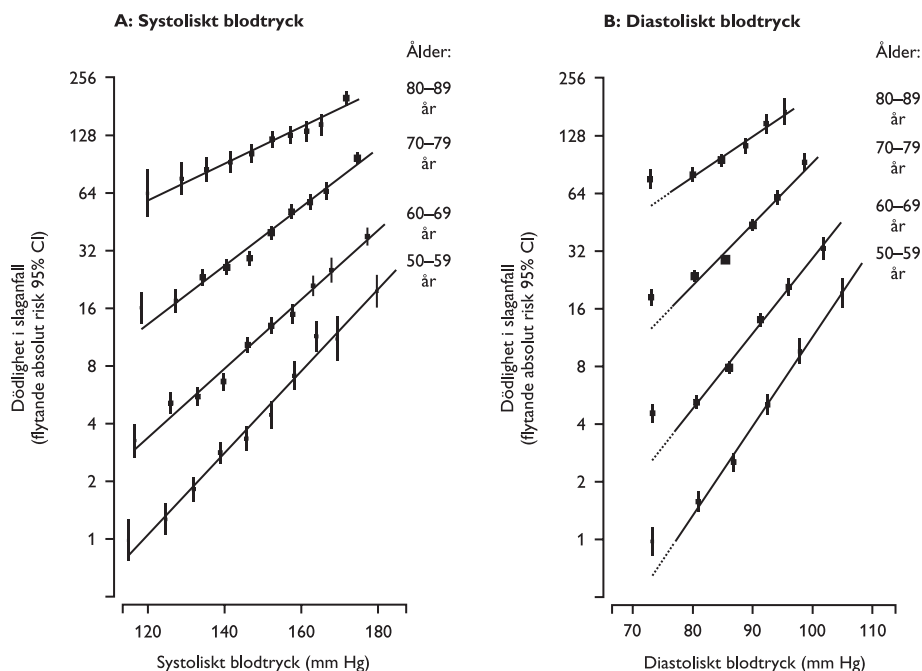
Figur 6.1 Åldersspecifika relativrisker förenade med en sänkning av det systoliska blodtrycket med 20 mm Hg respektive det diastoliska blodtrycket med 10 mm Hg för död i slaganfall, kranskärslssjukdom och annan kärlsjukdom [27].

anfall, kranskärslssjukdom och annan vaskulär död med 30–64 procent beroende på ålder och dödsorsak.

Man kan också utifrån Figur 6.1 utläsa att en viss given blodtryckshöjning ger en större riskökning för död i slaganfall än för död i kranskärslssjukdom eller annan hjärt-kärldöd. Den relativa riskökningen med stigande blodtryck var högre bland unga (40–70 år) än bland äldre (70–89 år). Analys av data från Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT, n=353 168 män, 16 784 vaskulära dödsfall) i åldersgrupperna 40–49, 50–59 och 60–69 år gav ungefär samma relativa risker som i hela materialet, se Tabell 6.1.

Tabell 6.1 Ett lägre systoliskt blodtryck ger en lägre risk för hjärt-kärslsjukdom. Tabellen visar riskminskningen i olika åldersgrupper för olika sjukdomar vid ett 20 mm Hg lägre systoliskt blodtryck i MRFIT [32].

Dödsorsak	Åldersgrupp (år)	Riskminskning (%)	95% konfidensintervall
Slaganfall	40–49	70	60–77
	50–59	67	62–71
	60–69	65	60–69
Ischemisk hjärtsjukdom	40–49	58	53–62
	50–59	56	56–58
	60–69	54	52–56
Annan död i hjärt-kärslsjukdom	40–49	65	58–70
	50–59	58	54–61
	60–69	56	52–59

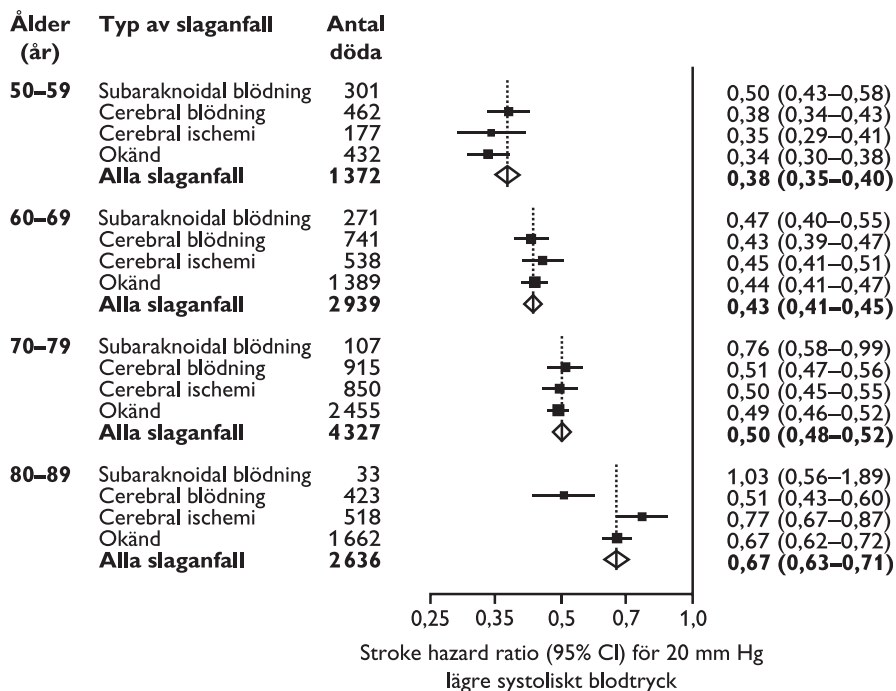


Figur 6.2 Dödsfallsfrekvens pga slaganfall i åldersspecifika grupper i relation till systoliskt och diastoliskt blodtryck [27].

Blodtryck och död i slaganfall

Död i slaganfall ökar kraftigt med stigande ålder, Figur 6.2 [27]. Detta innebär att antalet nya fall som uppkommer vid en systolisk blodtrycksstegring på 20 mm Hg (t ex från 140 till 160 mm Hg) blir större i åldersgruppen 80–89 än i åldersgruppen 50–59 år.

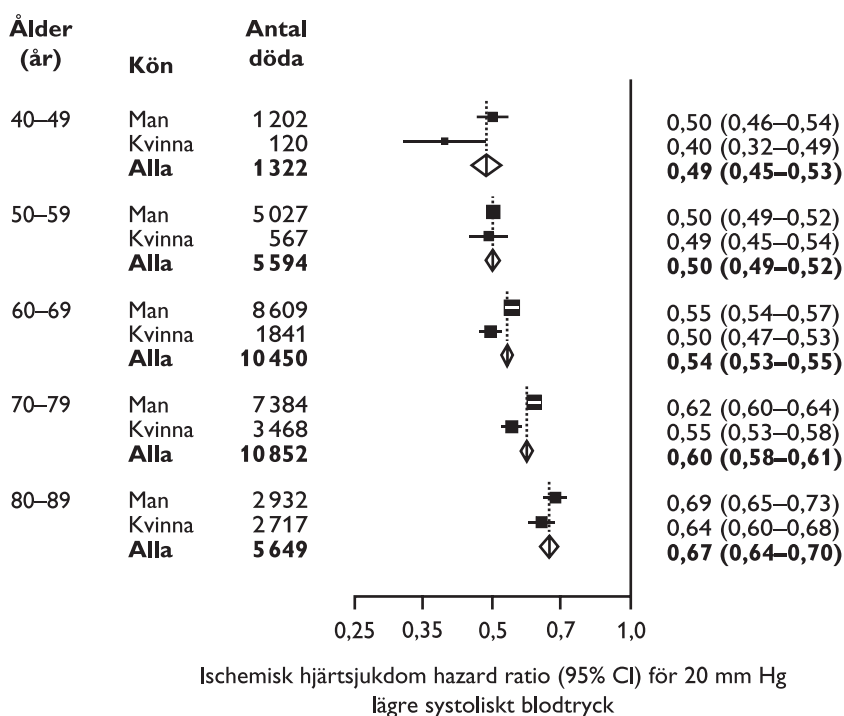
Risken för död i ischemiskt slaganfall (ej blödning) ökar på samma sätt som risken för död i hemorragiskt slaganfall (blödning) vid blodtrycksförhöjning, Figur 6.3 [27]. En given blodtrycksstegring förefaller dock att ge en något mer uttalad riskökning för slaganfall hos män än hos kvinnor. Sambandet mellan blodtryck och död i subaraknoidalblödning är något svagare än det mellan blodtryck och dödligt förlöpande hemorragiskt/ischemiskt slaganfall.



Figur 6.3 Åldersspecifik relativ risk för död i slaganfall, i relation till typ av slaganfall, om det systoliska blodtrycket sänks 20 mm Hg [27].

Blodtryck och död i kranskärslsjukdom

Sambandet mellan blodtryck och kranskärslsjukdom är starkt i alla åldrar, även om det är något svagare än för slaganfall, Figur 6.4 [27]. Skillnaden i relativ risk mellan män och kvinnor är små. Riskförändringen associerad med en systolisk blodtrycksförändring på 20 mm Hg förefaller även vid död i kranskärslsjukdom att ungefär motsvara en diastolisk blodtrycksförändring på 10 mm Hg. Liksom vid slaganfall minskar den relativa riskökningen med åldern, men eftersom den absoluta risken (antalet kranskärslfall under en given tidsperiod) ökar snabbare, så genererar en blodtrycksstegring i högre åldrar fortfarande fler fall än en motsvarande stegring i yngre åldrar.



Figur 6.4 Ålders- och könsspecifik relativ risk för död i ischemisk hjärtsjukdom om det systoliska blodtrycket sänks med 20 mm Hg [27].

Blodtryck och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom

Högt blodtryck är inte bara relaterat till död i hjärt-kärlsjukdom, utan även till insjuknanden i olika manifestationer av hjärt-kärlsjukdom, såsom kärlkramp, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, olika typer av slaganfall med mer eller mindre kvarstående handikapp och perifer kärlsjukdom. I studier där man direkt jämfört blodtryckets betydelse för dödande manifestationer av hjärt-kärlsjukdom med icke-dödande har man funnit små skillnader [14,17,20,45]. Tabell 6.3 med kommentarer ger exempel på studier där man studerat hur olika riskfaktorer, däribland blodtryck, korrelerat till insjuknande och/eller död i hjärt-kärlsjukdom.

Blodtryck och insjuknande i demens

Många sjukdomar kan orsaka demens. De vanligaste demenssjukdomarna är Alzheimers sjukdom och vaskulär demens, dvs demens pga kärlskada. Det finns, som visats ovan, ett väldokumenterat samband mellan högt blodtryck och slaganfall som i sin tur kan leda till utveckling av demenssymtom. I de flesta studier av ett möjligt samband mellan blodtryck och demens har man inte delat upp demenssjukdomarna i undergrupper. Tvärsnittsstudier har visat att patienter med demens har lägre blodtryck än friska kontrollpersoner. Det finns ett stort antal longitudinella studier där man studerat ett eventuellt samband mellan blodtrycksnivå tidigare i livet och olika mått på kognitiv funktion senare i livet. I många studier har man funnit ett sådant samband.

Vad gäller ett eventuellt samband mellan högt blodtryck och demensutveckling enligt mer strikta vedertagna diagnostiska kriterier är antalet studier färre, Tabell 6.2. I studier med 2–13 års uppföljning har inget samband mellan högt blodtryck och demens kunnat påvisas [19,21,31,38]. I studier med 15–21 års uppföljning har man funnit att högt blodtryck ökar risken för senare utveckling av demens [24,40]. Vidare sjunker blodtrycket kraftigare hos dem med demensutveckling än hos dem som inte utvecklar demens. Det låga blodtryck man ofta ser vid demens förefaller således vara orsakat av demenssjukdomens påverkan på blodtrycket.

Könsskillnader

Skillnaderna mellan män och kvinnor i relativ risk pga högt blodtryck är så små att de inte motiverar olika handläggning för de två könen enbart utifrån blodtrycksnivån. Det finns dock påtagliga skillnader i absolut risk, och därmed insjuknandefrekvens, framför allt i kranskärlssjukdom. Kvinnors insjuknandefrekvens före 50 års ålder är cirka en tredjedel av männens. Därefter minskar skillnaderna successivt.

Tabell 6.2 Sammanställning av studier som undersökt blodtryckets betydelse för utveckling av demens och där vedertagna diagnostiska kriterier för demens har använts.

Population Referens	Antal screenade/ uppföljda	Andel kvinnor, %	Ålder, år
H70-studien Populationsbaserad [40]	382/94	0	70
EPESE, USA Populationsbaserad [31]	2 313/642/378	62	72
Honolulu-Asia Aging study Populationsbaserad [26]	8 006/3 734	0	53
North Karelia och FINMONICA Populationsbaserad [24]	1 999/1 409	62	50
Hisayama Study 1995 Populationsbaserad [51]	828/614	60	74
Göteborg H-70 + Rotterdam Study 2001 Populationsbaserad [38]	8 022/6 985	60	70
Kungsholmenprojektet 1999 Populationsbaserad [13]	443/304	85	84

AD = Alzheimerdemens

VD = Vaskulär demens

DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders

NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN = National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.

Uppföljning, år	Demens- definitioner	Högt blodtryck relaterat till senare demens
5 9 15	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	5 år: nej 9 år: nej 15 år: ja (AD+VD)
4 13	NINCDS-ADRDA	4 år: nej 13 år: nej
25	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	VD: ja AD: ja
21	DSM-IV NINCDS-ADRDA	AD: ja
7	DSM-III-R NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	VD: ja AD: nej
2	DSM-III-R NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN	Nej
3	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Nej

Systoliskt och diastoliskt blodtryck samt pulstryck

Pulstryck, dvs systoliskt blodtryck minus diastoliskt blodtryck, har i en del studier visat sig korrelera lika bra till insjuknande i hjärt-kärlsjukdom som systoliskt och diastoliskt blodtryck var för sig. I den ovan refererade metaanalysen var dock systoliskt blodtryck den variabel som bäst förutsade död i slaganfall och kranskärlssjukdom och därefter kom diastoliskt blodtryck. Pulstrycket gav ingen signifikant förutsägelse utöver systoliskt och diastoliskt blodtryck. Detta styrker den rekommendation som finns i många riktlinjer för hypertoni behandling, nämligen att gradera hypertoni utifrån det systoliska och det diastoliska blodtrycket och att använda det tryck som är mest förhöjt av dessa två.

J-kurva vid låga blodtryck

I en del studier har man funnit tecken på ökad risk för sjukdom och död vid låga blodtryck, dvs att riskkurvan har en U- eller J-form [11]. Senare studier och metaanalysen refererad ovan har dock inte kunnat styrka att låga tryck skulle ge ökad risk. Istället ökar risken kontinuerligt från 115/75 mm Hg och uppåt, även bland de äldsta. Det finns flera tänkbara förklaringar till att man tidigare har funnit en tendens till ökad risk vid låga blodtryck, t ex slumpmässig variation inom ett område av blodtryckskurvan där säkerheten är låg pga små tal, eller att svår hjärt-kärlsjukdom orsakar lågt blodtryck, inte tvärtom.

Andra riskfaktorer

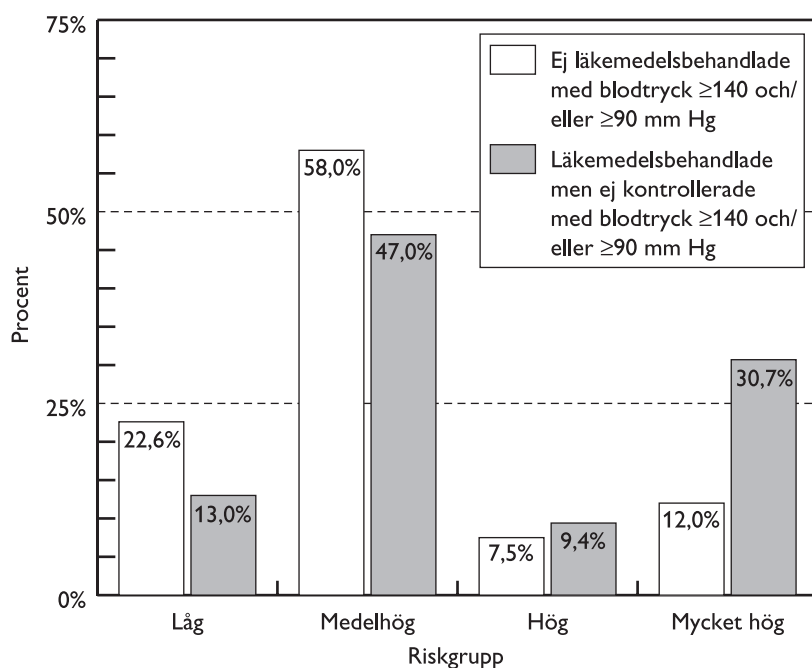
Utöver blodtrycket påverkar en rad andra faktorer risken för hjärt-kärlsjukdom. Dessa kan grovt delas in i traditionella riskfaktorer (engelskans "major risk factors"), psykosociala riskfaktorer och övriga riskfaktorer. De traditionella riskfaktorerna är ålder, manligt kön, hypertoni, höga blodfetter (framför allt högt LDL, "det onda kolesterolet", och lågt HDL, "det goda kolesterolet"), rökning, diabetes, övervikt, fysisk inaktivitet etc. Till de psykosociala riskfaktorerna hör social skiktning (utbildning, yrke, bostadsområde etc), etnicitet, svagt socialt skyddsnät (både ur kvantitativ och kvalitativ synpunkt), hem- och arbetsmiljö, stress, etc. Dessutom finns familjebundna faktorer, "ärfthighet", som inbegriper både genetiska faktorer och ärvda beteenden. Som exempel på nya, ännu ej helt kartlagda riskfaktorer, kan nämnas faktorer förmedlade av infek-

tioner (t ex Chlamydia pneumoniae-infektioner), homocystein, C-reaktivt protein (CRP) och insulinresistens. En översikt över området ges i aktuella europeisk riktlinjer för kardiovaskulär prevention [8].

Förutom dessa riskfaktorer har organskador orsakade av högt blodtryck, som vänsterkammarrhypertrofi, njurskada och karotisplack (åderförkalkning i halspulsådern), stor betydelse för den framtida risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Förekomst av någon av eller kombinationer av dessa organskador förstärker den av blodtrycket förmedlade risken för hjärt-kärlinsjuknande. Den starkaste riskfaktorn för hjärt-kärlinsjuknande är dock att redan ha haft ett insjuknande. Vid redan etablerad hjärt-kärlsjukdom, t ex hjärtinfarkt, slaganfall, transitorisk ischemisk attack, kranskärlsinfarkt, angina pectoris, hjärtsvikt och annan konstaterad aterosklerotisk manifestation, är den framtida risken för ytterligare hjärt-kärlsjukdom således hög.

Anhopning av riskfaktorer hos hypertonipatienter

Individer med högt blodtryck förefaller att ha en benägenhet att även ha andra riskfaktorer, t ex övervikt, förhöjt kolesterol, lågt HDL och diabetes. Denna tendens att samla på sig riskfaktorer kallas på engelska "risk factor clustering". Endast en mindre andel av hypertonipatienterna saknar övriga riskfaktorer. I en populationsbaserad riskfaktorscreening i norra Sverige (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, NSW MONICA) var endast cirka en femtedel av alla hypertoniker fria från andra riskfaktorer enligt en vedertagen riskklassifikation, se Tabell 3.3, Kapitel 3. Drygt hälften tillhörde mellanriskgruppen enligt denna klassifikation och nästan en tredjedel högriskgruppen, Figur 6.5 [35]. Dock saknades diagnostik av organskador orsakade av högt blodtryck i NSW MONICA-materialet och uppemot hälften av individerna i mellanriskgruppen skulle ha hamnat i högriskgruppen vid intensiv diagnostik av organskador med hjälp av EKG och ekokardiografi [7].



Procentuell fördelning av individer med högt blodtryck i olika riskgrupper (enligt WHO/ISH); ej läkemedelsbehandlade, $n = 1\,773$; läkemedelsbehandlade, $n = 737$; åldersjusterat.

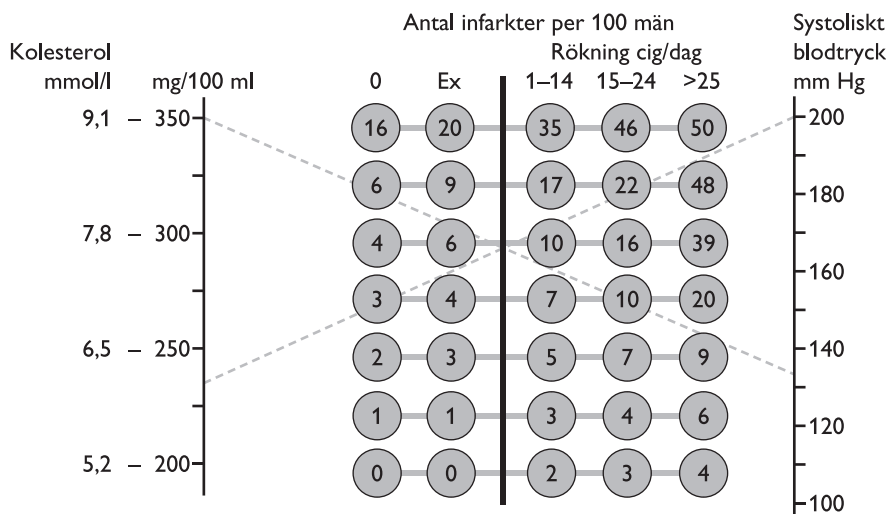
Figur 6.5 Andel individer med förhöjt blodtryck per riskgrupp enligt WHO/ISH, varav 737 hade läkemedelsbehandling och 1 773 inte var läkemedelsbehandlade [35].

Riskbedömning

Global risk

De flesta riktlinjer inom hypertoniområdet förespråkar numera så kallad global eller total riskbedömning, som innebär att man bör ta hänsyn till den sammanlagda effekten av samtliga riskfaktorer, organskador och eventuella redan inträffade hjärt-kärlsjukdomar. Att enbart ta hänsyn till blodtrycksvärdet ger låg riskskattningsprecision och räcker oftast inte för att ta ställning till antihypertensiv behandling vid mild hypertoni eller för att ge en bra värdering av risken för hjärt-kärlsjukdom.

De traditionella riskfaktorerna förstärker ofta varandra. Det innebär att närvaro av endast en faktor medför ganska måttlig risk även om faktorn finns i relativt hög dos. Närvaro av två faktorer ökar risken påtagligt och om tre faktorer finns blir risken hög, även om dosen av den enskilda faktorn är måttlig. Detta illustreras i Figur 6.6, som är hämtad från Studien 1913-års män [44]. I riktlinjerna från WHO/ISH från 1999 [2] och de europeiska riktlinjerna från 2003 [3] anges två likartade metoder att riskgruppera hypertonipatienter, se Tabell 3.3 Kapitel 3.



Figur 6.6 Risknomogram för 50-åriga män att under de närmaste 10 åren insjukna i hjärtinfarkt. För att få fram risken förenas kolesterolvärdet och systoliska blodtrycket med en rät linje. Där denna skär den vertikala linjen i rökvanefältet går man till aktuell rökvanegrupp. Siffran i den tonade cirkeln anger risken uttryckt som procenttal [50].

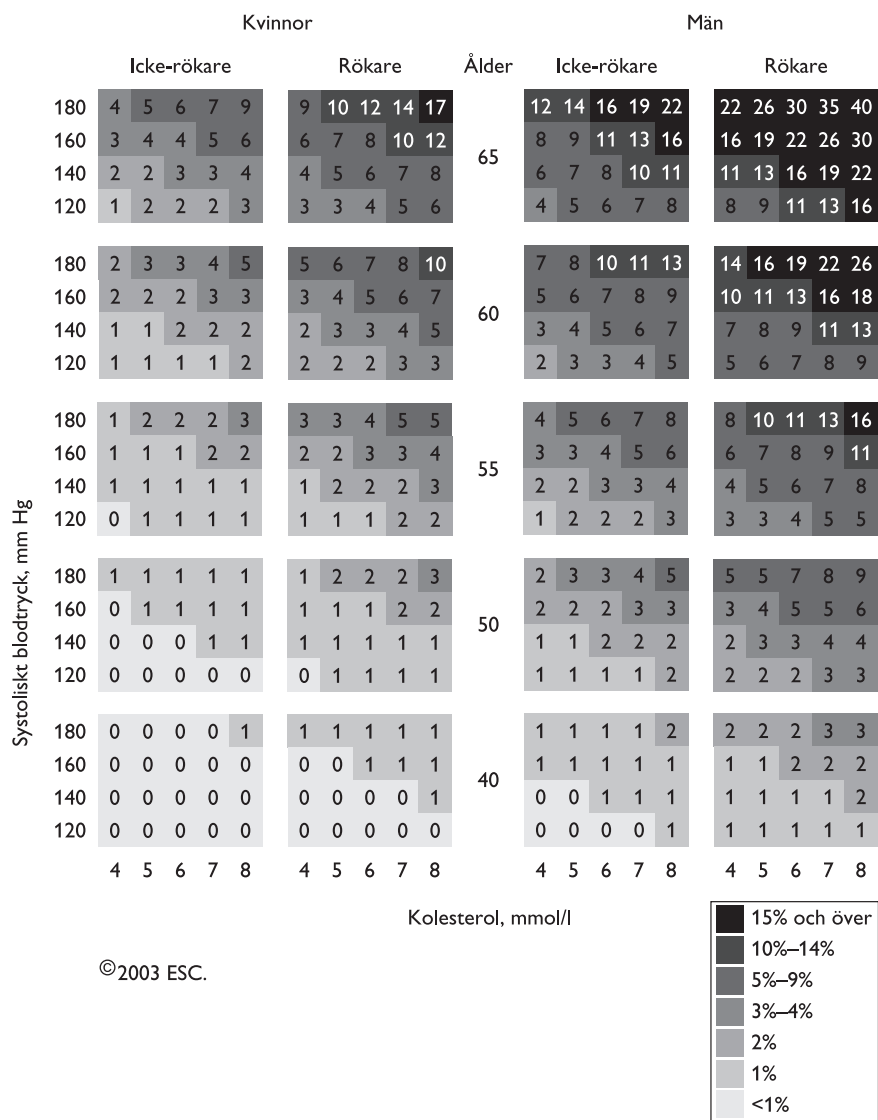
Riskekvationer

Med hjälp av statistiska metoder, t ex logistisk regression eller Cox-regression, kan effekten av olika riskfaktorer beräknas och så kallade riskekvationer konstrueras. De mest kända riskekvationerna är framtagna i Framingham Heart Study [22], en prospektiv observationsstudie som pågått kontinuerligt i över 50 år. Att just Framingham-studiens riskskattningsfunktion blivit så använd beror på att studiepopulationen har bred åldersspridning hos båda könen och att en lång rad riskfaktorer mätts vid upprepade tillfällen. Det har dock ifrågasatts i hur hög grad riskfunktionen från Framingham-studien är överförbar till svenska förhållanden. Vid jämförelse mot liknande riskskattningsfunktioner baserade på Studien 1913 Års Män, Kvinnostudien i Göteborg och ett MONICA-material från norra Sverige fann man att Framinghams riskekvation överskattade riskerna framför allt hos yngre och hos dem med få riskfaktorer. Skillnaderna var större avseende risken för krans-kärlssjukdom än avseende risken för slaganfall. Under år 2003 har även en europeisk riskfunktion (SCORE) publicerats, som presenteras i Figur 6.7 [6,49].

Med hjälp av riskekvationer kan den kombinerade effekten av ingående riskfaktorer beräknas. Figur 6.8 visar hur risken för krans-kärlssjukdom, baserad på Framingham-data, successivt ökar för kvinnor och män med ökande antal riskfaktorer [22]. Figur 6.9 visar hur risken för slaganfall under 10 års uppföljning successivt ökar med antalet riskfaktorer [22]. Likartade samband illustreras för den europeiska riskfunktionen illustreras i Figur 6.7 [6,49].

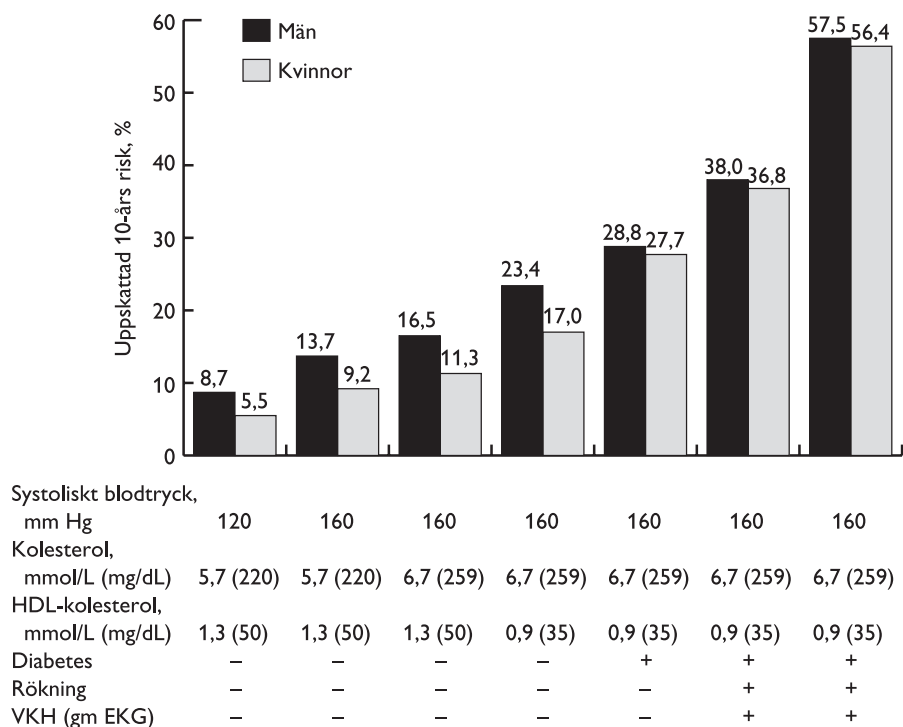
Åldern har en avgörande betydelse i riskekvationerna och den absoluta risken över en kort period, 5–10 år, är liten hos unga individer även om riskfaktorbelastningen är stor, och omvänt är den absoluta risken hos äldre hög trots måttlig riskfaktorbelastning. Detta är orsaken till att relativ risk kan vara ett bättre mått än absolut risk hos unga och äldre. Eftersom hjärt-kärlsjukdom kännetecknas av en successiv och långsam ackumulering av aterosklerotiska förändringar i blodkärnen kan åldern ses som ett mått på denna utveckling.

SCORE – Sverige



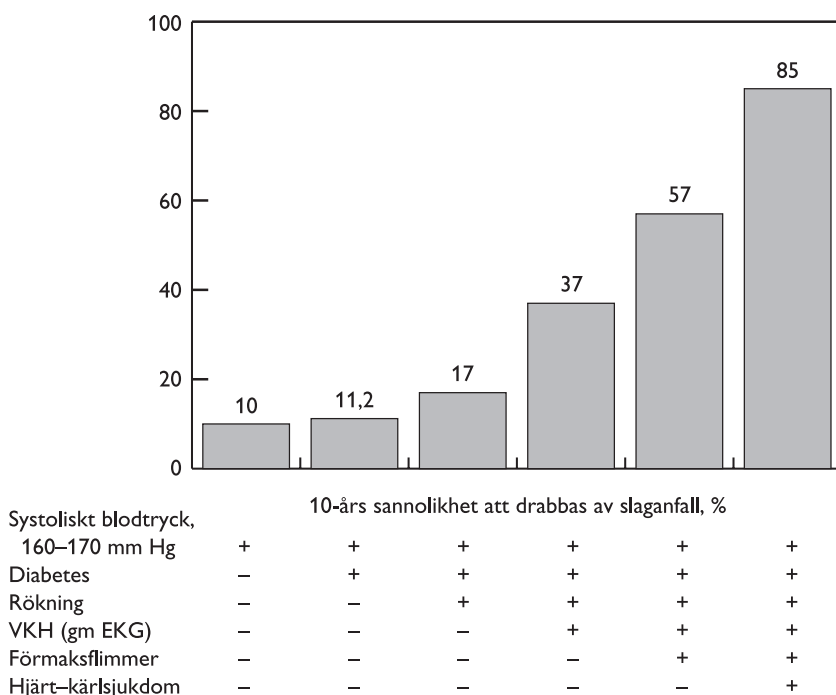
Figur 6.7 Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk [49].

Källa: European Guidelines on CVD prevention. Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003;10(Suppl 1):S1-S78. Tryckt med tillstånd från European Society of Cardiology.



Figur 6.8 Risk för insjuknande i kranskärslsjukdom bland män och kvinnor i relation till systoliskt blodtryck, kolesterolnivå, HDL-kolesterolnivå, förekomst av diabetes, rökning och vänsterkammahypertrofi (VKH) [22].

Riskekvationer inriktas alltid på ett visst utfall och vilka sjukdomstillstånd som ingår i utfallet har stor betydelse för hur stor risken blir. Ju fler tillstånd som ingår i utfallsvariabeln desto större är risken att insjukna i något av tillstånden. I Framingham-studien används en vid definition av kranskärslsjukdom som inkluderar både angina pectoris och asymtomatiska hjärtinfarkter (så kallade tysta hjärtinfarkter diagnostiserade med EKG). Deltagarna i Framingham-studien har sannolikt även varit föremål för intensiv diagnostik av olika vaskulära sjukdomstillstånd. Detta bidrar till hög risk jämfört med en ekvation baserad på utfall av enbart kliniskt identifierade hjärtinfarktinsjuknanden.



Figur 6.9 Risk för insjuknande i slaganfall i relation till systoliskt blodtryck och förekomst av diabetes, rökning och vänsterkammahypertrofi, förmaksflimmer och annan hjärt-kärlsjukdom [22].

Risikfunktionen kan sägas bestå av två delar. Den ena komponenten anger hur risken ändras när värdet i en variabel ändras, t ex när könsvariabeln ändras från kvinna till man, eller när rökvariabeln ändras från icke-rökare till rökare. Den andra delen påverkas av populationens sjukdomsincidens. De relativa riskförändringar som orsakas av de traditionella riskfaktorerna är påfallande lika i olika populationer, medan det däremot finns stora skillnader i incidens mellan olika populationer. Skillnader mellan olika populationer i incidens vid samma uppsättning riskfaktorer innebär att det finns risk för över- respektive underskattning, när en absolutriskfunktion från en högincidenspopulation appliceras på en befolkning med låg incidens eller vice versa.

Även den uppsättning riskfaktorer som ingår i riskekvationen påverkar resultatet. En riskekvation som innehåller systoliskt blodtryck, total-kolesterol, rökning, diabetes, ålder och kön kommer sannolikt att skatta risken hos en person med ett blodtryck på 140/110 mm Hg, vänsterkam-marhypertrofi, bukfetma, ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom och ned-satt glukostolerans med sämre precision än om alla faktorerna ingick i ekvationen.

Etiologisk fraktion

Ett annat sätt att mäta betydelsen av en riskfaktor är att beräkna dess "etiologiska fraktion", eller med en bättre term "tillskriven risk" eller "tillskriven andel", se Kapitel 5. Med detta mått beräknar man hur stor andel av alla insjuknanden eller dödsfall i en viss sjukdom som kan tillskrivas en viss riskfaktor, dvs om riskfaktorn eliminerades, hur stor andel av insjuknandena skulle då inte ha inträffat? I detta ligger förut-sättningen att om riskfaktorn elimineras så erhåller individen i detta ögonblick samma risk som den som aldrig haft riskfaktorn. Etiologisk fraktion är också beroende av hur spridd riskfaktorn är i befolkningen. I Primärpreventiva studien i Göteborg kunde med denna beräknings-modell 40 procent av insjuknandena i slaganfall och nästan 20 procent av insjuknandena i kranskärlssjukdom tillskrivas hypertoni [48]. Mot-svarande fraktion för befolkningen i Asien har beräknats till 57 procent för slaganfall och 24 procent för kranskärlssjukdom [37]. Med detta mått mäts är högt blodtryck den största enskilda orsaken till död i vär-l-den, före sådana faktorer som rökning, undervikt, övervikt, osäker sex och alkohol [9], och den tredje största orsaken till förlorade levnadsår i världen, efter undervikt hos mor/barn och osäker sex [9].

En konsekvens av det etiologiska fraktionsbegreppet är att cirka tre fjärdedelar av all dödlighet orsakad av blodtryck över blodtrycksnivån $<120/80$ mm Hg sker hos personer med blodtryck på 159 mm Hg eller lägre (34 procent med tryck på 139 mm Hg eller lägre), beroende på att prevalensen av en viss blodtrycksnivå i befolkningen minskar med högre blodtryck [42]. Behandling av måttlig till svår hypertoni ($\geq 160/100$ mm Hg), kan således förebygga endast en mindre del av blod-trycksrelaterad hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 6.3 Karakteristika för ett antal observationsstudier av sambandet mellan blodtrycksnivå och risk för fatal/icke fatal hjärt-kärlsjukdom.

Land Referens	Design/population	Startår	Uppföljningstid, år	Kön, ålder, antal
Finland [20]	Prospektiv observationsstudie. Ålder- och könsstratifierat slumpurval i Finland	1982	1982/1987 följda till 1994	M/K, 25–64 år, n=14 786
USA [36]	Prospektiv observationsstudie. Slumpurval från fyra amerikanska orter	1990	6,7	M/K, ≥65 år, n=5 888
USA [30]	Prospektiv observationsstudie. Anställda i Chicago	1967–1973	25	M, 18–39 år, n=10 874
Storbritannien [4]	UKPDS 36, Typ 2-diabetes. England. Prospektiv observationsstudie	1977–1991	10,5	M/K, 25–65 år, n=3 642 för analys av risk
Multinationell [46]	Seven Countries Study. Olika rekryteringsmetoder	1958–1964	25	M, 40–59 år, n=12 031
USA [52]	NHANES I. Slumpurval bland vita och svarta i USA	1971–1975	17–21, median 18	M/K, 25–75 år, n=12 932
Tyskland [23]	MONICA Augsburg Tyskland	1984	8	M/K, 45–64 år, n=2 087
Australien [25]	Busselton Study Australien	1966–1981	20	M/K, ≥30 år, n=4 872
Multinationell [43]	MONICA Ekologisk studie	1987–1990	3	M/K, 35–64 år, 18 regioner
Multinationell [29]	Seven Countries Study. Olika rekryteringsmetoder	1958–1964	25	M, 40–59 år, n=12 763
USA [32]	MRFIT USA	1973–1975	12	M, 35–57 år, n=353 340

Deltagar- frekvens, %	BT-mätning	Utfallsvariabler	Kommentar
M 79 K 85	Random-zero, medelvärde av 3 Sittande BT x 2	Nya fall av fatal/icke fatal kranskärslssjukdom	1
57	Random-zero eller Hg-manometer Sittande BT x 2	Hjärtinfarkt, stroke, total mortalitet	2
53	Hg-manometer Liggande x 1	Hjärtinfarkt, stroke, total mortalitet	3
69	Automatisk blod- trycksmätare Sittande x 4	Makro- och mikrovaskulära komplikationer	4
>90	Hg-manometer Liggande x 2	Mortalitet i kranskärslssjukdom	5
	Sittande x 3	Kranskärslssjukdom, stroke och total mortalitet	6
79	Random-zero, medelvärde av 3 Sittande x 2	Fatal/icke-fatal hjärtinfarkt och total mortalitet	7
	Hg-manometer Sittande BT x 1	Strokemortalitet	8
66–88	Hg-manometer Sittande BT x 2	Strokeincidens	9
90	Hg-manometer Liggande BT x 2	Strokemortalitet	5, 10
	Hg-manometer Sittande BT x 2		11

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6.3 fortsättning

Land Referens	Design/population	Startår	Uppfölj- ningstid, år	Kön, ålder, antal
Norge [39]	Bergen	1963	20	M/K, 30–89 år, n=52 064
Norge [18]	Oslo	1972	18	M, 40–49 år, n=16 173

M = man, K = kvinna, BT = blodtryck

- ¹ Skillnader i total kolesterol, blodtryck, BMI och diabetes mellitus mellan olika åldrar förklarade omkring en tredjedel av den åldersrelaterade ökningen av kranskärlsjukdom bland män och cirka 50–60% hos kvinnor. Incidensen av kranskärlssjukdom var cirka tre gånger högre hos män än hos kvinnor och skillnader i olika riskfaktorer mellan män och kvinnor förklarade nästan hälften av denna incidensskillnad. Risken associerad med en systolisk blodtrycksökning på 10 mm Hg var identisk för fatala och icke fatala episoder av kranskärlssjukdom och lika mellan män och kvinnor.
- ² Systoliskt blodtryck var en bättre prediktor för hjärtinfarkt och slaganfall än diastoliskt blodtryck eller pulstryck. Systoliskt och diastoliskt blodtryck var signifikant associerade till incident hjärtinfarkt och slaganfall, men endast systoliskt blodtryck var associerat till total mortalitet.
- ³ Förhöjt blodtryck, noterat vid ett tillfälle, hos unga män var signifikant associerat med kranskärlssjukdom, slaganfall och total mortalitet.
- ⁴ Hos diabetespatienter var förhöjt blodtryck starkt associerat till olika mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer.
- ⁵ Bland de sex olika populationerna (USA, Finland, Nederländerna, Italien, Grekland, fd Jugoslavien) som studerades, var den relativa riskökningen för kranskärsmortalitet vid en given blodtrycksstegring lika, medan den absoluta risken vid en viss blodtrycksnivå var mycket olika.
- ⁶ Risken för hjärt-kärlsjukdom och total mortalitet ökade betydligt med varje ytterligare riskfaktor (rökning, övervikt, hypertoni, förhöjda lipider, diabetes mellitus).

Deltagar- frekvens, %	BT-mätning	Utfallsvariabler	Kommentar
79	Hg-manometer Lägst av två sit- tande BT	Strokemortalitet	12
63	Hg-manometer BT x 1	Strokemortalitet	13

- ⁷ Oddskvoten för hjärtinfarkt var bland hypertonipatienter ($\geq 140/90$ mm Hg) 2,0, bland dem med höga lipider (totalkolesterol/HDL $\geq 5,5$) 2,9 och bland storrökare (≥ 20 cigaretter/dag) 2,7. Skillnader i ålder vid insjuknande mellan grupperna med respektive utan riskfaktorn beräknades till 8,3 år (hypertoni), 12,4 år (höga lipider) och 11,5 år (storrökare). Dessa tre riskfaktorer förklarade tillsammans 65% av alla hjärtinfarkter i populationen.
- ⁸ Systoliskt blodtryck men framför allt antihypertensiv behandling predikterade framtida död i slaganfall.
- ⁹ Förekomst av hypertoni och rökning förklarade 21% av variationerna hos män i incidens av slaganfall mellan länderna och 42% av variationerna hos kvinnor.
- ¹⁰ Stigande blodtryck från låga utgångsvärden under observationstiden var inte associerat med en stigande risk att avlida i slaganfall. Motsvarande stegring från högre normalvärden var associerat med stigande risk att avlida i slaganfall.
- ¹¹ Blodtryck mätt vid ett tillfälle predikterade framtida död i slaganfall eller kranskärlsjukdom ännu 20 år efter mätningstillfället. Det prediktiva värdet av högt blodtryck var dock högst under den första femårsperioden.
- ¹² Analys av riskfaktorer för olika typer av slaganfall (ischemiskt slaganfall, intracerebral blödning, subarachnoidalblödning). Såväl högt blodtryck som rökning är relaterade till risk att insjukna i alla tre formerna av slaganfall.
- ¹³ Diastoliskt blodtryck predikterade framtida slaganfall bättre än systoliskt blodtryck i den undersökta åldersgruppen (40–49 år).

Referenser

1. British Hypertension Society. http://www.hyp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm
2. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
3. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
5. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
7. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001;19:375-80.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
9. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
10. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22-9.
11. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489-95.
12. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
13. Guo Z, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:723-6.
14. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Comparison of risk factors for stroke incidence and stroke mortality in 20 years of follow-up

- in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 2000;31:1893-6.
15. Hofsten A, Elmfeldt D, Svärdsudd K. Age-related differences in blood pressure and heart rate responses to changes in body position: results from a study with serial measurements in the supine and standing positions in 30-, 50- and 60-year-old men. *Blood Press* 1999;8:220-6.
 16. Hofsten A, Elmfeldt D, Svärdsudd K. Does hypertension or a previous myocardial infarction influence the blood pressure and heart rate responses to changes in body position? Results from a study with serial measurements in the supine and standing positions in 60-year-old men. *Blood Press* 2000;9:315-22.
 17. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. The predictability of risk factors with respect to incidence and mortality of myocardial infarction and total mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study, Norway. *J Intern Med* 1993;234:17-24.
 18. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk of fatal stroke according to blood pressure level: an 18-year follow-up of the Oslo Study. *J Hypertens* 1995;13: 909-13.
 19. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22:407-12.
 20. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99:1165-72.
 21. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2255-60.
 22. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
 23. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 1998;19: 1197-207.
 24. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322:1447-51.
 25. Knuiman MW, Vu HT. Risk factors for stroke mortality in men and women: The Busselton Study. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 447-52.
 26. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
 27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for

one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.

28. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95:1464-70.

29. Menotti A, Jacobs DR, Jr., Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Nedeljkovic S, et al. Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes. *Stroke* 1996;27:381-7.

30. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001;161:1501-8.

31. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001;58:1640-6.

32. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993;3:493-9.

33. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations

for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.

34. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32:255-9.

35. Persson M, Carlberg B, Mjörndal T, Asplund K, Bohlin J, Lindholm L. 1999 WHO/ISH Guidelines applied to a 1999 MONICA sample from northern Sweden. *J Hypertens* 2002;20:29-35.

36. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2001;161:1183-92.

37. Rodgers A, Lawes C, MacMahon S. Reducing the global burden of blood pressure-related cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 2000;18:S3-6.

38. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Witteman JC, Lernfelt B, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:33-9.

39. Selmer R, Tverdal A. Mortality from stroke, coronary heart disease and all causes related to blood pressure and length of follow-up. *Scand J Soc Med* 1994;22:273-82.

40. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood

- pressure and dementia. *Lancet* 1996;347: 1141-5.
41. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539-46.
 42. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
 43. Stegmayr B, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. *Stroke* 1997;28: 1367-74.
 44. Svärdsudd K, Tibblin G. Mortality and morbidity during 13.5 years' follow-up in relation to blood pressure. The study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1979; 205:483-92.
 45. Tomas-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E, Balaguer-Vintro I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994;15:1028-36.
 46. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342: 1-8.
 47. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-51.
 48. Wilhelmsen L, Rosengren A. Risk factors smoking, serum cholesterol and blood pressure analyzed. Excess risk also in the "moderate" groups. *Läkartidningen* 2002; 99:4966-73.
 49. Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R, Fitzgerald T. The Swedish SCORE chart for cardiovascular risk. Better possibilities for prevention of cardiovascular diseases. *Läkartidningen* 2004;101:1798-1801.
 50. Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin G. Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1973;48: 950-8.
 51. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-8.
 52. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998;27:1-9.

7. Blodtryckssänkande läkemedel

Slutsatser

1. Möjligheterna att framgångsrikt behandla högt blodtryck med farmakologiska och/eller icke-farmakologiska åtgärder, dvs livsstilsförändringar, är mycket goda. Flera behandlingsalternativ kan prövas när "standardbehandlingen" inte fungerar och de flesta patienter kan erhålla tillfredsställande effekt av en individualiserad behandling.
2. Litteraturen avseende effekter och biverkningar av olika behandlingar är omfattande, men betydande metodologiska problem (bl a publiceringsbias) komplicerar en exakt jämförande värdering. I de stora studierna jämförs behandlingsstrategier baserade på olika läkemedel och olika val av kompletterande behandlingar, vilket försvårar bedömningen av de enskilda basläkemedlens effekter och biverkningar.
3. För att uppnå bästa sänkning av blodtrycket med så få biverkningar som möjligt är det i allmänhet bättre att kombinera två eller flera blodtryckssänkande läkemedelstyper i låg dos än att behandla patienten med hög dos av ett läkemedel. Icke-farmakologiska åtgärder kan förstärka den blodtryckssänkande effekten och minska biverkningar av läkemedelsbehandlingen.
4. De olika läkemedelsgrupperna förefaller ge en likartad blodtryckssänkning (cirka 10/5 mm Hg) i monoterapi. För enskilda patienter kan effekterna av olika typer av läkemedel variera, varför byte av läkemedel eller tillägg av ett eller flera kompletterande läkemedel ofta behövs för att kontrollera patientens blodtryck.
5. Det finns ingen generell anledning att behandla kvinnor med högt blodtryck annorlunda än män. Kvinnor med högt blodtryck får enligt försäljningsstatistiken i något högre utsträckning diuretika och män får oftare ACE-hämmare, medan övriga läkemedelsgrupper för-

skrivs likartat för de båda könen. Detta kan ej ses som någon nackdel för kvinnorna utifrån den dokumentation som finns.

6. Försäljningen av läkemedel på indikationen hypertoni har under perioden 1992–2002 ökat avsevärt, från 70 till 155 definierade dygnsdoser per tusen invånare och dag (DDD/TID). Andelarna av patienter som behandlas med ACE-hämmare, kalciumantagonister respektive beta-blockerare har varit relativt konstanta under de senaste åren, medan andelen som behandlas med tiaziddiuretika successivt minskat och andelen som behandlas med ARB snabbt ökat.
7. Kostnaderna för blodtryckssänkande läkemedel har ökat från 865 Mkr år 1992 till 1 656 Mkr år 2002. De största läkemedelskostnaderna betingas av kalciumantagonister (541 Mkr) och ARB (398 Mkr), medan beta-blockerare och ACE-hämmare står för cirka 300 Mkr vardera och diuretika för endast cirka 100 Mkr.

Inledning

Detta kapitel berör olika blodtryckssänkande läkemedel och är av översiktskaraktär. Eftersom ingen systematisk litteraturgenomgång gjorts har slutsatserna inte evidensgraderats.

Blodtryckssänkande läkemedel verkar genom att minska hjärtats minutvolymer och/eller det perifera kärlmotståndet. Detta kan ske på flera olika sätt. Effekter av ett och samma läkemedel kan också skilja sig vid akut tillförsel och efter längre tids behandling, eftersom kroppen genomgår olika anpassningsfenomen vid längre tids behandling. Det är självklart långtidseffekterna som är av störst intresse i detta sammanhang, men flertalet studier av inverkan av läkemedelsbehandling på blodcirkulationen och olika faktorer som reglerar denna är korttidsstudier.

För registrering och marknadsföring fordrar läkemedelsmyndigheterna i Sverige och andra länder att läkemedlet har dokumenterat god blodtryckssänkande effekt med måttliga biverkningar. Däremot krävs ej dokumentation rörande medlets påverkan på sjukdomsförloppet eller de följdillstånd till hypertoni, som är anledningen till att man behandlar

det förhöjda blodtrycket. Alla aktuella medel har därför god dokumentation vad avser blodtryckssänkande effekt och biverkningar. Denna dokumentation redovisas fullständigt för myndigheten, men är inte generellt tillgänglig för en närmare jämförande granskning.

För flera läkemedel vet man inte den exakta verkningsmekanismen som leder till blodtryckssänkning. I många fall kan den också vara mångfacetterad. En del substanser verkar direkt på hjärta eller blodkärl, andra genom att påverka nervösa eller hormonella styrsystem. Läkemedlens effekter kan ha följder som inte har direkt med hjärta eller kärlsystem att göra (t ex effekter på metabolism eller cellreglering), men som kan påverka sjukdomsprocesser på lång sikt. Våra kunskaper om läkemedlens sekundäreffekter är dock begränsade, i synnerhet avseende effekter som framkommer först efter längre tids behandling – flera år eller decennier. Man kan inte heller utan vidare extrapolera effekter av ett läkemedel på t ex kolesterol- eller blodsockernivåer till att medlet skulle ha den epidemiologiskt förväntade positiva eller negativa inverkan på patientens prognos. Det kan ha stor betydelse *hur* förändringen uppstod – genom livsstil och/eller ärftliga egenskaper, eller genom påverkan på omsättningen av riskmarkören och de halter av den som mäts i blodprover.

Det vore idealiskt om valet av läkemedel för den enskilde patienten kunde baseras på en exakt kunskap om hur just denna patients blodtrycksreglering är störd och på kunskaper om mekanismer som ökar den individuella patientens kardiovaskulära risk, så att behandlingen kunde ”skräddarsys”. I en framtid kanske detta låter sig göras, t ex genom genetisk diagnostik, men för närvarande baseras valet av läkemedel på det man vet om medlens blodtryckssänkande effekt och dokumentation avseende deras effekt på morbiditet, iakttaget i kliniskt–epidemiologiska studier med patienter som liknar de som ska behandlas. Om en enskild patient inte får tillfredsställande blodtryckssänkning med den valda behandlingen ändras denna genom byte av läkemedel eller tillägg av ett eller flera läkemedel för att kontrollera den ”surrogatvariabel” som styr behandlingen, dvs blodtrycket.

Den samlade erfarenheten av behandling med blodtryckssänkande läkemedel säger att knappt hälften av patienterna med måttlig blodtrycks-

stegring når eftersträvad effekt med endast ett läkemedel, medan cirka en fjärdedel behöver tillägg av ett annat läkemedel med en annan verkningsmekanism. Cirka en fjärdedel av patienterna reagerar inte alls på en viss behandlingsprincip men kan få god effekt av ett annat medel med annan verkningsmekanism. Detta innebär att påbörjande av behandling alltid innefattar ett visst mått av försöksverksamhet innan man funnit det optimala läkemedlet eller den optimala behandlingskombinationen för den enskilda patienten.

Vätskedrivande medel – diuretika

Tiazider, klortalidon och ”loop”-diuretika

Sedan klortiazid introducerades i slutet av 1950-talet har ett stort antal diuretika av tiazidtyp, och senare utvecklade så kallade ”loop”-diuretika, använts i behandlingen av hypertoni och hjärtsvikt. I Sverige är två tiaziddiuretika (hydroklortiazid och bendroflumetizid) och tre loopdiuretika registrerade (furosemid vanligast bland de senare).

Tiaziderna och det närbesläktade medlet klortalidon är mycket väl dokumenterade avseende skyddseffekter mot hjärt-kärlkomplikationer vid behandling av hypertoni-patienter. Klortalidon, som var ”referensläkemedel” i ALLHAT-studien, tillhandahålls inte längre i Sverige av tillverkaren, men det anses allmänt att de olika tiazidliknande medlen inte uppvisar några väsentliga skillnader i effekt. De äldre studierna genomfördes med diuretikadoser som var väsentligt högre än de som idag används, vilket måste beaktas när risken för biverkningar bedöms. Vid jämförande metaanalys av studier med diuretika i lågdos (hydroklortiazid eller klortalidon 12,5–25 mg/dag) uppvisar de minst lika god effekt på sjuklighet och död vid behandling av hypertoni jämfört med alternativa basläkemedel [13]. Klortalidon har visats vara något effektivare (per mg givet läkemedel) än hydroklortiazid avseende blodtrycks-sänkande effekt vid medelhög till hög dosering (50 mg hydroklortiazid motsvaras av 25–37,5 mg klortalidon); goda jämförelser av moderna, låga doser saknas emellertid [4]. Tiaziddiuretika förefaller skydda mot stroke i högre grad än andra blodtryckssänkande läkemedel, men mekanismen

bakom detta är oklar [11]. Effekter på morbiditet och mortalitet diskuteras i detalj i Kapitel 10.

Dokumentation saknas för loopdiuretika vad gäller skyddande effekt mot hypertoniens komplikationer. Dessa medel har ändå sin givna plats för behandling av vissa patienter, särskilt de med försämrad njurfunktion.

Verkningsmekanism

Diuretika ökar utsöndringen av natrium (salt) i njurarna, vilket vid behandling av högt blodtryck leder till en övergående minskning av blodvolymen och en minskning av natriumhalten i olika celler, inklusive blodkärlens glatta muskelceller. Tiazider och loopdiuretika har olika angreppspunkter i njuren. Skillnaderna medför att tiaziderna fordrar relativt god njurfunktion för effekt, medan loopdiuretika kan fungera även vid kraftigt sänkt njurfunktion. För patienter med sänkt njurfunktion är således loopdiuretika att föredra, även om deras dokumentation är sämre. Mekanismen bakom den blodtryckssänkande effekten av diuretika är inte helt klarlagd, men en minskad natriumhalt i kärlväggens celler förklarar sannolikt det sänkta kärlmotståndet och kärlens minskade retraherbarhet. Den blodtryckssänkande effekten av tiazidliknande diuretika företer en flack dos–responskurva, dvs huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås redan med låg dos. Höjning av dosen medför ökad risk för elektrolytrubbningar och andra biverkningar, varför en låg dos är optimal för att maximera blodtryckseffekten och minimera biverkningarna. Vid otillräcklig effekt kombineras diuretika med läkemedel med annan angreppspunkt.

Vid diuretikabehandling ökar även utsöndringen av kalium och magnesium via njurarna, vilket kan leda till biverkningar. Dessa oönskade saltförluster kan motverkas av tilläggsbehandling med kaliumtillskott, med så kallade kaliumsparande diuretika, eller med medel som blockerar renin–angiotensin–aldosteronsystemet (se nedan). Tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium och förefaller ha positiva effekter avseende osteoporos, genom att öka bentätheten och minska risken för höftfrakturer, vilket kan vägas in vid val av läkemedelsbehandling för kvinnor [15].

Biverkningar

Elektrolytrubbningar (sammanhänger med den farmakologiska effekten), urinsyraansamling (risk för gikt) och minskad sockertolerans (kan ha betydelse vid diabetes) är de viktigaste oönskade effekterna, och de kan variera med dos och typ av medel. Vid hypertoni-behandling med låga doser av tiazider är riskerna för dessa "biverkningar" oftast små, men en ökad frekvens av nydebuterad diabetes har setts i vissa studier (se Kapitel 10). Icke-farmakologisk behandling (livsstilsförändringar) kan motverka de metabola effekterna av diuretika. Hyponatremi och hypokalemi ses oftare hos kvinnor, medan gikt ses oftare hos män vid tiazid-behandling [15]. Tiazider kan påverka erektile funktion negativt hos vissa patienter (se avsnitt om biverkningar, Kapitel 8). Mekanismen bakom denna effekt är okänd.

Kaliumsparande medel och kombinationer med diuretika

Kaliumsparande medel kan minska utsöndringen av kalium via njurarna genom att motverka effekterna av hormonet aldosteron (spironolakton, eplerenon) eller genom en direkt verkan på njuren (amilorid). Kaliumsparare synes ha bättre effekt än kaliumtillskott på kaliumhalter inne i cellerna och motverkar även diuretikabetingade magnesiumförluster. De föredras därför oftast framför kaliumtillskott. De kaliumsparande medlen har även milda diuretiska och blodtryckssänkande effekter i sig, vilka adderas till diuretikaeffekten. Medlen kan förskrivas som individualiserat komplement till ett diuretikum eller i fast kombination (hydroklortiazid + amilorid).

Eplerenon är ett nyligen introducerat alternativ till spironolakton, med en högre selektivitet för hämning av aldosterons mineralokortikoida (saltsparande) effekter och därmed troligen en minskad risk för endokrina biverkningar; direkta jämförelser av denna biverkningsrisk har emellertid inte gjorts. De båda aldosteronantagonisterna har god dokumentation avseende blodtryckssänkande effekter (ensamt eller i kombination med diuretika). Gynnsamma effekter på sjukligheten hos patienter med hjärtsvikt har visats med båda medlen, men hälsoeffekter vid behandling av högt blodtryck har inte studerats.

Vid försämrad njurfunktion kan de kaliumsparande medlen leda till för höga kaliumhalter i kroppen, vilket kan ge upphov till allvarliga störningar av hjärtats rytm. Kaliumhalterna måste därför kontrolleras även när man använder dessa medel i kombination med diuretika.

Biverkningar

Kaliumspararna kan ge diverse allmänna biverkningar (trötthet, huvudvärk, mag–tarmbiverkningar m m) och elektrolytrubbningar – hyperkalemi vid dålig njurfunktion och hyponatremi (för låg salthalt i blodet) vid överbehandling i kombination med diuretika. Spironolaktone ger dessutom flera dos-beroende endokrinologiska biverkningar, främst bröstkörteltillväxt hos män (gynekomasti) respektive menstruationsrubbningar/blödningar hos kvinnor. Eventuella fördelar med eplerenone jämfört med spironolaktone återstår att visa i direkt jämförande biverkningsstudier.

Medel som påverkar det autonoma nervsystemet

Det autonoma (icke viljestyrda) nervsystemet har stor betydelse för regleringen av blodomloppet och dess anpassning till olika situationer, t ex stress eller fysisk prestation. Dess inverkan på hjärt–kärlsystemet styrs av en överordnad kontroll i det centrala nervsystemet och av olika signaler från kroppen avseende blodtrycksnivåer och vätskebalansen hos individen. Dessa signaler förmedlas bl a av tryckavkännande strukturer i blodkärlen och i hjärtat. De så kallade baroreceptorerna signalerar till det centrala nervsystemet om blodtryck eller blodvolym är inadekvata och behöver justeras genom ändrad nervaktivitet som styr hjärtat och/eller blodkärlen (baroreflexer). De autonoma nerverna påverkar även insöndringen av vissa hormoner som har betydelse för blodcirkulationen, främst adrenalin och renin.

Den parasympatiska vagusnerven bromsar hjärtat, medan sympatiska ”stressnerver” leder till aktivering av hjärtat (ökad hjärtfrekvens och ökad slagvolym genom kraftigare kontraktion av hjärtmuskeln), kärlsammansammandragning, ökad insöndring av renin (se nedan) och olika effekter på ämnesomsättningen. Den viktigaste sympatiska signalsubstansen är noradrenalin som stimulerar så kallade beta-1-receptorer (i bl a hjärtat

och njurarna) och alfa-receptorer (i blodkärlen). Det sympatiska systemets hormonella länk – adrenalin – stimulerar främst beta-2-receptorer, vilket kan leda till bl a vidgning av blodkärl och effekter på ämnesomsättningen. Adrenalin har liten betydelse om individen inte utsätts för kraftig stress, varför den viktigaste egenskapen för läkemedel som blockerar beta-receptorer är att motverka effekter förmedlade av beta-1-receptorer och signalsubstansen noradrenalin. Den komplicerade regleringen av blodcirkulationen, med inverkan av baroreflexer som dämpar förändringar på kort sikt, olika neuro-hormonella styrmekanismer som påverkar blodtryck och blodvolym på lång sikt och finstämda anpassningsmekanismer, gör att akuta och kroniska effekter av läkemedel som påverkar dessa mekanismer kan uppvisa betydelsefulla skillnader.

Beta-receptorblockerare (beta-blockerare)

Det finns i Sverige tio beta-blockerare med delvis varierande egenskaper för behandling av högt blodtryck. Medel av denna typ har använts för behandling av högt blodtryck sedan början av 1970-talet; de används även för behandling av hjärtarytmier (rytmrubbningar), angina pectoris (kärlkramp), hjärtinfarkt och hjärtsvikt. Den kliniska dokumentationen för dessa medel är omfattande, men effekter på morbiditet är visade endast för några av dem. Bäst dokumenterade för behandling av högt blodtryck är de beta-1-selektiva medlen atenolol och metoprolol.

Verkningsmekanism

Beta-blockerare sänker hjärtfrekvensen och minskar hjärtats kontraktionskraft. Initialt medför detta minskad hjärtminutvolym i vila, vilket medför en reflexutlöst förhöjning av kärlmotståndet (genom baroreceptorfunktionen), men ändå sänkt blodtryck. Efter längre tids behandling kvarstår hjärtfrekvenssänkningen, medan effekterna på hjärtats slagvolym och kärlmotståndet minskar. De kardiovaskulära förändringarna vid lång tids behandling kan skilja sig något för olika substanser. Den blodtryckssänkande effekten inträder relativt långsamt och försvinner mycket långsamt efter utsättning av medlet och är således, till skillnad från effekterna på hjärtat, inte beroende av läkemedelshalten i blodet. Beta-blockerare kan doseras en gång dagligen vid hypertoni även om de elimineras relativt snabbt från blodet.

Mekanismen för beta-blockerarnas blodtryckssänkande effekt är ännu ej känd. Man spekulerar i att hjärteffekterna är viktigast, men andra mekanismer, såsom effekter på det centrala nervsystemet, anpassning av baroreceptorernas känslighet och minskad renininsöndring från njurarna (se nedan), kan bidra. De olika preparaten sänker blodtrycket lika effektivt oavsett typ.

Alla kliniskt använda beta-blockerare hämmar noradrenalins effekter på beta-1-receptorer, dvs de sympatiska stressnervernas effekter i hjärtat (och andra organ). Beta-blockad minskar hjärtats reaktioner på stress. Oselektiva beta-blockerare (t ex propranolol och timolol) blockerar även beta-2-receptorer, dvs adrenalinets effekter, vilket skulle kunna leda till en effektivare beta-blockad under kraftig stress. Man har emellertid inte visat några fördelar med oselektiv beta-blockad vid behandling av hypertoni, varför samtidig beta-2-blockad endast medför en ökad risk för biverkningar (se nedan). Den oselektiva beta-blockeraren sotalol har även en så kallad klass III antiarytmisk effekt, som – i likhet med andra antiarytmika – medför en ökad risk för plötslig död hos patienter med rytmrubbningar. Beta-blockerare med egenstimulerande effekt (pindolol) utövar mindre påverkan på receptorn i vila, men hindrar stressutlöst aktivering av receptorn. Vilopulsen och den reflexutlösta minskningen av perifer genomblödning påverkas mindre av medel med egenstimulerande effekt, och en beta-2-stimulerande effekt av t ex pindolol bidrar till en ökning av blodflödet till extremiteterna. Slutligen finns även beta-blockerare med en inbyggd kärlvidgande effekt pga samtidig blockad av alfa-receptorer som förmedlar kärlsammandragande effekter av noradrenalin (labetalol och karvedilol, vilka båda är oselektiva som beta-blockerare). De beta-1-selektiva medlen (atenolol och metoprolol) dominerar användningen bland beta-blockerarna.

Biverkningar

För vissa patienter bör beta-blockerare användas med försiktighet eller vara kontraindicerade. Vid astma eller kronisk bronkit kan luftvägs-symtom förvärras. I extremfall kan livshotande astmaanfall utlösas även av en liten dos (fallrapport finns om dödligt astmaanfall efter tillförsel av timolol ögondroppar). Beta-1-selektiva medel medför mindre risker än oselektiva beta-blockerare, men är inte säkra för astmapatienter. Vid

hjärtsvikt var beta-blockad tidigare kontraindicerad, men med långsam ökning av doserna har medlen i stället visat mycket god skyddseffekt mot komplikationerna till hjärtsvikt. En för snabbt insatt behandling med beta-blockerare kan utlösa eller förvärra hjärtsviktssymtom. Vid insulinbehandlad diabetes kan beta-blockad medföra ökade problem vid attacker med lågt blodsocker (framför allt långsammare återhämtning av blodsockret), men beta-1-selektiva medel medför väsentligt mindre problem än oselektiva beta-blockerare och kan därför användas. Vissa patienter kan få en alltför kraftig sänkning av hjärtfrekvensen, symtomatisk bradykardi, vilket snarare är en förstärkt effekt av beta-blockaden än en biverkan; risken för alltför långsam puls ökar vid sjukliga förändringar i hjärtats retledningssystem och vid samtidig behandling med vissa kalciumantagonister (se nedan).

Sänkning av hjärtats minutvolym leder, som ovan nämnts, till minskat blodflöde till extremiteterna med ibland besvärande symtom i form av kalla händer och fötter. Den fysiska prestationsförmågan kan minska om patienten inte har kranskärslsjukdom eller hjärtsvikt (arbetsförmågan förbättras av beta-blockad hos dessa patienter). Den minskade prestationsförmågan under behandling med beta-blockerare hos fysiskt aktiva individer sammanhänger med en minskad maximal hjärtminutvolym, hämmande effekter på ämnesomsättningen (mindre ”bränsle” till arbetande muskulatur), samt ökad muskeltrötthet under kraftigare ansträngning. Beta-1-selektiva medel påverkar arbetskapaciteten mindre än oselektiva medel, eftersom adrenalins beta-2-stimulerande effekter har betydelse för bl a ämnesomsättningen vid högintensivt och långvarigt arbete.

Behandling med beta-blockerare förknippas av många med en risk för centralnervösa biverkningar. Sömnkvaliteten kan påverkas med mardrömmar hos vissa patienter. I en metaanalys av 15 studier omfattande totalt 35 000 patienter fann Ko och medarbetare emellertid att problem med depression, trötthetssymtom (fatigue) eller störningar av sexuell funktion var mycket ovanliga vid behandling med beta-blockerare jämfört med placebo [8]. Således fann man en icke signifikant och numeriskt liten (6 fall per 1 000 patientår) överrisk att drabbas av depression vid behandling med beta-blockerare. Trötthetssymtom

föranledde utsättning av beta-blockerare hos 4 per 1 000 behandlade patienter (NNT = 225 vid ett års behandling); problemet var vanligare vid behandling med äldre (icke selektiva) beta-blockerare än med nyare alternativ. Sexuell dysfunktion var signifikant ökad vid behandling med beta-blockerare, men rapporterades endast i 5 fall av 1 000 patienter (NNT = 199 vid ett års behandling); endast 2 av 1 000 patienter avslutade behandlingen pga denna biverkan [8]. Diskrepansen mellan den gängse uppfattningen att dessa biverkningar är vanliga med beta-blockerare och den faktiska dokumentationen i placebokontrollerade studier illustrerar svårigheten att fastställa orsakssamband mellan ett symptom och en samtidigt given läkemedelsbehandling.

Alfa-1-receptorblockerare (alfa-blockerare)

Den alfa-blockerare som används vid behandling av hypertoni (doxazosin) är selektiv för alfa-1-receptorer, som förmedlar noradrenalins kärlsammandragande effekt. Blodtrycket sänks således genom minskat kärlmotstånd. Trots den kärlvidgande effekten förorsakas relativt sällan någon betydande reflexutlöst hjärtstimulering. Den kärlvidgande effekten är associerad med positiva effekter på metabola parametrar, såsom insulinkänslighet och blodfettnivåer, men betydelsen av dessa effekter är diskutabel (se Kapitel 12). Behandling med alfa-1-blockerare kan, särskilt initialt, förorsaka ortostatiska symptom (blodtrycksfall i stående, med yrsel) och även andra biverkningar. Användningen i Sverige är mycket begränsad (se avsnitt om försäljning av läkemedel). Dokumentationen avseende skyddseffekter mot hypertoniens hjärt-kärlkomplikationer är sämre än för övriga alternativ; ALLHAT-studiens resultat diskuteras i Kapitel 10. Alfa-1-blockad minskar besvären vid prostataförstoring, vilket kan beaktas vid läkemedelsval för manliga hypertoni-patienter med sådana besvär.

Kalciumantagonister (CCB)

Kalciumantagonisterna introducerades senare än diuretika och beta-blockerare för behandling av hypertoni. De används även för behandling av hjärtsjukdomar (verapamil introducerades redan på 1960-talet för behandling av angina pectoris). Skyddseffekter mot hjärt-kärlkompli-

kationer vid hypertoni har numera dokumenterats, men några fördelar avseende hälsoeffekter har inte kunnat påvisas vid jämförelse med de äldre alternativen för behandling av högt blodtryck (se Kapitel 10 och metaanalyser som refereras). I Sverige finns för närvarande åtta olika kalciumantagonister registrerade. De har något olika verkningsprofil, framför allt i fråga om selektivitet för verkan på blodkärl jämfört med hjärtat, och olika farmakokinetik (dvs medlens omsättning i kroppen).

Verkningsmekanismer

Dessa medel motverkar inflödet av kalcium över cellmembranen i blodkärlets glatta muskelceller via speciella kalciumkanaler (så kallade L-kanaler), vilket minskar cellernas kontraktilitet. Medlen borde därför egentligen kallas kalciumkanalblockerare (eng. Calcium Channel Blockers; CCB). Flertalet kalciumantagonister (t ex amlodipin, felodipin och nifedipin) tillhör den kemiska gruppen dihydropyridiner (DHP), vilka är högradigt selektiva för kalciumkanalblockad i blodkärlen. Ett par av medlen (verapamil och diltiazem) binder sig till andra komponenter i kalciumkanalen och påverkar därigenom även hjärtats kontraktionskraft och retledningssystem. Dessa medel kan benämnas oselektiva kalciumantagonister (eller icke-DHP CCB) eftersom de påverkar både hjärta och blodkärl (i FASS benämns dessa medel felaktigt ”direkt hjärtselektiva”).

Alla kalciumantagonister sänker blodtrycket främst genom minskning av kärlmotståndet. Vid behandling med en kärlselektiv DHP leder blodtryckssänkningen till en reflexutlöst aktivering av hjärtat (via ökad sympatisk stimulering) som avtar med tiden. Även renininsöndringen kan öka pga aktivering av sympatiska njurnerver. Effekter av reflexogen sympatikusaktivering kan motverkas med beta-blockad. Verapamil och diltiazem, som även påverkar hjärtats kalciumkanaler, sänker hjärtfrekvensen i varierande utsträckning. Kalciumantagonisternas effekter på blodtryck och hjärta är (till skillnad från t ex beta-blockerarnas effekt) direkt beroende av blodkoncentrationen, varför lång effektduration eftersträvas genom att ge medel med långsam eliminering från blodet eller långverkande beredningsformer av medlen. Detta är viktigt för att möjliggöra dosering en gång dagligen med bibehållen effekt under hela dygnet.

Kalciumantagonisterna används även för behandling av kranskärslssjukdom, eftersom de lindrar symtomen vid angina pectoris genom att minska kranskärlens tendens att dra ihop sig. Verapamil och diltiazem kan även motverka angina pectoris genom att minska hjärtats frekvens och därmed energiförbrukning (i likhet med beta-blockerare). Verapamil har visat viss sekundärpreventiv effekt efter hjärtinfarkt (dock mindre god än den som erhålls med beta-blockad), medan övriga kalciumantagonister inte har sådan dokumentation. Man har försökt att utveckla hjärtsvikt som en indikation för behandling med kärlselektiva kalciumantagonister, men detta har ej varit lyckosamt. Framför allt de oselektiva medlen, men även DHP, kan öka risken för, eller förvärra, hjärtsvikt.

Biverkningar

Ankelsvullnad, ansiktsrodnad, huvudvärk, yrsel, eventuellt hjärtklappning (det senare för kärlselektiva medel) är vanliga vid insättande av kalciumantagonister. Dessa biverkningar beror på den kärlvidgande effekten av medlen. Ankelsvullnaden beror på vidgning av prekapillära blodkärl och ökat tryck (med ökat vätskeutträde) i kapillärerna och är alltså inte något tecken på hjärtsvikt. Effekten är dosberoende och kan inte motverkas med diuretikabehandling. Biverkningar som beror på den kärlvidgande effekten minskar ofta med tiden och blir mindre problematiska om behandlingen sätts in med successivt ökande doser. De föranleder dock inte sällan behandlingsavbrott (se Kapitel 8).

De oselektiva medlen, verapamil och diltiazem, kan även ge upphov till rytmrubbningar med för långsam hjärtrytm (särskilt vid kombination med beta-blockerare, som också påverkar hjärtats retledningssystem). Den ökade risken för hjärtsvikt vid försämrad hjärtfunktion har redan nämnts. Verapamil kan även orsaka förstoppning.

Medel som påverkar renin–angiotensin–aldosteronsystemet

Dessa läkemedel motverkar effekter av den potenta kärlsammandragande substansen angiotensin (Ang) II, som bildas under inverkan av enzymet angiotensin-converting enzyme (ACE). Ang II:s effekter kan motverkas genom hämning av ACE och därmed bildningen av Ang II

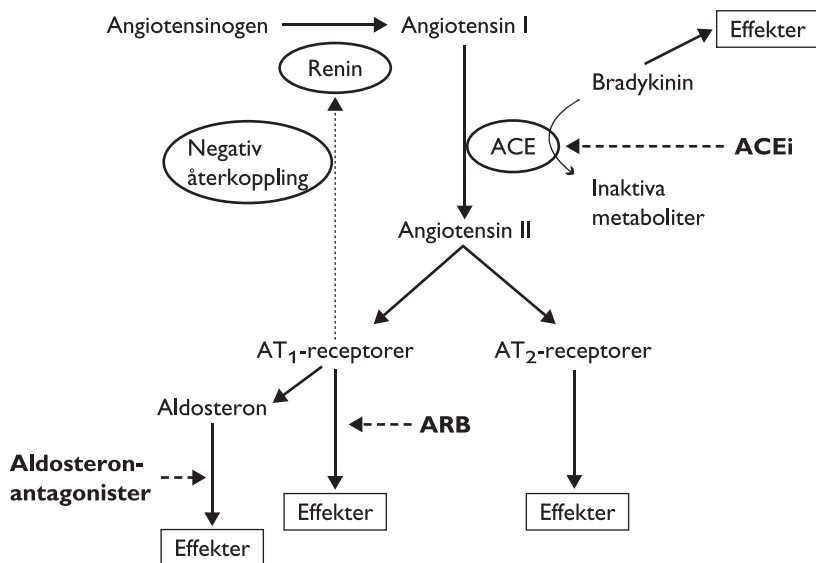
(ACE-hämmare), eller genom blockad av receptorer som aktiveras av Ang II (angiotensin-receptorblockerare, ARB). Även aldosteron (se kaliumsparande diuretika) har relevans för detta blodtrycksreglerande system, eftersom Ang II stimulerar dess frisättning. ACE-hämmare och ARB verkar således båda genom att minska Ang II-effekter, men skiljer sig något när det gäller biverkningar. De har jämförts med andra typer av blodtryckssänkande medel, men inte med varandra, i stora studier av sjuklighet och död vid behandling av högt blodtryck. Kostnaderna för äldre ACE-hämmare har sjunkit genom generisk konkurrens. Förskrivningen av ARB ökar påtagligt (se avsnittet om försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel), varför det ur hälsoekonomisk synpunkt är viktigt att skärsåda i vilka fall det är motiverat att använda dyra ARB i stället för numera relativt billiga ACE-hämmare.

Fysiologi och patofysiologi

Renin–angiotensin–aldosteronsystemet (RAAS) är viktigt för regleringen av salt–vattenbalansen i kroppen och bidrar till blodtrycksregleringen på flera sätt. Teleologiskt har systemet framför allt utvecklats för att skydda organismen mot lågt blodtryck pga minskad blodvolym (blodförluster, saltförluster). RAAS och läkemedel som påverkar detta illustreras schematiskt i Figur 7.1. För mer detaljerad information om RAAS än den som ges här, se t ex ”Hypertension Primer” från American Heart Association [2].

Renin insöndras från så kallade juxtaglomerulära celler i njuren och är den faktor som främst styr RAAS:s aktivitet. Renin katalyserar bildningen av angiotensin I (Ang I) från angiotensinogen, som bildas främst i levern men även i andra organ (t ex det centrala nervsystemet och fettväv). Tre viktiga mekanismer styr insöndringen av renin:

- baroreceptormekanismen (som aktiveras när det juxtaglomerulära trycket sjunker)
- saltmekanismen (som känner av salthalten i njurens distala tubuli)



Figur 7.1 Schematisk framställning av RAAS och angreppspunkter för läkemedlen. ACEi = ACE-hämmare; ARB = angiotensin (AT₁)-receptorblockerare.

- sympatiska stressnervers aktivitet i njuren (via stimulering av beta-1-receptorer).

Ang I omvandlas till det aktiva hormonet Ang II genom inverkan av ACE, men kan även bildas via andra enzymer. ACE-hämmare ger därmed inte fullständig blockad av Ang II-bildningen. Behandling med ACE-hämmare eller ARB leder till höga Ang I-halter pga minskad "feed back"-hämning av bildningen av Ang I. Eftersom ACE-hämmare är kompetitiva hämmare av ACE behövs höga doser för en fullgod hämning av Ang II-bildningen när Ang I-halterna är mycket höga. Detta är framför allt aktuellt vid behandling av hjärtsvikt men kan även ha betydelse vid behandling av högt blodtryck i vissa fall.

ACE är främst lokaliserat till blodkärlens endotel (åderhinna), särskilt i lungkretsloppet. Det har diskuterats om så kallat vävnads-ACE (ACE som inte är associerat med endotelet) är betydelsefullt, men man har inte

kunnat visa att skillnader i vävnadsdistribution mellan olika ACE-hämmare har klinisk betydelse. De olika medlen har olika affinitet (benägenhet att binda) till ACE-enzymet och olika farmakokinetik.

Enzymet ACE påverkar inte enbart bioaktiveringen av Ang I till Ang II, utan även nedbrytningen av bradykinin och andra så kallade tachykininer, vilka har kardiovaskulära och proinflammatoriska effekter. Bradykinin vidgar blodkärl och ökar deras genomsläpplighet för substanser i blodet; frisättning av kväveoxid och prostaglandiner har betydelse för bradykinins effekter på hjärt-kärlsystemet och njurarna (bradykinin ökar utsöndringen av salt och vatten). Bradykinin har således vissa positiva effekter på hjärt-kärlsystemet [6], men förknippas även med biverkningar av behandling med ACE-hämmare; ansamling av bradykinin anses förklara den speciella torrhosta som behandling med ACE-hämmare ibland medför.

Ang I kan, liksom bradykinin, även spjälkas av enzymet neutralt endopeptidas (NEP). I detta fall bildas inte Ang II utan den snarlika peptiden angiotensin (1–7), som är en endogen hämmare av Ang II:s effekter. ACE-hämmare kan således motverka Ang II-effekter både genom minskad bildning av Ang II och genom ökad bildning av angiotensin (1–7). Betydelsen av denna mekanism för ACE-hämmares effekter är inte klarlagd. Läkemedel som hämmar både ACE och NEP (omapatrilat) har utvecklats men inte kommit till klinisk användning. Sådan kombinerad enzymhämmning medför ytterligare förstärkning av bradykinineffekter jämfört med ACE-hämning enbart.

Ang II:s effekter förmedlas via bindning till specifika receptorer, av vilka AT1-receptorn synes förmedla de flesta kardiovaskulära effekterna av Ang II. AT1- och AT2-receptorer förmedlar motsatta effekter i vissa avseenden och de kan också påverka varandras bildning (för detaljerad information, se t e x [2,16]. Stimulering av AT1-receptorer leder till kärlsammandragning i olika organ (inklusive njuren), ökad frisättning av aldosteron (från binjurebarken) och antidiuretiskt hormon (från hypofysen), ökad återabsorption av natrium i njurtubuli, samt ökad törst och ökad vätskeabsorption i tarmen. Dessutom kan AT1-stimulering öka det sympatiska nervsystemets aktivitet. Dessa korttidseffekter av Ang II är

av betydelse för homeostasen när organismen behöver skyddas mot vätskeförluster och minskad blodvolym, men bidrar på lång sikt till förhöjt blodtryck om volymshomeostasen är normal. Långtidseffekter av AT1-receptorstimulering inkluderar effekter på celltillväxt, vilket anses kunna bidra till effekterna av ACE-hämmare och ARB på hjärthypertrofi vid behandling av hypertoni. Effekter av AT1-stimulering på inflammatoriska mekanismer och vissa kemiska reaktioner (oxidativ stress) kan ha betydelse för utvecklingen av ateroskleros.

AT2-receptorernas betydelse har varit svårare att klarlägga, men de förefaller ha en roll i den normala fosterutvecklingen, vid sidan av AT1-receptorerna. AT2-stimulering leder till kärlvidgning (kväveoxidfrisättning medierad av bradykinin) och ökad utsöndring av salt i njuren, dvs effekter som är motsatta de som ses vid AT1-stimulering. AT2-stimulering har i olika experimentella modeller även visats kunna hämma celltillväxt och proliferation och ge upphov till andra effekter som skulle kunna vara gynnsamma ur aterosklerossynpunkt [16]. Den kliniska betydelsen av variationer i AT2-receptorstimulering är emellertid ej klarlagd.

RAAS är således ett komplext system med betydelse för volymhomeostas och blodtrycksreglering, som sannolikt även kan bidra till utvecklingen av ateroskleros. Dess aktivitet bestäms av ett flertal faktorer och det finns återkopplingsmekanismer som reglerar dess aktivitet och funktion i flera avseenden (frisättning av renin, bildning av angiotensinogen och uttryck av receptoraktivitet). Det är en grov förenkling att tro att hämning av Ang II ger alla goda effekterna av läkemedel som används för att hämma RAAS, medan ökad ansamling av bradykinin endast skulle ge negativa effekter, dvs biverkningar, i samband med ACE-hämning.

ACE-hämmare

Av ett stort antal ACE-hämmare som förekommer internationellt finns för närvarande åtta läkemedel på den svenska marknaden. ACE-hämmare introducerades under 1980-talet och har fått utbredd användning pga god blodtryckssänkande effekt med få biverkningar, samt teoretiskt attraktiva egenskaper genom blockaden av RAAS. Den kliniska doku-

mentationen avseende skydd mot hjärt-kärlkomplikationer vid behandling av hypertoni är numera god (se Kapitel 10). Medlen har även god dokumentation avseende hälsoeffekter vid behandling av hjärtsvikt och aterosklerotisk sjukdom.

Verkningsmekanismer

ACE-hämmare motverkar bildningen av Ang II, som är kärlsammandragande och bl a ökar insöndringen av det saltsparande hormonet aldosteron. Ang II kan också påverka andra mekanismer av betydelse i samband med hjärt-kärlsjukdom (se ovan). Ansamlingen av bradykinin kan medföra både positiva och negativa effekter (se ovan). ACE-hämmare sänker blodtrycket genom kärlvidgning, som kan vara en kombinerad effekt av minskningen av Ang II och ökade halter av bradykinin. Den kärlvidgande effekten av ACE-hämmare åtföljs inte av ökad hjärtfrekvens (till skillnad från de flesta andra kärlvidgare). Minskad hämning via feed-back under behandling med ACE-hämmare leder till högre halter av renin och Ang I, vilket medför behov av högre ACE-hämmare-dosering i situationer med aktiverat RAAS; detta är emellertid sällan fallet vid behandling av hypertoni.

Biverkningar

Torrhosta är den vanligaste och mest besvärande biverkningen vid behandling med ACE-hämmare. Den är dos-relaterad och orsakas sannolikt av ansamlingen av bradykinin och andra inflammatoriska peptider som ökar hostreflexens känslighet. Hostan är alltså en direkt konsekvens av ACE-hämningen. Torrhostan förekommer hos 10–20 procent av patienter behandlade med ACE-hämmare, men är inte så besvärande att den leder till utsättning av behandlingen hos mer än några få procent av patienterna. Hostan går tillbaka inom 1–2 veckor efter utsättning. Kvinnor förefaller vara mer benägna att få hosta vid behandling med ACE-hämmare än män [15]. En allvarligare men sällsynt (frekvens 1–2 promille) biverkan är angioödem, som också förefaller vara relaterad till bradykininansamlingen. Vid ACE-hämmarintolerans (hosta eller angioödem) kan ARB användas i stället, men enstaka patienter kan få angioödem även under ARB-behandling.

Symtomgivande blodtryckssänkning med yrsel förekommer, speciellt hos patienter med ett aktiverat RAAS-system. ACE-hämmare kan ge upphov till hyperkalemi, särskilt vid samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel och/eller vid nedsatt njurfunktion.

ACE-hämmare kan hos vissa patienter, främst de som har njurartärstenos, skada njurarna, medan de å andra sidan skyddar mot (eller fördröjer) utveckling av njurpåverkan (nefropati) vid t ex diabetes. Njureffekterna av ACE-hämmare är således komplicerade. Serumkreatinin bör kontrolleras före och efter (helst inom 1–2 veckor) insättning av ACE-hämmare. Njurartärstenos beroende på fibromuskulär dysplasi är hos yngre vanligast hos kvinnor [15], medan aterosklerotisk förträngning är den vanligaste orsaken till njurartärstenos hos äldre. Misstankar om eventuell förekomst av njurartärstenos bör leda till ökad uppmärksamhet på njurfunktionen vid inledning av en behandling med ACE-hämmare och ARB.

ACE-hämmare ska ej ges i samband med graviditet eftersom fosterskadande effekter kan uppstå under den andra eller tredje trimestern. Fertilitet är ej kontraindikation för ACE-hämmarbehandling av kvinnor, men läkemedlet ska sättas ut när graviditet diagnostiserats.

Angiotensin-receptorblockerare (ARB)

ARB introducerades under 1990-talet som alternativ till ACE-hämmare. I Sverige finns för närvarande sex olika ARB, vilka huvudsakligen används på indikationen högt blodtryck. ARB anses främst ha biverkningsfördelar jämfört med ACE-hämmare. Studier av ARB:s långtidseffekter på sjuklighet vid hypertoni finns, men direkta jämförelser med ACE-hämmare saknas; den eventuella betydelsen av ovannämnda skillnader mellan de närbesläktade läkemedelsgrupperna är således inte klarlagd.

Verkningsmekanismer

Som framgått ovan verkar ARB genom att blockera Ang II:s AT1-receptorer, utan att påverka ACE. Följdeckter på RAAS och spekulationer kring fördelar med ökad ansamling av Ang II (genom AT2-receptorsti-

mulering) har beskrivits ovan. Liksom för ACE-hämmare är sannolikt den viktigaste blodtryckssänkande mekanismen för ARB att motverka Ang II:s kärlsammandragande effekter, men också andra mekanismer som påverkar risken att utveckla hjärt-kärlkomplikationer är aktuella. Effekterna av ACE-hämmare och ARB på njurarna förefaller likartade.

Biverkningar

ARB har en god biverkningsprofil om man beaktar de försiktighetsmått som gäller för ACE-hämmare. Även ARB kan förorsaka symtomgivande blodtryckssänkning med yrsel, speciellt hos patienter med ett aktiverat RAAS-system. I och med att effekterna på njurarna tycks vara desamma för ARB och ACE-hämmare bör serumkreatinin kontrolleras även efter insättning av ARB, (se ACE-hämmare – biverkningar). Hyperkalemi och leverpåverkan förekommer. Angioödem har rapporterats även i samband med ARB-behandling men frekvensen förefaller vara lägre än vid behandling med ACE-hämmare. ARB förorsakar inte torrhosta.

ARB ska, i likhet med ACE-hämmare, inte ges i samband med graviditet.

Kombinationer av olika blodtryckssänkande läkemedel

Det är vanligt att ge två eller flera läkemedel vid behandling av hypertoni. Genom att kombinera medel som verkar på olika blodtrycksreglerande mekanismer kan man ofta minska doserna av de individuella medlen. Låg dos av två medel ger ofta bättre blodtryckssänkande effekt och mindre biverkningar än höga doser av vardera medel givet ensamt [9].

Diuretika kombineras med fördel med de flesta andra medel – att öka saltutsöndringen är ofta fördelaktigt vid behandling av högt blodtryck (särskilt vid samtidig diabetes, enär en viss saltretention då ofta föreligger), och en basbehandling med tiaziddiuretika i låg dos ökar effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel. Det saknas emellertid studier

som jämför hälsoeffekterna av olika tilläggsbehandlingar ovanpå en basbehandling med tiaziddiuretika.

Beta-blockerare kombineras endera med diuretika eller ett kärlvidgande medel (vanligen en kärlsektiv kalciumantagonist), eller med båda. Tilllägg av kärlvidgande medel till beta-blockad är logisk, enär man förbättrar blodflödet till olika organ (som minskar när hjärtminutvolymen minskar pga beta-blockaden), och det kärlvidgande medlets reflexutlösta hjärtstimulering minskar vid blockad av beta-receptorerna i hjärtat. Blodtrycket sänks då ofta effektivt genom en kombinerad minskning av hjärtminutvolym och kärlmotstånd. Kombination av beta-blockerare och ACE-hämmare kan förefalla mindre logisk eftersom beta-blockerare minskar renininsöndringen, men denna kombination fungerar också bra.

ACE-hämmare eller ARB kombineras med fördel med diuretika, eftersom diuretika har en tendens att stimulera RAAS. Tilllägg av en kalciumantagonist till ACE-hämmare eller ARB (och diuretikum) kan ge en mycket effektiv blodtryckssänkning i svårbehandlade fall. Inom hjärtsviktsbehandlingen kan ACE-hämmare och ARB kombineras för att få en fullständigare blockad när patienten har ett kraftigt aktiverat RAAS, men detta är inte aktuellt vid behandling av högt blodtryck.

Kalciumantagonister kan kombineras med diuretika och/eller ACE-hämmare eller ARB. De kärlsektiva kalciumantagonisterna kombineras med fördel med beta-blockerare, av ovan angivna skäl. Kalciumantagonister med hjärteffekter (verapamil och diltiazem) kan i kombination med beta-blockerare ge upphov till allvarliga hjärtrytmrubbningar, varför denna kombination bör undvikas.

Kombinationsbehandling kan genomföras genom individuell dosering av vardera läkemedlet eller med en fast kombination, dvs en tablett innehållande två läkemedel. Det senare alternativet kan öka ordinationsföljksamheten genom förenklade medicineringsrutiner, men medför nackdelen att doseringarna av de två medlen inte kan individualiseras. Fasta kombinationer av tiaziddiuretikum i låg dos och annat blodtryckssänkande läkemedel används allt mer, eftersom diuretikadosen inte behöver

individualiseras och kombinationstabletten ofta – men inte alltid – är billigare än separat givna läkemedel.

Jämförelser av olika blodtryckssänkande läkemedels effekter

Blodtryckssänkande läkemedels effekter på sjuklighet och dödlighet har visats i studier som jämför behandlingsregimer baserade på olika läkemedel samt tillägg av kompletterande läkemedel vid otillfredsställande effekt på blodtrycket. Ofta finns varierande insatser avseende livsstilsförändringar också med i bakgrunden. Blodtryckssänkande effekter av enskilda läkemedel bör därför i första hand visas genom jämförelser med effekter av placebobehandling i studier med kort duration, eftersom riskerna förknippade med kortare tids placebobehandling är mycket små. Sådana studier utgör underlag för registrering och marknadsföring av läkemedlen, men det är av flera skäl svårt att göra exakta jämförelser av medlens effektivitet.

Faktorer som komplicerar bedömningen avseende blodtryckssänkande effekter av olika individuella läkemedel är bland andra:

1. Variationer i metoder som används för insamling av data (t ex mätprocedurer, kroppslägen, vilobetingelser före mätningen, tider mellan dosintag och mätning, behandlingens varaktighet innan effekten utvärderas, varierande definitioner av "responders" m m).
2. Variationer i patientmaterialen (t ex nyupptäckt eller tidigare behandlad hypertoni, ålder, könsfördelning) och tidpunkt då tidigare behandling, som kan ha kvardröjande effekter av betydelse för effekten av det nya läkemedlet, satts ut.
3. Den blodtryckssänkande effekten kan skilja sig mellan olika subgrupper av patienter (samtidiga andra sjukdomar, riskfaktorer och behandlingar, åldrar, etnicitet m m).

4. Svårigheter att få tillgång till en komplett databas avseende studier som jämför olika läkemedels effekter ("publiceringsbias" innebär att studier med önskade resultat har större chans att bli publicerade och marknadsförda än studier som inte givit förväntat/önskat resultat).

Det är således svårt att få ett samlat grepp över alla studier som jämför blodtryckssänkande effekter av olika läkemedel och den uppenbara risken för "publiceringsbias" avseende mindre studier gör att en systematisk sammanställning sannolikt inte skulle vara representativ. En förutsättning för en rättvisande värdering är tillgång till alla studier och inte bara de som marknadsförs av läkemedelstillverkare som argument för den egna produkten. I denna översikt har inte gjorts någon systematisk sammanställning avseende blodtryckssänkande effekter, den är begränsad till några exempel på större studier och hänvisningar till publicerade sammanställningar.

VA-studien [10] och HANE-studien [12] jämförde effektiviteten av olika läkemedelsalternativ i monoterapi avseende blodtryckssänkning och risker för besvärande biverkningar (se Kapitel 8). De var båda dubbelblinda och de hade likartade kriterier, i form av uppnådda målblodtryck, för framgångsrik blodtryckssänkning med de olika läkemedlen. Båda studierna hade cirka 200 patienter i varje behandlingsarm och de sträckte sig över cirka ett år. VA-studien (Tabell 7.1) inkluderade dessutom en grupp som behandlades med placebo. Detta är av speciellt intresse, eftersom placebogruppen uppnådde målblodtrycket ungefär hälften så ofta som de aktivt behandlade grupperna (25 procent, att jämföra med cirka 50 procent av de aktivt behandlade fallen).

I VA-studien var måluppfyllelsen avseende blodtryckssänkning bäst med den icke kärlelektiva kalciumantagonisten diltiazem i hela materialet (Tabell 7.1). I olika subgrupper skilde sig dock resultaten; hos vita män var kaptopril mer effektiv under 60 års ålder och atenolol mer effektivt hos äldre, medan diltiazem var mer effektivt hos svarta män oavsett ålder. I HANE-studien (Tabell 7.2) var den initiala måluppfyllelsen bäst med beta-blockeraren atenolol, medan de fyra jämförda läkemedlen inte uppvisade några skillnader efter ytterligare 40 veckors behandling, dvs efter 48 veckor. På biverkningssidan fanns tydligare

Tabell 7.1 Andel som uppnådde målblodtryck, respektive fick biverkningar ledande till behandlingsavbrott i den dubbelblinda Veterans Affairs (VA) Cooperative studien [10]. Målblodtrycket var <90 mm Hg efter dostitrering och <95 mm Hg diastoliskt vid studiens slut (1 år). Kalciumantagonisten i VA-studien (diltiazem) är oselektiv; alfa-blockeraren har kärlvidgande effekt. Ungefär hälften av patienterna var vita och hälften svarta. Alla var män.

Behandling	Antal patienter	Andel som uppnådde målblodtryck %	Andel som avbröt pga biverkningar (under 1 år) %
Placebo	183	25	6
Hydroklortiazid	186	46	1
Beta-blockerare (atenolol)	173	51	2
ACE-hämmare (kaptopril)	181	42	5
Kalciumantagonist (diltiazem)	182	59	7
Alfa-blockerare (prazosin)	183	42	14

skillnader (se Kapitel 8). Enligt dessa två studier förefaller ingen betydelsefull skillnad beträffande blodtryckssänkning finnas mellan de olika läkemedelstyperna när preparaten ges i monoterapi.

I marknadsföringen av olika snarlika läkemedel argumenteras ibland om bättre blodtryckssänkande effekter än med alternativen. Enskilda studier kan visa sådana skillnader, men sammanställningar av publicerad litteratur kan visa annat resultat: Som exempel kan tas ARB, där vissa medel marknadsförs som effektivare blodtryckssänkare än andra. Högre affinitet till angiotensins AT1-receptor kan medföra en tydligare dosrespons och en längre effektduration för vissa ARB jämfört med andra [7], men en metaanalys av 43 publicerade randomiserade studier (drygt 11 000 behandlade patienter) som jämfört olika ARB påvisade emellertid inga tydliga skillnader mellan medlen [5]. Andelen "responders" med ARB i monoterapi var cirka 50 procent (48–55 procent), vilket kunde

Tabell 7.2 Blodtryckssänkande effekt (andel med målblodtrycket <90 mm Hg diastoliskt) och andel patienter med biverkningar ledande till behandlingsavbrott i den dubbelblinda HANE-studien [12]. Kalciumantagonisten i HANE (nitrendipin) är kärlselektiv. Andelen som uppnådde målblodtryck anges både efter titreringsfasen och efter 40 veckors underhållsbehandling med den slutliga dosen (inom parentes). Patienterna var vita män och kvinnor. Kvinnor uppnådde behandlingsmålet oftare än män (55,0 vs 47,7 procent "responders").

Behandling	Antal patienter	Andel som uppnådde målblodtryck %	Andel som avbröt pga biverkningar initialt (efter 48 veckor) %
Hydroklortiazid	215	45 (35)	4
Beta-blockerare (atenolol)	215	64 (48)	5
ACE-hämmare (enalapril)	220	50 (43)	6
Kalciumantagonist (nitrendipin)	218	45 (33)	13

höjas några få procent genom dostitrering (till 53–63 procent), medan tillägg av hydroklortiazid ökade andelen responders till 56–70 procent. Blodtryckssänkningen, var i genomsnitt 16,1/9,9 mm Hg med ARB i monoterapi, och ökade till 20,6/13,6 mm Hg vid tillägg av tiaziddiuretikum. Således förefaller tillägg av lågdos-tiazid vara en tilltalande åtgärd i jämförelse med upptitrering av ARB-dosen när effekten är otillräcklig. Skillnaderna mellan olika ARB förefaller inte vara så stora att någon kan rekommenderas framför den andra med hänvisning till en tydligt bättre blodtryckssänkande effekt.

I en nyligen publicerad metaanalys av 354 placebokontrollerade studier av blodtryckssänkande effekter och biverkningar av de fem dominerande läkemedelsgrupperna (tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare) fann Law och medarbetare ingen betydelsefull skillnad mellan de olika läkemedelstypernas effektivitet [9]. Vid normal dosering var den placebojusterade blodtryckssänkningen 9,1/5,5 mm Hg i hela materialet. Läkemedelsgruppen med den brantaste

dos–responskurvan för blodtryckssänkning (systoliskt och diastoliskt) var kalciumantagonisterna, medan tiaziddiuretika, beta-blockerare och ACE-hämmare hade de flackaste dos–responskurvorna avseende blodtryckssänkning (beträffande biverkningar, se nedan). Law och medarbetare argumenterar för principen att hellre kombinera två eller tre läkemedel i halv dos än att pressa doseringen av ett läkemedel.

Som exempel på metodologiska problem med blodtrycksmätning och utvärdering av blodtryckssänkningens betydelse kan nämnas HOPE-studien (Kapitel 10). I genomsnitt sänktes blodtrycket med ramipril jämfört med placebo endast med $3/2$ mm Hg i hela materialet vid studiens slut. Eftersom en stor del av patienterna var normotensiva i studien hade det emellertid varit av större intresse att få rapporterat hur blodtrycksskillnaderna var bland patienter med hypertoni. Diabetikerna ($1/3$ av patienterna i HOPE) tilläts ha samma gränsvärdestryck som icke-diabetiker. Dessutom gavs ramipril i dosen 10 mg till natten, varför den största blodtryckssänkningen torde ha uppträtt under natten. I en substudie med 24-timmarsmätningar av blodtrycket kunde man de facto återfinna en skillnad om cirka $10/4$ mm Hg i genomsnitt över 24 timmar mellan ramipril- och placebogrupperna, vilken ej återfanns vid mätningar av blodtrycket på mottagningen [14]. Under natten var blodtryckssänkningen med ramipril jämfört med placebo hela $17/8$ mm Hg [14]. Således är det svårt att värdera betydelsen av den blodtryckssänkande effekten av ramipril hos patienter med hypertoni i HOPE-studien.

I de stora studierna jämförs behandlingsstrategier baserade på olika basläkemedel, med tillägg av andra läkemedel enligt strukturerade schemata som varierar mellan studierna. I tabellverket till Kapitel 10 anges vilka blodtryckssänkningar som erhållits i dessa studier. De nyare läkemedlen har i morbiditetsstudierna – av etiska skäl – ej jämförts med placebo, varför det för dessa medel är ännu svårare att avgöra den blodtryckssänkande effekten av behandlingsregimens basläkemedel.

För att jämföra alla läkemedelsalternativ mot en och samma referensbehandling har Psaty och medarbetare nyligen använt en så kallad ”network metaanalysis” metod, vars resultat är av intresse i detta sammanhang [13]. Med denna metodik görs även indirekta jämförelser mel-

lan olika basläkemedel i de behandlingsstrategier som varit föremål för stora studier, medan den vanliga metoden för metaanalys kräver direkt jämförande studier. I rapporten har man (förutom hälsoeffekterna) skattat de olika basläkemedlens effekter på blodtryck jämfört med placebo (där placebogrupper således inte behövde vara med i alla studier) [13]. De läkemedel som analyserades var lågdos- (12,5–25 mg/dag) diuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB, beta-blockerare och alfa-blockerare. Analysen visade att lågdos-diuretika sänkte blodtrycket med i genomsnitt 13,2/4,9 mm Hg och att det systoliska blodtrycket sänktes ett par mm Hg mer med lågdos-diuretika än med alla jämförda alternativ, medan den diastoliska blodtryckssänkningen var likartad med de olika läkemedlen. Tiaziddiuretika i låg dos tycks alltså ha gett en minst lika god blodtryckssänkning som alternativen i de stora kliniska studier som ligger till grund för bedömning av nyttan med blodtryckssänkande behandling [13].

Beträffande könsperspektivet finns inga data som talar för att läkemedelsval ska vara väsentligt annorlunda för kvinnor jämfört med män [3], men eventuella fördelar med tiaziddiuretika avseende osteoporos och restriktioner avseende behandling av fertila kvinnor med ACE-hämmare och ARB bör beaktas. Ingen av de aktuella läkemedelsgrupperna är dock dokumenterat säker för fostret under graviditetens första trimester [3].

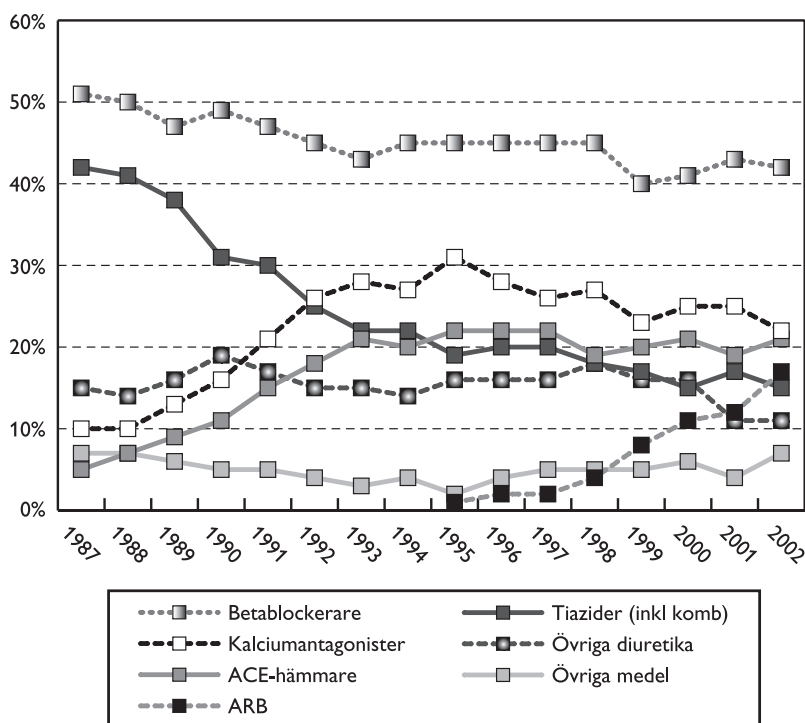
En sammanvägd bedömning är att monoterapi med olika blodtryckssänkande läkemedel sänker blodtrycket ungefär 10/5 mm Hg jämfört med placebo. Några väsentliga skillnader i blodtryckssänkande effekt mellan de olika läkemedelsgrupperna ses ej. Gamla tiaziddiuretika står sig väl i jämförelse med nyare alternativ vad avser blodtryckssänkning; tiaziderna bör användas i låg dos. Om större blodtryckssänkning eftersträvas är kombinationsbehandling att föredra framför upptitrering av dosen av ett enskilt läkemedel. Det är ur detta perspektiv beklagligt att alla studier hittills jämfört monoterapi med olika nya och äldre läkemedel som ”basläkemedel”, medan den mycket relevanta situationen att man ska välja bästa tilläggsmedel till en basbehandling med diuretikum inte varit föremål för någon större studie.

Försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel i Sverige

De aktuella medlen inom de viktigaste preparatgrupperna och deras försäljning i Sverige 2002 framgår av Tabell 7.3 och förändringar i förskrivningsmönstret under den senaste 15-års perioden illustreras i Figurerna 7.2 och 7.3. Uppgifterna grundar sig på försäljningsstatistik och inventeringar av förskrivningsdiagnoser i Diagnos–Receptundersökningen, där förskrivaren anger förskrivningsorsak. Måttenheterna i Tabell 7.3 är kronor i apotekens utförsäljningspris (AUP) och DDD/1 000 invånare och dag (DDD/TID). DDD (definierad daglig dos) är den förmodade genomsnittliga dygnsdosen för läkemedlet, enligt internationella överenskommelser, vid huvudindikationen. Diagnos–Receptundersökningen är baserad på ett begränsat urval av läkare och således behäftad med viss osäkerhet. Försäljningssiffrorna och trenderna speglar den egentliga *förskrivningen* vid hypertoni med viss osäkerhet och utgör en skattning – inte en exakt återgivning – av verkligheten.

Totalt såldes de aktuella läkemedlen i en mängd motsvarande 155 DDD/TID för behandling av högt blodtryck under 2002; motsvarande siffra 1992 var 70 DDD/TID (Tabell 7.3). Förskrivningen av läkemedel mot högt blodtryck har alltså mer än dubblats under dessa tio år. Den genomsnittlige patienten fick 1,5 läkemedel år 2002, vilket betyder att kombinationsbehandling är vanlig men inte dominerande i dagens behandling av hypertoni. Det genomsnittliga antalet läkemedel per patient är ungefär likartat 1992 och 2002, vilket innebär att fler patienter nu behandlas, medan varje patient får likartad intensivitet i behandlingen. På basen av dessa siffror kan man uppskatta att cirka 10 procent av den svenska befolkningen behandlas med läkemedel mot högt blodtryck (se även Kapitel 3 och 14).

Förändringarna i förskrivningsmönster under den senaste 15-årsperioden illustreras i Figur 7.2. Av särskilt intresse är att granska förändringarna i förskrivningsmönster före och efter den förra SBU-rapporten om ”Måttligt förhöjt blodtryck”, presenterad 1994 [1]. Figuren visar att andelen patienter som behandlades med en beta-blockerare långsamt minskade fram till 1993 men sedan stabiliserats på nivån drygt 40 procent. Andelen som behandlades med tiaziddiuretika minskade snabbt



Figur 7.2 Förskrivningsmönster avseende läkemedel för behandling av högt blodtryck under åren 1987–2002. Andelarna som behandlats med de olika läkemedelstyperna har skattats i Diagnos–Receptundersökningar, vilket innebär en viss osäkerhet pga begränsade statistiska underlag. Trender över tiden torde dock spegla verkliga förändringar i förskrivningsmönstret. Källa: Apoteket AB (sammanställt av Björn Wettermark, Läkemedelsepidemiologiskt Centrum, SLL).

under perioden fram till 1993 (till drygt 20 procent) och har därefter fortsatt att minska, om än något långsammare. År 2002 behandlades endast 15 procent av patienterna med ett tiaziddiuretikum (ensamt eller i fast kombination) och 8 procent med ett loopdiuretikum; den totala andelen hypertonipatienter som behandlades med diuretika, inklusive kaliumsparande läkemedel, var 25 procent år 2002.

Andelen hypertonipatienter som fick en ACE-hämmare ökade snabbt fram till 1993 (till cirka 20 procent), men har därefter legat ganska

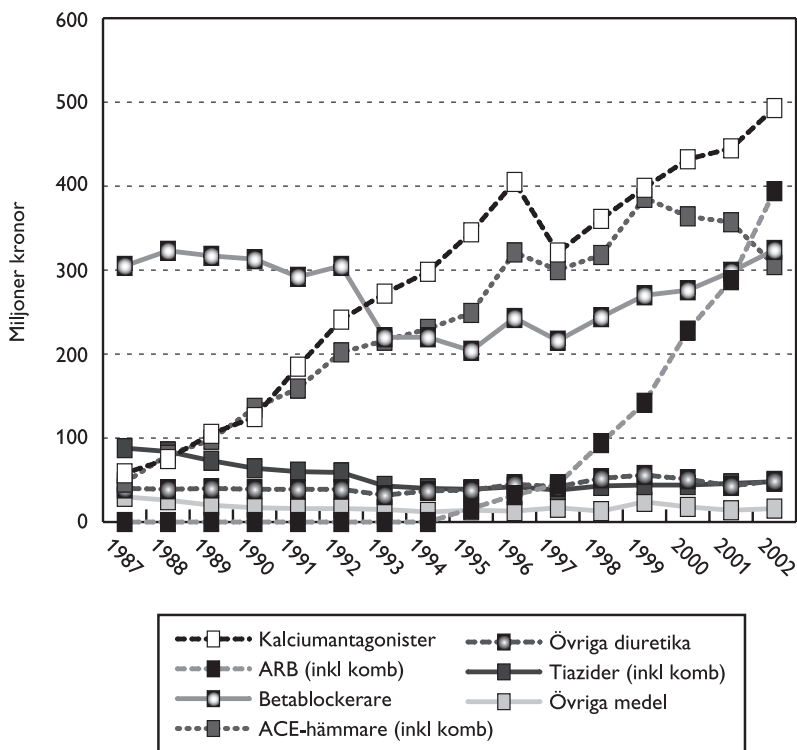
konstant (Figur 7.2). Andelen patienter som behandlats med en kalcium-antagonist ökade också snabbt innan den förra SBU-rapporten och nådde en högsta nivå om 31 procent år 1995, varefter andelen successivt minskat till 22 procent år 2002. Försäljningen av ARB ökar snabbt och andelen patienter med högt blodtryck som behandlas med ARB har ökat från 4 till 17 procent mellan 1998 och 2002. Övriga blodtrycks-sänkande läkemedel (främst alfa-blockerare) har en liten andel av marknaden (Figur 7.2; Tabell 7.3). Enligt Diagnos–Receptundersökningen har andelen patienter som inte behandlas med läkemedel legat omkring 5 procent under hela observationsperioden.

Beträffande könsskillnader avseende läkemedelsförskrivningen finns data från år 2000, som visar att kvinnor – oavsett ålder – i högre utsträckning får diuretika, framför allt ”loop”-diuretika (13 procent mot 9 procent för män), samt att kvinnorna får ACE-hämmare i mindre omfattning (12 procent mot 26 procent för män). Vad avser förskrivningen av övriga läkemedelsgrupper finns inga klara skillnader. Detta förskrivningsmönster innebär sannolikt inte någon nackdel för kvinnorna.

Minskningen av kalciumantagonistandelen och den oförändrade andelen ACE-hämmare står i samklang med slutsatserna i den förra SBU-rapporten, som lyfte fram beta-blockerare och tiaziddiuretika som bäst dokumenterade alternativ. De mest anmärkningsvärda förändringarna i förskrivningsmönstret är den fortsatta minskningen av andelen patienter som behandlas med diuretika, från 37 till 25 procent (endast 15 procent med en tiazid), och den snabba ökningen av andelen som behandlas med ARB. Bakgrunden till den relativt omfattande försäljningen av icke-tiazid diuretika (främst furosemid) vid indikationen hypertoni är oklar, i beaktande av att det saknas dokumentation avseende effekter på sjuklighet och att de är dyrare än tiaziderna; förekomsten av njursjukdom av sådan grad att tiaziddiuretika inte fungerar räcker inte för att förklara användningen av loop-diuretika. Ökningen av ARB-försäljningen föregick publiceringen av studier som dokumenterar effekter av ARB på sjuklighet vid behandling av högt blodtryck och torde helt förklaras av marknadsföring; ökningen tycks dessutom accelerera.

Total läkemedelsanvändning och kostnader

Ovanstående beskrivning av andelarna av olika läkemedelstyper på indikationen hypertoni speglar inte utvecklingen av förskrivningen och kostnaderna för den, eftersom mer än dubbelt så många DDD/TID förskrevs 2002 jämfört med 1992. Figur 7.3 illustrerar kostnaderna över tid för de olika läkemedelstyperna avseende behandling av högt blodtryck. Figuren visar att försäljningen av ACE-hämmare och kalciumantagonister fortsatt att öka efter 1993 samt att kostnaden för ARB ökar mycket snabbt. Störst ekonomiska resurser satsades inom hypertonibehandlingen år 2002 på kalciumantagonister (541 Mkr) och ARB (398 Mkr), medan beta-blockerare och ACE-hämmare står för vardera cirka 300 Mkr och diuretika cirka 100 Mkr, varav tiazider och kombinationer med kaliumsparare cirka 50 Mkr (Tabell 7.3). Denna statistik borde, utifrån de analyser och överväganden som framkommer i föreliggande rapport, ge anledning till reflektion över hur sjukvården prioriterar användningen av tillgängliga resurser för behandling av högt blodtryck.



* Totalförsäljning omräknat för andelen hypertoni från diagnos-receptundersökningen

Figur 7.3 Försäljningen av olika typer av blodtryckssänkande läkemedel i löpande penningvärde under åren 1987–2002. För övriga förklaringar, se Figur 7.2.

Tabell 7.3 De vanligaste blodtryckssänkande läkemedlen och deras försäljning i Sverige 2002.

Läkemedel	Vanligaste handelsnamn	Försäljning i Sverige (2002)		Andel hypertoni (%)
		DDD/TID	Mkr/år (AUP)	
Diuretika		33,8 (+6,1)	97	43
Tiazidderivat	Salures, Esidrex	9,3	30	85
Furosemid	Lasix m fl	13,7	37	25
Kaliumsparare	Aldactone, Midamor	2,0	12	29
Kombinationspreparat	Moduretic m fl	8,8	18	77
Beta-blockerare		28,9 (+1,7)	309	57
Metoprolol	Seloken	11,2	199	57
Atenolol	Tenormin	15,3	69	82
Övriga	Inderal, Viskén, Emconcor, m fl	1,6	18	3–53
<i>Alfa₁- och beta-receptorblockerare</i>				
Karvedilol, labetalol	Kredex, Trandate	0,8	23	53
Kalciumantagonister		34,3	541	84
<i>Oselektiva:</i>				
Verapamil, diltiazem	Isoptin, Cardizem	2,5	40	39–55
<i>Kärlselektiva (dihydropyridiner):</i>				
Felodipin	Plendil	17,6	253	97
Amlodipin	Norvasc	9,5	152	89
Övriga	Adalat, Lomir m fl	3,0	56	71–100
Kombinationer	Logimax (metoprolol + felodipin)	1,7	40	100
ACE-hämmare		31,8	290	65
Enalapril	Renitec	16,2	97	73
Ramipril	Triatec/Pramace	8,7	83	46
Övriga	Capoten, Zestril, Inhibace m fl	5,2	68	35–87
Komb med tiazid	Renitec/Enalapril Comp, m fl	1,7	42	73

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7.3 fortsättning

Läkemedel	Vanligaste handelsnamn	Försäljning i Sverige (2002)		Andel hypertoni (%)
		DDD/TID	Mkr/år (AUP)	
Angiotensin-receptorblockerare (ARB)		18,1	398	84
Kandesartan	Atacand	5,3	97	90
Losartan	Cozaar	3,9	96	64
Övriga	Approvel, Diovan, m fl	4,5	98	98
Komb med tiazid	Cozaar Comp, Atacand Plus, m fl	4,4	107	96
Övriga medel, inklusive alfa-blockerare		0,7	19	52
Totalt för hypertoni behandling 2002		155	1 656	
Motsvarande för 1992		70,5	865	
Totalt för dessa läkemedel 2002 (oavsett indikation)		247	2 424	

Försäljningen har uppskattats utifrån total försäljning och den andel som enligt Diagnos-Receptundersökningen 2002 avsåg hypertoni behandling. Till diuretika användningen kommer 6,1 DDD/TID pga fasta kombinationer med ACE-hämmare eller ARB, till beta-blockeraranvändningen kommer 1,7 DDD/TID för kombinationen metoprolol + felodipin.

DDD = definierad daglig dos; TID = tusen invånare och dag.

Skattningarna är approximativa och bygger på registreringar av ett begränsat antal läkare. Inom läkemedelsgrupperna varierar andelen som förskrivs mot högt blodtryck, beroende på dokumentation och marknadsföring.

Källor: Försäljningsstatistik från Apoteket AB samt Diagnos-Receptundersökningen. (Sammanställningen genomförd av apotekare Björn Wettermark, Läkemedels-epidemiologiskt Centrum, SLL).

Rekommenderad litteratur

Dollery C. Therapeutic Drugs; 2nd ed. Churchill Livingstone, Harcourt Brace and Company Ltd, Edinburgh; 1999.

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; 10th ed. McGraw-Hill, New York; 2001.

American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research: Hypertension Primer. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2003.

Referenser

1. SBU-rapport nr 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm; 1994.
2. American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research: Hypertension Primer. 3 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003.
3. Bittner V, Oparil S. Cardiovascular Health and Disease in Women. In: P. Douglas, editor: Hypertension; 2002. p 93-139.
4. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
5. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, Bunt AM. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
6. Dell'Italia LJ, Oparil S. Bradykinin in the heart: friend or foe? *Circulation* 1999; 100:2305-7.
7. Kirch W, Horn B, Schweizer J. Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* 2001;31:698-706.
8. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
10. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Fries ED, Kochar MS, et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328:914-21.
11. Messerli FH, Grossman E, Lever AF. Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes? *Arch Intern Med* 2003;163:2557-60.
12. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *BMJ* 1997; 315:154-9.
13. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
14. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative effects

of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:e28-32.

15. Wilansky S. Pathophysiology, clinical recognition, therapy, and prevention of hypertension. In: S Wilansky and JT Willerson, editors. *Heart Disease in*

Women: Churchill-Livingstone; 2002. p 339-41.

16. Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *J Hypertens* 2003;21:1429-43.

8. Biverkningar, livskvalitet och följsamhet

Slutsatser

1. Biverkningar av blodtryckssänkande läkemedel i låg–måttlig dos är inte något framträdande problem för de allra flesta med vare sig äldre eller de nyare läkemedel som är tillgängliga idag. Patienter med hypertoni har symtom som inte alltid orsakas av den givna behandlingen. Placebo kan ge upphov till fler symtom (biverkningar) som föranleder behandlingsavbrott än vad blodtryckssänkande läkemedel gör.
2. De olika läkemedelstyperna har olika biverkningsprofiler och man bör beakta kontraindikationer och försiktighetsmått i valet av läkemedel. Kärilvidgande läkemedel förefaller ge upphov till fler biverkningar än övriga medel. Flertalet patienter bör kunna uppnå en god behandlingseffekt med få eller inga besvärande biverkningar med ett eller flera läkemedel i låg–måttlig dos.
3. Livskvalitetsmätningar som speglar symtom och psykosocial funktion talar för att sänkning av blodtrycket höjer livskvaliteten, och läkemedelsbehandling förbättrar livskvaliteten jämfört med placebobehandling (Evidensstyrka 2). Några betydande skillnader avseende effekter på livskvalitet tycks inte föreligga mellan de vanligen använda läkemedelsgrupperna (Evidensstyrka 2).
4. God ordinationsföljsamhet (compliance) har stor betydelse för behandlingseffekten (Evidensstyrka 1). Det vetenskapliga underlaget för att bedöma vilka åtgärder som ökar följsamheten är emellertid bristfälligt.

Inledning

I förarbetet till avsnittet om biverkningar gjordes en orienterande litteratursökning. För avsnittet om livskvalitet gjordes en systematisk genomgång av litteraturen. En aktuell systematisk litteraturgenomgång gjordes för att belysa följsamhet (compliance) [32]. Litteratursökningarna beskrivs i detalj i Kapitel 4.

Läkemedelsbehandling medför alltid en risk för biverkningar och valet att behandla med ett eller flera läkemedel bör spegla en värdering av förhållandet risk–nytta för den givna behandlingen. Biverkningar kan vara lindriga eller mer allvarliga. Man brukar skilja mellan två typer: typ A-biverkningar är relaterade till den farmakologiska effekten, dvs förväntade men oönskade effekter av medlet, medan typ B-biverkningar är oväntade (allergiska eller idiosynkratiska) och beror på extrem känslighet i något avseende hos patienten. De förväntade typ A-biverkningarna är i allmänhet relaterade till doseringen av läkemedlet, till egenskaper hos patienten (t ex annan sjukdom eller genetiska egenskaper som påverkar effekten av läkemedlet), eller till interaktioner mellan olika samtidigt givna läkemedel (som påverkar läkemedlets omsättning i kroppen eller deras effekter). En dosjustering kan lösa problemet och ibland är dessa biverkningar av övergående natur utan dosjustering, genom att patienten anpassar sig till läkemedlets effekter vid längre tids behandling. Biverkningar av mer besvärande eller rent av farlig natur föranleder givetvis utsättning av läkemedlet. Allvarliga biverkningar är dock mycket sällsynta med moderna blodtryckssänkande läkemedel, förutsatt att kontraindikationer och råd om försiktighet i vissa situationer beaktas.

Interaktioner kan vara farmakodynamiska (relaterade till läkemedlets verkan i kroppen) eller farmakokinetiska (relaterade till förändrad metabolism av det blodtryckssänkande medlet eller av annat samtidigt givet läkemedel). Exempel på positiv farmakodynamisk interaktion är en ökad blodtryckssänkning när två blodtryckssänkande medel kombineras på lämpligt sätt. Exempel på negativ farmakodynamisk interaktion är minskad eller utebliven blodtryckssänkande effekt vid samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel som minskar njurarnas förmåga att utsöndra salt och vatten (NSAID). Exempel på farmakokinetiska interaktioner är förstärkt blodtryckssänkande effekt (och

mer biverkningar) av dihydropyridiner vid behandling med ciklosporin (immunhämmande medel) eller vissa svampmedel, eller vid intag av grapefruktjuice; den förstärkta effekten beror på minskad nedbrytning av dihydropyridiner i levern till följd av interaktionen. Omvänt kan man få förhöjda halter och biverkningar av ciklosporin vid samtidig behandling med icke kärlelektiva kalciumantagonister, eftersom dessa minskar nedbrytningen av ciklosporin. Risken för interaktioner bör alltid beaktas vid samtidig förskrivning av flera läkemedel; interaktioner med blodtryckssänkande läkemedel behandlas mer uttömmande i en översiktsartikel [24] och interaktioner som beskrivits för enskilda läkemedel återfinns, årligen uppdaterade, i FASS.

Jämförande bedömning av blodtryckssänkande läkemedels biverkningar

Vid bedömning av olika blodtryckssänkande läkemedels biverkningar är det viktigt att inse att de stora studierna jämför behandlingsregimer baserade på olika läkemedel som givits i kombination med kompletterande läkemedel. Ofta finns varierande insatser avseende livsstilsförändringar också med i bakgrunden. Effekter av enskilda läkemedel på de vanligaste biverkningarna kan jämföras med effekter av placebobehandling i studier med kort duration, eftersom riskerna förknippade med kortare tids placebobehandling är mycket små. Sådana studier utgör underlag för registrering och marknadsföring av läkemedlen, men det är av flera skäl svårt att göra exakta jämförelser av frekvenserna av de biverkningar som uppträder med olika läkemedel i olika studier.

Läkemedelsbiverkningar kan endera vara lindriga och tolereras av patienten (kanske efter en dosjustering) eller mer besvärande eller rent av farliga för patienten och föranleda utsättning av läkemedlet, eller preparatbyte. Framgångsrik behandling förutsätter att patienten verkligen tar sitt läkemedel, vilket underlättas om behandlingen inte ger mer symtom än sjukdomen (eller riskfaktorn) som behandlas. Medlets biverkningsprofil har därmed stor betydelse vid behandling av symptomfria patienter med hypertoni. De olika medlens farmakodynamiska biverkningsspektrum (förväntade negativa effekter och symtom som beror på medlets verkningsätt) skiljer sig enligt beskrivningarna ovan (Kapitel 7). Dessa

förväntade biverkningar ska den behandlande läkaren ta hänsyn till vid val av preparat och uppföljning av den individuella patienten. Man bör även beakta förekomst av annan sjukdom (t ex astma eller kronisk bronkit) och annan behandling som kan interagera med det blodtryckssänkande läkemedlet och därmed öka risken för biverkningar.

Speciella metodologiska problem som försvårar bedömningen av riskerna för biverkningar med olika blodtryckssänkande läkemedel utifrån tillgänglig dokumentation är bl a följande:

1. Olika metoder för insamlande av data avseende biverkningar kan ge mycket olika resultat, vilket försvårar jämförelser mellan olika studier. Informationen till patienterna kan påverka risken att uppleva biverkningar och informationen skiljer sig mellan studierna. Det behövs direkta jämförelser av de olika läkemedlen i form av vetenskapliga studier där allt annat än de jämförda behandlingarna är lika.
2. Biverkningsproblemen kan skilja sig mellan olika patientgrupper (samtidiga andra sjukdomar och behandlingar, åldrar, etnicitet m m), varför skillnader i patientmaterialen mellan studierna kan ha betydelse för vilka biverkningar som rapporteras.
3. Svårigheter att fastställa orsakssamband mellan symtom och pågående behandling. Alla symtom som uppkommer under en läkemedelsbehandling kan inte skyllas på läkemedlet. För att fastställa "sanna" biverkningsfrekvenser behöver man subtrahera förekomsten av symtomet ifråga under placebobehandling i samma patientpopulation och för att jämföra biverkningsrisker med olika läkemedel krävs direkta jämförelser inom ramen för en studie.
4. Betydelsefulla biverkningar uppträder sällan med blodtryckssänkande läkemedel, varför studierna måste vara omfattande för att tillgodose kraven på ett acceptabelt "signal-brus"-förhållande. För mycket sällsynta men allvarliga biverkningar av läkemedel behövs en väl fungerande spontanrapportering från behandlande läkare i sjukvården. Sådana biverkningsanmälningar kan ge signaler om allvarliga

problem, men ger inte tillfredsställande underlag för bedömning av frekvensen av dem.

5. De stora studierna är den bästa källan för biverkningsdokumentation av statistiska skäl, men de jämför behandlingsstrategier baserade på olika läkemedelskombinationer, inte på monoterapier. Det kan således vara svårt att säkerställa i vad mån det är det studerade läkemedlet som ger upphov till en biverkan eller om denna beror på ett annat läkemedel som intas samtidigt eller på den kombination av läkemedel som ges.
6. Patienterna i studierna motsvarar ej alltid patienterna i vanlig sjukvård pga de olika inklusions- och exklusionskriterierna i studierna. Patienturvalet kan ha stor betydelse för risken för biverkningar, en risk som förmodligen är större i vanlig sjukvård än i studierna.
7. All medicinsk information finns ej tillgänglig pga publiceringsbias, vilket försvårar en korrekt uppskattning även av biverkningsproblemen.

Systematiska sammanställningar av alla resultat (publicerade och opublicerade) som erhållits i jämförande studier skulle ge ett värdefullt underlag för jämförelser av risker för biverkningar med de olika läkemedlen. Vi har systematiskt sökt stora jämförande studier som rapporterar biverkningar på ett tillfredsställande sätt, men de som återfunnits har inte givit något bra underlag för en jämförande kritisk värdering av de aktuella läkemedlen och vi har inte haft tillgång till läkemedelsmyndighetens kompletta databas som även inkluderar opublicerade studier. Det finns sannolikt stora mängder opublicerad information som borde beaktas för en korrekt analys av biverkningar. Resultaten från de stora studierna, som jämför behandlingsstrategier snarare än individuella läkemedel, är i rådande läge sannolikt den bästa källan för jämförande värderingar.

Vid bedömning av risker för biverkningar vid behandling med blodtryckssänkande läkemedel är det av intresse att även placebobehandling förorsakar biverkningar som är så svåra att de föranleder behandlingsav-

brott. "Treatment of Mild Hypertension Study" (TOMHS) [1] jämförde behandling med en kalciumantagonist (amlodipin 5 mg x 1–2), en ACE-hämmare (enalapril 5 mg x 1–2), en alfa-blockerare (doxazosin 2 mg x 1–2), en beta-blockerare (acebutolol 400 mg x 1–2), ett diuretikum (klortalidon 15 mg x 1–2) eller placebo hos patienter med mild hypertoni och som även behandlades med livsstilsåtgärder under fyra år. Man fann att behandling med placebo medförde signifikant fler biverknings-symtom än behandling med läkemedlen enligt ett skattningsformulär med 55 variabler och att även allvarliga biverkningar rapporterades oftare med placebo än med läkemedel (3,8 mot 2,1 procent av patienterna) [47]. I TOMHS frågade man särskilt de manliga deltagarna om erektil dysfunktion. Detta rapporterades snarast mindre ofta med läkemedels-behandling (13,1 procent) än med placebobehandling (16,5 procent); i klortalidongruppen rapporterade 17,3 procent sådana besvär i slutrapporten av studiens resultat efter fyra års behandling [47]. I en detaljerad rapport över sexuella biverkningar i TOMHS [30] framkommer att klortalidon efter ett års behandling medförde signifikant fler problem med erektil dysfunktion än placebo (17,1 procent mot 8,1 procent), men att skillnaden därefter minskade (pga ökande frekvens i placebogruppen) och ej var signifikant efter två års behandling. Flertalet män fortsatte medicineringen trots rapporterade erektila besvär. Erektil dysfunktion var relaterad till ålder, tidigare blodtryckssänkande medicinering och blodtrycksnivå. Hos kvinnor rapporterades få sexuella problem och det fanns ingen signifikant relation till given behandling i TOMHS [30]. Ovan har relaterats att t ex depression förekommer lika ofta med placebobehandling som med beta-blockad [39]. Således är symtom som upplevs som biverkningar inte alltid förorsakade av läkemedlet. Ett lägre blodtryck förefaller vara förenat med färre symtom (se även avsnittet om livskvalitet).

Det är svårt att uppskatta den sanna frekvensen av olika biverkningar utifrån tillgänglig dokumentation av ovannämnda metodologiska skäl. Det är givetvis ännu svårare att jämföra inverkan av olika typer av biverkningar på patienten – hur värderar man exempelvis betydelsen av kalla händer och fötter med en beta-blockerare i jämförelse med hosta med en ACE-hämmare eller ankelödem med en kalciumantagonist? Ett sätt att värdera inverkan av det oönskade symtomet på patientens livsfö-

ring är om det lett till behandlingsavbrott eller ej. Att sätta ut behandlingen innebär således en värdering av svårighetsgraden som bör vara av stort intresse, varför vi lägger särskild vikt vid frekvensen behandlingsavbrott med anledning av biverkningar.

Behandlingsavbrott pga biverkningar rapporterades i VA-studien [46] och i HANE-studien [54], vilka diskuterats ur effektsynpunkt i Kapitel 7. VA-studien (Tabell 7.1) är av särskilt intresse, eftersom placebo-gruppen tenderade att avbryta behandlingen pga biverkningar oftare än grupperna som behandlades med atenolol eller hydroklortiazid. Behandlingsavbrotten var på placebonivå med enalapril eller diltiazem, och tenderade således att vara vanligare med dessa medel än med tiazid eller beta-blockerare. HANE visade inte heller någon biverkningsfördel med ACE-hämmare jämfört med tiazid eller beta-blockerare (Tabell 7.2). Båda studierna visade däremot en signifikant ökad (mer än dubblad) risk för behandlingsavbrott pga biverkningar med kärlvidgande läkemedel, såsom prazosin (Tabell 7.1) eller nitrendipin (Tabell 7.2). Således är besvärande subjektiva biverkningar vanligare med kärlvidgande medel, men inte något större problem vid behandling med beta-blockerare eller tiaziddiuretika än med ACE-hämmare. Blodtryckssänkningen som sådan förefaller, i enlighet med resonemanget kring TOMHS ovan, vara positiv ur biverkningssynpunkt.

I den metaanalys av placebokontrollerade korttidsstudier av olika blodtryckssänkande läkemedel som tidigare refererats ingick även en metaanalys av biverkningarna [40]. För tiaziddiuretika var både subjektiva och metabola biverkningar få vid låg dosering, men klart dosberoende. Detta förhållande är ett starkt argument för lågdosbehandling med tiazider. För beta-blockerare, ACE-hämmare och ARB var biverkningarna få och dosberoendet för dessa svagt eller obefintligt, medan kalciumantagonisterna hade en brant dos-responskurva för biverkningarna. Den placebojusterade risken att avbryta behandling pga biverkningar var vid normal dosering (definierat som den lägsta normaldosering som återfunnits i olika farmakopéer) 0,8 procent för beta-blockerare, 0,1 procent för tiaziddiuretika och ACE-hämmare och 0 procent för ARB. För kalciumantagonister var den 1,4 procent vid "normal" dos och 4,5 procent vid dubbel dos [40]. Dessa resultat harmonierar tämligen väl med fynden i

VA- och HANE-studierna och talar för att biverkningar inte är något större problem vid behandling med hypertoniläkemedel, med undantag för kärlvidgande medel. Resultaten avseende behandlingsavbrott pga biverkningar i morbiditetsstudierna (se Volym 2, Appendix 1) motsäger inte dessa fynd, men rapporteringen från de stora studierna är ofullständig.

ARB tolereras i allmänhet mycket väl och man brukar framföra att frekvensen biverkningar vid behandling av högt blodtryck med denna grupp ligger på placebonivå. Ovannämnda metaanalys talar för att så är fallet, men som också nämnts ovan har alternativen också gynnsamma biverkningsfrekvenser jämfört med placebo. Två stora hypertoni-studier med ARB-baserad behandling, LIFE och SCOPE, kan även nämnas ur biverkningssynpunkt.

I LIFE (se Kapitel 10) jämfördes behandlingar baserade på losartan (50–100 mg/dag) och atenolol (50–100 mg/dag) [18]. Cirka 10 procent i vardera gruppen stod på monoterapi och tilläggsterapi var i första hand hydroklortiazid i båda grupperna. Ytterligare tilläggsterapi förekom hos cirka en fjärdedel av patienterna och torde ha varit främst kalciumblockerare, eftersom öppen behandling med beta-blockerare, ACE-hämmare och ARB ej tilläts i studien. Studieavbrott pga läkemedelsbiverkningar var cirka 11 procent i atenololgruppen och drygt 6 procent i losartangruppen, varav allvarliga biverkningar förefaller ha inträffat hos cirka 2 procent respektive 1 procent. De enskilda symtom som skilde sig mest mellan grupperna var de förväntade biverkningarna med beta-blockad: långsam puls, vilket förekom hos 9 procent i atenololgruppen och 1 procent i losartangruppen, dyspné (kan betyda obstruktiva luftvägsbesvär eller hjärtsvikt) hos 14 procent respektive 10 procent, samt kalla händer och fötter hos 6 procent respektive 4 procent. Sexuella störningar förelåg hos 5 procent i atenololgruppen och 4 procent i losartangruppen, medan sömnstörningar rapporterades av mindre än 1 procent i båda grupperna. Nyupptäckta fall av diabetes var 8 procent i atenololgruppen 6 procent i losartangruppen, motsvarande en skillnad i incidens av 4,4 per 1 000 patientårs behandling. Blodglukos, blodlipider och serumkreatinin förändrades likartat i båda grupperna, medan urinsyrahalterna föreföll öka mindre i losartangruppen, under studiens gång. Således visar LIFE en

biverkningsfördel med losartan jämfört med atenolol, men en stor del av skillnaderna kan relateras till förväntade effekter av beta-blockad såsom låg hjärtfrekvens och kalla händer och fötter.

SCOPE (se Kapitel 10) är svårare att utvärdera, eftersom den jämförde behandling med candesartan (8–16 mg/dag) med placebo, men det var vanligt med tillägg av både hydroklortiazid och andra blodtryckssänkande läkemedel framför allt i placebogrupperna [43]. Behandlingsavbrott pga biverkningar skedde hos 15 procent i kandesartangruppen och 17 procent i placebogrupperna. Den enda biverkan som analyserades närmare var hypotension (postural och annan), som var lika vanligt förekommande i båda grupperna. Sammantaget stödjer LIFE- och SCOPE-studierna antagandet att fördragsamheten med ARB är mycket god.

När det gäller biverkningar hos äldre patienter har STOP (se Kapitel 10) rapporterat att behandling med beta-blockerare och/eller diuretika inte medförde några större problem i ålderskategorin 70–84 år [20]. Man noterade vissa substansspecifika och kända biverkningar i ökad frekvens (t ex muskelkramper på pindolol), men inga allmänna trötthetssymtom eller sömnproblem, trots beta-blockerarbehandling. I STOP-2 rapporterades det förväntade mönstret av biverkningar hos patienter som var 70–84 år vid inklusion i studien (kärldilaterarbiverkningar med kalciumantagonister; hosta med ACE-hämmare; kalla händer och fötter, bradykardi och mardrömmar med beta-blockad) [31]. Intrycken från studier av yngre förefaller alltså bestå vid studier av äldre.

Biverkningsfrekvenser redovisas i allmänhet ej uppdelat på kön i de större studierna, vilka har ett ur statistisk synpunkt tillfredsställande underlag för jämförelser av frekvenserna av olika biverkningar. Som nämnts ovan får kvinnor lättare hosta än män vid ACE-hämmarbehandling [11,69]. Kvinnor har en högre känslighet än män avseende hypokalemi och hyponatremi under diuretikabehandling, medan män har en högre risk för gikt [69]. I övrigt har inga viktiga könsrelaterade skillnader i biverkningar vid blodtryckssänkande behandling återfunnits.

Samtantaget förefaller läkemedelsbiverkningar inte vara något större problem vid behandling av hypertoni. De klassspecifika symtomatiska

biverkningarna och den ökade risken för sådana biverkningar vid samtidig annan sjukdom (t ex astma) ska naturligtvis beaktas vid val av läkemedel och preparatbyte ske när patienten får besvärande symtom. Frekvensen av besvärande biverkningar är, vid jämförelse med placebo (dvs symtomförekomst i den aktuella patientpopulationen), mycket låg med diuretika, ACE-hämmare, icke-kärlselektiva kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare i de aktuella doserna. Kärldilaterarbiverkningar vid behandling med kärlselektiva kalciumantagonister (dihydropyridiner) eller alfa-blockerare leder emellertid till en ökad frekvens behandlingsavbrott.

Livskvalitet vid behandling av högt blodtryck

Det är av stort intresse att veta hur patienterna mår vid behandling med blodtryckssänkande läkemedel, eftersom en framgångsrik behandling förutsätter god "compliance", vilket i sin tur underlättas av att patienten mår bra. Begreppet livskvalitet inrymmer i detta sammanhang mycket mer än de typiska biverkningar som nämnts ovan och utvärdering av livskvalitet syftar till en mer ingående analys av välbefinnandet hos patienterna.

Livskvalitet bedöms med olika skattningsskalor som speglar välbefinnande ur psykosocial synpunkt (oro, ångest, nedstämdhet, sömnstörningar, psykosocial funktion m m) och andra aspekter på välbefinnande (t ex vitalitet eller sexuell funktion). Det finns både allmänna skalor (t ex "Psychological General Well-Being Scale" (PGWB), SF-36 och "Nottingham Health Profile") och mer specialiserade, sjukdomsspecifika skalor (t ex demensskattningsskalor). I skalorna finns ofta flera delfrågor som belyser en och samma aspekt på stämningsläge eller funktion; de olika delmomenten bör ge liknande resultat (intern reliabilitet). Olika skalor som beskriver samma symtom eller stämningsläge bör ge liknande resultat (extern reliabilitet). Syftet med skalorna är att kvantifiera patientens upplevda hälsotillstånd ur mer än rent kroppslig synpunkt för att få en objektiv uppfattning av hur patienten mår och fungerar psykosocialt. Det är viktigt att skalorna som används är väl validerade. Det är också önskvärt att olika forskare inom området enas om att använda samma skalor, åtminstone de basala skalorna, för att underlätta jämfö-

relser av olika studier [34]. Tyvärr har emellertid ett mycket stort antal olika skalor (39 st) använts i de 36 studier som vi återfunnit och inkluderat i bedömningen (se Tabell 8.1 livskvalitet). Heterogeniteten i använda skalor omöjliggör en fullgod jämförande värdering av de olika hypertoni-läkemedlens effekter på livskvalitet.

Dokumentationen är bristfällig avseende jämförelser av olika läkemedel med placebo. Flertalet studier (29 av 36 i Tabell 8.1 livskvalitet) har endast jämfört aktiva läkemedel, varför vi inte vet vad varje läkemedel har förorsakat i sig (genom specifika farmakologiska effekter), respektive allmänt (genom sänkningen av blodtrycket). Avsaknad av skillnader mellan jämförda läkemedel kan endera betyda att medlen inte påverkar (eller har samma effekt på) livskvaliteten, eller att studierna inte uppfyller statistiska krav på möjlighet att kunna påvisa en viss, helst fördefinierad skillnad [34]. I studier av livskvalitet vid behandling av högt blodtryck tycks emellertid statistiska powerberäkningar, som regelmässigt krävs vid studier av andra behandlingseffekter, vara undantag snarare än regel. Utan en statistisk planering avseende behandlingseffekter på livskvalitet reduceras värderingen till en subjektiv bedömning om studien verkar vara tillräckligt omfattande för att kunna visa potentiellt viktiga skillnader. I en powerberäkning för att planera studiedimensioneringen bör man utgå från att studien ska kunna påvisa en kliniskt relevant skillnad, alternativt säkerställa likhet, mellan de jämförda behandlingarna. Vad som är kliniskt relevanta skillnader i de olika skalorna är emellertid sällan etablerat.

Patienter med högt blodtryck förefaller inte vara så symtomfria som man trott, vilket understryker behovet av placebokontrollerade studier. Att få diagnosen hypertoni kan försämra livskvaliteten ("labelling" effekt), medan en sänkning av blodtrycket tycks höja livskvaliteten (se nedan). Det finns tyvärr sparsam dokumentation avseende tidsförloppen för effekter på livskvalitet av läkemedlen. De flesta studier avser korta behandlingsperioder, medan patienterna i praktiken behandlas under mycket lång tid. Vi har i denna sammanställning fokuserat främst på studier där ett rimligt antal patienter (minst 200) har behandlats minst sex månader, men vi redovisar även studier med två till sex månaders duration i Tabell 8.1. Patientens preferens skulle innebära en värdefull

subjektiv värdering av betydelsen av olika fynd avseende effekter på livskvalitet, varför jämförelser av olika läkemedels effekter hos en och samma patient (med "cross-over"-metodik) vore av intresse. Man jämför dock vanligen parallellt behandlade grupper i studierna, vilket minskar möjligheterna att påvisa subtila, men för patienten kanske ändå viktiga, skillnader mellan medlen. Slutligen vore kunskap om dosberoendet av effekter av olika medel på livskvalitet av stort värde, men dos-respons studier som uppfyller ovanstående kriterier förefaller saknas.

Genomgång av studier

Vid systematisk litteratursökning återfann vi 19 studier med en duration av minst sex månader och omfattande minst 200 patienter (minst 100 per behandlingsarm), vilket vi bedömde som en rimlig studiestorlek ur statistisk synvinkel i avsaknad av formella "powerberäkningar". På grund av det måttliga och heterogena underlaget i dessa 19 studier redovisas även 17 studier med förutbestämd dimensionering men en duration av endast två till sex månader. Flertalet studier avser behandling med läkemedel; endast 3 studier avser livsstilsförändringar. Studierna är kort sammanfattade i Tabell 8.1.

Den mest omfattande studien, TOMHS, har ett speciellt värde genom att den omfattade cirka 900 patienter som behandlades under fyra år med något av fem olika blodtryckssänkande läkemedel (se ovan) eller placebo som tillägg till livsstilsförändringar [1,42,47]. Livskvalitetsmätningarna (sju dimensioner rörande fysisk och psykosocial hälsa) visade generella tendenser till förbättring med de olika behandlingarna. De två läkemedel som i en global skattning visade bäst effekt på livskvaliteten var acebutolol (beta-blockerare) och klortalidon (diuretikum), vilka båda var signifikant bättre än placebo (övriga läkemedel hade intermediära effekter och skilde sig inte från placebo) [47]. Vid global jämförelse av de olika läkemedelsbehandlade grupperna var acebutolol signifikant bättre än doxazosin. Allmänt välbefinnande ökade mer med acebutolol än med amlodipin, enalapril eller placebo [47]. Förändringarna i livskvalitet var likartade hos män och kvinnor med ett undantag – män fick en större förbättring av allmänt välbefinnande; skillnaden kunde inte förklaras [42]. Det är värt att notera att behandling med de äldre medlen, ace-

butolol och klortalidon, var förenad med den bästa livskvaliteten under fyra års behandling i TOMHS.

I TOMHS var livskvaliteten generellt sett bättre vid behandling med blodtryckssänkande läkemedel jämfört med placebo ($p=0,007$), vilket talar för att blodtryckssänkning i sig förbättrar livskvaliteten [47]. Denna tolkning stöds av analyser av livskvalitet i förhållande till grad av blodtryckssänkning i HOT-studien [68] och en studie av Robbins och medarbetare [55], som visade att lägre blodtrycksnivåer var relaterade till bättre kognitiv förmåga och social aktivitet.

Studierna visar generellt få signifikanta skillnader avseende livskvalitetsmått vid behandling med de olika läkemedelsgrupperna. Behandling med den oselektiva beta-blockeraren propranolol medför vissa försämringar i livskvaliteten, liksom det centralnervöst verkande medlet alfa-metyldopa. Dessa två läkemedel var jämförelsepreparat i den första stora livskvalitetsstudien av Croog och medarbetare, som visade livskvalitetsfördelar med kaptoprilbehandling [17,41]. Studien av Croog och dess marknadsföring bidrog till ett stort intresse för livskvalitetsmätningar vid hypertoni-behandling, men har liten relevans för bedömning av kaptoprils eventuella fördelar, eftersom både propranolol och alfa-metyldopa redan tidigare hade utmönstrats i Sverige pga problem med biverkningar och sämre tolerabilitet än med alternativa läkemedel. Metyldopa kan anses ha fungerat som en positiv kontroll i Croog och medarbetares studie, som således visar att man kan påvisa försämringar i livskvalitet vid behandling med läkemedel som man på kliniska grunder funnit tolereras sämre.

Patienter som behandlas med olika beta-blockerare (bisoprolol, acebutolol, atenolol och, i kortare studier, även metoprolol, betaxolol och karvedilol) skattar generellt sin livskvalitet som god under långtidsbehandling (Tabell 8.1). Således förefaller propranolol skilja sig från övriga beta-blockerare avseende effekter på livskvalitet, vilket påpekades redan i den förra rapporten på basen av en litteraturgenomgång med andra kriterier än de nu aktuella [34].

Behandling med tiaziddiuretika eller klortalidon i låg dos medför generellt en god livskvalitet, vilket sågs i TOMHS men också visats i studierna SHEP [6] och TAIM [65]. En metaanalys med andra urvalskriterier än våra visade att diuretika står sig väl avseende livskvalitet i jämförelse med andra medel [10]. Översiktsartiklar förmedlar en liknande bild [22, 67]. Sexuella problem, framför allt erektil dysfunktion, noteras i ökad frekvens i flera studier. Erektil dysfunktion med diuretikabehandling har diskuterats i detalj ovan (se avsnittet om biverkningar), men ledde till få behandlingsavbrott i TOMHS [42,47]. TAIM visade att erektila problem vid behandling med klortalidon kunde minskas med viktreduktion [65].

ACE-hämmare och kalciumantagonister förefaller vara ungefär likvärdiga med beta-blockerare (utom propranolol) och diuretika avseende effekter på livskvalitet i de studier vi återfunnit, men var inte bättre än placebo i TOMHS [47]. Någon ARB-studie som uppfyller inklusionskriterierna i denna rapport har inte återfunnits. Det finns dock ingen anledning att misstänka att ARB skulle påverka livskvaliteten sämre än ACE-hämmare och övriga ovan diskuterade alternativ.

Livsstilsinterventioner förefaller också medföra god livskvalitet, men det finns tyvärr få studier av icke-farmakologisk intervention vid högt blodtryck [56]. TAIM och TOMHS har funnit att viktreduktion förbättrar livskvaliteten. DASH visade bättre livskvalitet i framför allt den kombinerade dietära interventionsgruppen, men skillnaderna mellan grupperna var små [5]. Skillnader i blodtryckssänkning mellan de grupper som jämförts i studierna kan ha haft betydelse.

Sammanfattningsvis förefaller livskvaliteten förbättras av blodtryckssänkningen som sådan, men det är svårt att påvisa betydelsefulla skillnader i livskvalitet vid behandling med de läkemedel som idag används för behandling av patienter med högt blodtryck. Få studier har analyserat eventuella skillnader mellan män och kvinnor, men den aktuella dokumentationen talar inte för någon betydelsefull skillnad. Det finns många metodologiska problem i detta forskningsfält och de kommersiella drivkrafterna bidrar till att studier av livskvalitet oftast bedrivs som tillägg till protokoll med andra syften, vilket diskuterats i översikter med

metodologisk kritik [34,36]. Studierna är således inte strikt vetenskapligt planerade med huvudsyfte att belysa livskvalitet, trots att detta är en viktig aspekt på effekterna av behandling. Det vore bra om man kunde enas om gemensamma instrument för utvärdering av livskvalitet, samt definitioner av vad som är kliniskt betydelsefulla skillnader i livskvalitet eller dess olika delkomponenter vid behandling av högt blodtryck. Fler placebokontrollerade studier med adekvat statistiskt underlag vore av stort värde för bedömning av nyttan med hypertonibehandling ur patientens synvinkel. Med det aktuella vetenskapliga underlaget kan man säga att livskvaliteten är bibehållen eller höjd vid behandling av högt blodtryck, men knappast att någon strategi är avsevärt bättre än andra, även om diuretika och beta-blockerare förefaller ha ett försteg ur livskvalitetssynpunkt.

Ordinationsföljsamhet (compliance)

Det är av stor vikt för läkemedelseffekter och biverkningar hur patienterna i öppen vård följer de av läkaren meddelade anvisningarna för intag av läkemedel. Man talar om begreppen "compliance" (följsamhet), "adherence" (ett annat uttryck för följsamhet) eller "concordance" (överensstämmelse) för att beskriva hur patientens läkemedelsintag överensstämmer med rekommendationen. "Compliance" och "adherence" är lydnadsinriktade termer, medan "concordance" speglar betydelsen av ett samarbete mellan patienten och läkaren som förskriver. Här använder vi begreppet "compliance" eftersom det är den vanligaste benämningen.

Patienter kan avvika från rekommendationerna oavsiktligt (framför allt pga glömska) eller avsiktligt. Faktorer som kan leda till avsiktliga avvikelser från ordinationen är t ex ifrågasättande av värdet med behandlingen, bristande kunskap om och/eller intresse av behandlingsmål, upplevda biverkningar eller rädsla för biverkningar. För att kunna påverka patienten är det nödvändigt att känna till vad som ligger bakom den bristande följsamheten.

Det är inte helt enkelt att mäta hur patientens läkemedelsintag överensstämmer med rekommendationen. Frågor till patienten, patientdagböcker, tableträkning vid återbesök, förpackningar med elektroniska

räkneverk och/eller mätningar av läkemedelshalter i blod eller urin är metoder som använts för att mäta följsamhet. Enkla och billiga metoder, såsom intervju och tablettträkning, är osäkra och lätta att manipulera. Läkemedelsanalyser kan ge säkrare resultat, men avspeglar endast läkemedelsintag under en kortare period innan provtagningen och kan vara dyrbara. Elektroniska hjälpmedel (tablettburkar med mikrochips i locken; ögondroppsfaskor) har utvecklats och använts i relativt stor omfattning i studier av följsamhet. Även denna metodik lider emellertid av viss osäkerhet i mätningarna; t ex innebär öppnandet av en tablettburk inte nödvändigtvis ett samtidigt intag av en tablett från denna. Studier med elektroniska hjälpmedel har visat att följsamheten kan vara väsentligt lägre än den självrapporterade följsamheten, samt att medicineringsbeteendet kan variera avsevärt från dag till dag. Användningen av elektroniska hjälpmedel kan emellertid i sig påverka medicineringsbeteendet. Således finns betydande metodologiska problem som försvårar korrekta skattningar av patientens ordinationsföljsamhet [14].

Beroende på hur man definierar bristande compliance kan man finna att upp till hälften av läkemedelsintagen – oavsett indikation – inte sker i överensstämmelse med ordinationen [59]. Det är emellertid väsentligt att skilja på betydelselösa avvikelser och avvikelser som kan få stor betydelse för behandlingsresultatet.

I SBU-rapporten Patient–läkarrelationen finns ett kapitel som redovisar vikten av denna relation för följsamheten till ordinerad behandling [2]. Där konstateras att delaktighet och engagemang från patientens sida, uppfyllda förväntningar och goda insikter i egen sjukdom och behandling är positiva faktorer. Förståelse och lyhördhet för patientens bekymmer från läkarens sida är också viktig. Samråd och ömsesidigt utbyte av information ökar följsamheten medan en auktoritär läkarstil och oklar/otillräcklig information minskar följsamheten.

En inom Cochrane-nätverket genomförd studie – ”Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications” – har inriktats på metoder för att påverka patienters möjlighet att följa rekommenderad terapi [32]. De arbeten om högt blodtryck som ingår i denna studie har använts i denna rapport. Endast randomiserade kontrollerade studier

av interventioner avsedda att hjälpa patienter genomföra en läkemedelsbehandling, med fokus på både följsamhet till ordination och kliniskt utfall i form av blodtryckssänkning. Trettiofyra studier uppfyllde kriterierna och av dessa avsåg åtta behandling av högt blodtryck. Merparten av studierna var av äldre datum.

Cochrane-rapporten konstaterade att studier av patienters följsamhet till rekommenderad terapi i allmänhet inte är invändningsfria [32]. Ett skäl till att studier exkluderats var en alltför kort uppföljningstid. De metoder som för närvarande används för att förbättra följsamheten är i allmänhet komplicerade och inte särskilt effektiva. Det behövs nya metoder för att ge patienterna stöd.

Tre slutsatser från Cochrane-rapporten är:

- Det finns inga data som visar att låg följsamhet effektivt kan minskas.
- Åtgärder mot bristande följsamhet måste pågå hela behandlingstiden.
- Den viktigaste och enklaste åtgärden är troligen helt enkelt att kalla patienter som missar sina återbesök.

Resultaten från de hypertoni-studier som ingick i Cochrane-analysen är kort sammanfattade i Tabell 8.2. Sammantaget förefaller enkla behandlingsregimer vara lättare att följa än mer komplicerade; färre läkemedel och färre intagstillfällen per dygn ökar följsamheten men har inte visats öka effekten av behandlingen [8,28]. Speciella förpackningar som stöd för patienten förefaller ej heller heller göra någon tydlig nytta [9]. De insatser som förefaller ha störst effekt är komplicerade och därför svåra att använda i rutinsjukvård; i dessa komplicerade insatser är det svårt att avgöra vilken enskild insats som är viktigast [26,44].

Sammanfattningsvis finns det stora brister i det vetenskapliga underlaget för bedömning av vilka åtgärder som ökar följsamheten till och effekten av blodtryckssänkande behandling. Framför allt gäller att studierna har haft för små material, för komplicerade åtgärder och för korta uppföljningstider. De följsamhetsökande insatser som brukar användas i kliniska prövningar, med noggrann uppföljning av varje patient, är troligen för omfattande för användning i rutinsjukvård.

Tabell 8.1 Kortfattad sammanställning av granskade artiklar avseende livskvalitet vid hypertoni-behandling.

Minst sex månaders studielängd

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Applegate (SHEP) 1994 [7]	Klortalidon + atenolol/reserpin vs placebo	4 736 av 447 921 screenade, 43% män, 60–94 år	ADL, CES-D, Short-CARE SNQ
Boissel 1995 [12]	Altizid (spironolakton + HCTZ) vs spironolakton vs bisoprolol vs verapamil vs enalapril	653 42–52% män, över 18 år	ABOF, SQLP
Bulpitt 2000 [13]	Bisoprolol vs nifedipin	747 män och kvinnor (andelar ej beskrivna), 59–90 år	HSI, POMS, SIP, WAIS samt objek- tiva tester av kognitiv funktion
Croog 1986 [17]	Kaptopril vs metyldopa vs propranolol (samt HCTZ vb)	626 män, 21–65 år.	GWB, LSS, PSDI, PSI, RTMB, SDS, SPAS, SSD, VR, WMS, WPS.
Lee 1992 [41]	Kaptopril vs alfametyldopa vs propranolol	620 män, 21–65 år	BSI, GWB, PSDI, SNQ etc
Fletcher 1992 [23]	Cilazapril vs atenolol vs nifedipin (samt HCTZ vb)	540 57% män, 35–69 år.	AWS, HSI, LCS, PGWB, POMS, RTMB (formulär- och intervjubaserat)

Studielängd	Bortfall	Resultat
5 års uppföljning i medeltal	798 (79%) med aktiv behandling samt 766 (75%) med placebo fullföljde studien	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende QoL (humör, kognitiva funktioner, fysisk förmåga och fritidsaktiviteter). I läkemedelsgruppen sänktes SBT med 11–14 mm Hg
Några veckor upp till 1 år	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Ingen statistiskt signifikant skillnad i BT-sänkning mellan grupperna. Bättre QoL-värden med verapamil initialt, men ingen skillnad efter 9 månader
24 veckor	51 (14%) med nifedipin och 23 (6%) med bisoprolol pga biverkningar	Goda QoL-effekter uppnåddes med båda läkemedlen, bisoprolol var fördelaktigare avseende vissa psykiska symtom (förvirring etc). Ingen signifikant BT-skillnad
24 veckor	8% med kaptopril, 20% med metyldopa och 13% med propranolol (främst pga biverkningar)	Likartade BT-effekter mellan grupperna. Avseende generell QoL, visade kaptopril bäst och metyldopa sämst resultat
24 veckor	134 st (22%) (varav 83 st pga biverkningar)	Personer med en allmänt fientlig/negativ inställning ("hostility") uppvisade sämre följsamhet, fler biverkningar och sämre blodtryckssänkande effekt
6 månader	14% med cilazapril, 13% med atenolol och 21% med nifedipin, främst pga biverkningar	Cilazapril och atenolol gav likartade QoL-effekter, medan nifedipin gav fler symtom. Cilazapril hade sämst BT-effekt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning**Minst sex månaders studielängd**

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Freytag 2001 [25]	Telmisartan vs atenolol (samt HCTZ vb)	489 56% män, 22–79 år (2/3 telmi)	SF 36 (8 skalor: upplevd hälsa, fysisk funktionsförmåga, social förmåga, psy- kisk hälsa, trötthet etc)
Grimm (subanalys av TOMHS) 1997 [29]	Acebutolol vs amlodipin vs klortalidon vs doxazosin vs enalapril vs placebo (samt initial livs- stilsintervention i samtliga grupper)	902 62% män, 45–69 år	GHQ, HIE, MHI, SALH samt formu- lär avseende allmän hälsa, trötthet, psy- kisk och fysisk hälsa, social förmåga etc
Karlberg 1999 [38]	Telmisartan vs enalapril (tillägg av HCTZ efter 12 veckor)	278 42% män, 65 år och äldre	SF 36
Ogihara (subanalys av NICS-EH) 2000 [48]	Nikardipin retard vs triklometiazid	336 26–39% män, 57–87 år	Formulär (fysisk status, allmän hälsa, sömn, sexuell för- måga, kognitiv funk- tion etc)
Omvik 1993 [49]	Amlodipin vs enalapril	461 52% män, 40–70 år	GHRI, PGWB, SES, SIP, samt formulär (allmän hälsa, social och sexuell förmåga, kognitiva funktioner)

Studielängd	Bortfall	Resultat
26 veckor	Ingen signifikant skillnad gällande bortfallet pga biverkningar mellan telmisartan och atenolol (4 resp 5%)	Ingen statistisk signifikant skillnad i BT-sänkning mellan grupperna (möjligen var dock telmisartan något effektivare). Biverkningar hos 53% med telmisartan och 61% med atenolol (ingen signifikant skillnad). Ingen skillnad i QoL (impotens och trötthet rapporterades dock mer frekvent i atenololgruppen)
4 års uppföljning	Generellt låg inom samtliga grupper inklusive placebo	QoL förbättrades i samtliga grupper (inklusive placebo). Störst förbättringar i acebutolol- och klortalidongruppen. Förbättring i QoL var relaterat till viktnedgång, fysisk aktivitet och BT-minskning. BT-minskningen var signifikant större i läkemedelsgrupperna jämfört med placebo
26 veckor	11 st (8%) med telmisartan och 16 st (12%) med enalapril pga biverkningar	Båda läkemedlen sänkte BT effektivt. Få biverkningar, förutom hosta med enalapril (fördubblad incidens jämfört med telmisartan). Inga signifikanta QoL-skillnader
5 år	6 st (3%) med nikardipin och 9 st (4%) med triklormetiazid pga biverkningar	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende QoL, ingen behandling gav heller signifikant försämrad QoL. Ingen signifikant skillnad avseende BT eller hjärtfrekvens mellan grupperna
50 veckor	8 (4%) med amlodipin och 9 (4%) med enalapril pga biverkningar	QoL-indexen oförändrade eller något förbättrade i båda grupperna. BT sänktes med 10 mm Hg eller mer hos 204 (89%) med amlodipin och 190 (85%) med enalapril

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning**Minst sex månaders studielängd**

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Perez-Stable 2000 [53]	Propranolol vs placebo	312 ca 67% män, 22–59 år	13 kognitiva test samt test av depressiva symtom och sexuell förmåga
Testa 1993 [60]	Kaptopril vs enalapril	379 män, 55–79 år	GPH, OQoL, PD, PGWB, SSD, WBWDR
Testa 1998 [62]	Nifedipin GITS vs amlodipin	356 39–48% män, 18–75 år	GCF, GPH, MHI, PSDI, SSD, WBWDR
Thaler (DISH, en uppföljning av HDFP) 1993 [63]	Kostprogram (som läkemedels-ersättning) vs fortsatt farmakologisk behandling (främst med klortalidon)	431 33–58% män, ca 57 år	CES-D
Wassertheil-Smoller (TAIM) 1991 [64]	Tre olika typer av diet ("vanlig", "låg Na–hög K" eller viktninskande kost) vs klortalidon, atenolol eller placebo	697 56% män, 21–65 år	LSS, PCIS, SCL

Studielängd	Bortfall	Resultat
Uppföljning efter 3 och 12 månader	Få biverkningar och likartat antal bortfall mellan grupperna	Propranolols biverkningar avseende kognitiv funktion var av mindre klinisk relevans. Inga rapporterade sexuella eller humörrelaterade biverkningar. Propranolol sänkte BT signifikant jämfört med placebo
24 veckor	18 (9%) med kaptopril och 15 (8%) med enalapril pga biverkningar	Inga signifikanta skillnader i BT, bortfall eller biverkningar. Bättre QoL-effekter i kaptoprilgruppen
24 veckor	26 (15%) med nifedipin och 24 (14%) med amlodipin pga biverkningar	Nifedipin gav ett (delvis signifikant) bättre QoL-resultat. Inga signifikanta skillnader i BT-minskning
1 år	Planerat utsättande (ej bortfall) av klortalidon gav icke-signifikant förbättring av humöret, planerat utsättande av klortalidon + reserpin förbättrade humöret signifikant (ingen signifikant skillnad mellan grupperna)	Läkemedelsgruppen visade en signifikant förbättring av stämningsläget (utifrån "CES-D mood scale") efter 1 år, förutom behandling med reserpin, som antydde depressiva effekter (resultaten var dock inkonklusiva). Viktminskning vid övervikt (och BT under kontroll) visade signifikant förbättrade resultat
6 månader	Få läkemedelsbiverkningar generellt, ingen skillnad mellan de två grupperna	Lågdosterapi (atenolol eller klortalidon) förbättrade QoL utan signifikanta skillnader (förutom erektila besvär av klortalidon). Viktminskning hade god effekt på QoL, och förbättrade även läkemedelsbiverkningar. Båda läkemedlen (särskilt atenolol) sänkte DBT

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning**Minst sex månaders studielängd**

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Wiklund (subanalys av HOT) 1997 [68]	Felodipin ER (+ främst en ACE-hämmare eller beta-blockerare) – en analys av sam- bandet tre DBP- nivåer och QoL	922 51% män, 50–80 år	PGWB, SSA-P
Yodfat 1996 [70]	Isradipin vs metyldopa vs placebo (tillägg av kaptopril vb). Normo- vs hypertensiva	368 män, 40–65 år	IPERIS, LMS, PSSD, SW samt fråge- formulär
Åberg 1989 [72]	Icke-farmakologisk behandling (kost, stresshantering och motion) vs farmakologisk (ej angiven)	400 41% män, 30–69 år	Formulär avseende familj, arbete, fritid etc

Två till sex månaders studielängd

Ameling 1991 [3]	Betaxolol vs placebo	468 59% män, 20–70 år	ASL, WAIS samt formulär avseende fysisk status, sexuell förmåga och sömn
Anderson 1999 [4]	COER-verapamil vs nifedipin GITS	528 59% män, 21–80 år	MHI, PGWS, PSDI

Studielängd	Bortfall	Resultat
6 månader	Totalt 312 (inga uppgifter om skillnader mellan grupperna)	DBT var omvänt proportionellt till QoL. Förbättringen i QoL (PGWB) var signifikant i de två lägre BT-grupperna (≤ 80 resp ≤ 85 mm Hg). Vissa biverkningar (försämrat sexualliv, ankelödem, hosta) noterades med ökad medicinering
1 år	70 (19%), främst pga biverkningar (metyldopa) och bristande effekt (placebo)	Isradipin och kaptopril sänkte BT effektivt och gav bättre QoL (främst semantik) än övriga behandlingsalternativ. Ingen statistisk signifikant skillnad i QoL mellan grupperna. Generellt bättre QoL bland normotensiva
2 år (G1: PTH + NPTH efter ett år vs G2: PTH + NPTH båda åren). Läkemedlen sattes ut om/när möjligt	Totalt var bortfallet 1,5% per år (12 totalt), 8 från G1 och 4 från G2	QoL förbättrades i båda grupperna, men särskilt när läkemedelsbehandlingen sattes ut (vilket gjordes hos 43% i G1 och 46% i G2). I G2 sänktes BT mer än i G1 hos män, tvärtom hos kvinnor
10 veckor	9 (3%) pga biverkningar av betaxolol	Betaxolol kontrollerade BT effektivt, samtidigt som QoL inte påverkades negativt, förutom en kognitiv parameter (inlärning)
10 veckor	Fler med nifedipin än med verapamil (85 resp 64), men ingen signifikant skillnad	Ingen signifikant effekt på psykosociala index med något av läkemedlen (heller ingen signifikant skillnad). Gällande fysiska symtom gav verapamil signifikant mindre biverkningar (förutom obstipation). Båda läkemedlen sänkte BT effektivt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning**Två till sex månaders studielängd**

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Croog 1994 [15]	Atenolol vs enalapril vs isradipin (samt HCTZ vb)	309 kvinnor, 60–80 år	CES-D, DSST, GWB, LSI, PSIDI, SDS, SPAS, STAI, TMAB
Croog 1990 [16]	Atenolol vs kaptopril vs verapamil SR	306 60% män (ur en svart befolkning), 18–70 år.	DSST, GWB, PSDI, RTM, SDyS, SPS
Dahlöf 1997 [19]	Losartan vs amlodipin (samt HCTZ vb)	898 52% män, 45–70 år	PGWB samt spontan- rapportering och frågeformulär
Ferrara 1993 [21]	Doxazosin vs kaptopril	224 51% män, 18–65 år	GWB, PSS, SDS, WPS. 188 personer ingick i QoL-analysen
Frimodt- Moeller 1991 [27]	Lisinopril vs metoprolol	360 39% män, 18–70 år	GHQ, HRLES, VAS (social förmåga)
Hollenberg 2000 [35]	1. PPR verapamil vs amlodipin vs amlodipin + atenolol vs placebo 2. PPR verapamil vs nifedipin GITS	1. 475 med angina pectoris 2. 557 med hypertoni 76% män, 30–80 år	CL, MHI, PSDI samt ett frågeformulär om allmän hälsa, ångest, depression etc

Studielängd	Bortfall	Resultat
22 veckor	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna (17 med atenolol, 13 med enalapril, 12 med isradipin)	Ingen skillnad mellan grupperna avseende QoL eller DBT
8 veckor	Lågt bortfall, ingen skillnad mellan grupperna	BT-kontroll uppnåddes utan negativa effekter på QoL (inga signifikanta skillnader mellan grupperna). Verapamil sänkte BT signifikant effektivare än övriga
12 veckor	Ett större bortfall i amlodipingruppen pga biverkningar (2% resp 8%, med monoterapi)	Båda läkemedlen sänkte BT effektivt, med få biverkningar. Losartan förbättrade QoL (PGWB) mer än amlodipin, men skillnaden var inte statistiskt signifikant
14 veckor	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna. 6 (5%) med doxazosin och 5 (4%) med kaptopril pga biverkningar	BT sänktes signifikant i båda grupperna. QoL förbättrades i båda grupperna, något mer med doxazosin (ingen statistisk signifikant skillnad)
2 månader	10 med lisinopril och 26 med metoprolol pga biverkningar	Båda läkemedlen effektiva med få biverkningar, lisinopril dock bättre ur vissa aspekter (emotionell, kognitiv och social förmåga). Båda gav signifikant BT-minskning
12 veckor	Bortfall var ovanligt, och skilde sig inte signifikant mellan grupperna	Ingen signifikant skillnad i QoL mellan grupperna. I båda grupperna (angina och hypertoni) var graden av fysiska symtom emellertid proportionell till försämrade QoL. PSDI var därför ett bra QoL-instrument vid utvärdering av kardiovaskulär behandling

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning**Två till sex månaders studielängd**

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Malmqvist 2000 [45]	Candesartan vs enalapril vs HCTZ	429 kvinnor, 40–74 år	OTE, PGWB, SSA-P
Oparil 1996 [50]	Losartan vs amlodipin (samt HCTZ vb)	172 54% män, 21 år och äldre	Ett antal QoL-skalar, bl a generell hälsa (~GHQ), sexuell förmåga (~ESD/LSI) och fysiska symtom (~PSIDI)
Os 1991 [51]	Lisinopril vs nifedipin	828 ca 50% män, 40–70 år	ASPECT
Robbins 1994 [55]	Relationen mellan QoL och obehandlat BT	315 kvinnor, 60–80 år	CC, GWB, PSIDI, SDS, SPAS, STAI
Rosenthal 1996 [57]	Quinapril vs metoprolol	5053 (quina), 506 (meto), 50% män, 18–70 år	PGWB (ängest, depression, allmän hälsa etc). 580 + 52 personer deltog
Testa 1991 [61]	Atenolol vs nifedipin GITS	394 män, 35–70 år	GPH, LS, MHI, SES, SF, WBWDR

Studielängd	Bortfall	Resultat
12 veckor	17 totalt under behandlingsfasen pga biverkningar. Samtliga läkemedel tolererades väl	Ingen statistiskt signifikant skillnad i QoL mellan grupperna (förutom hosta med enalapril). Candesartan sänkte BT 6/3 mm Hg mer än enalapril och HCTZ
12 veckor	3 (3%) med losartan och 4 (4%) med amlodipin pga biverkningar	Losartan (+HCTZ) gav jämförbara effekter avseende BT-minskning (icke-signifikant), bättre tolerans samt signifikant mindre ödembesvär jämfört med amlodipin (+HCTZ). Ingen signifikant skillnad i QoL mellan grupperna
10 veckor	Signifikanta skillnader: 11 (3%) med lisinopril och 46 (11%) med nifedipin, främst pga biverkningar	Ingen signifikant skillnad i QoL mellan grupperna. Båda läkemedlen sänkte BT effektivt (10–20 mm Hg), men lisinopril något effektivare och med färre biverkningar
4 veckor (data från en "placebo run-in period")	40 st pga biverkningar (läkemedel ej specificerat)	BT-nivåer omvänt proportionella till kognitiv förmåga och social aktivitet (ingen korrelation sinsemellan). Ängest och depression oberoende av BT
12 veckor	Relativt färre biverkningar med quinapril. 28 med quinapril pga förhöjt S-Krea, 1 med metoprolol	Båda läkemedlen gav positiva QoL-effekter. 64% med quinapril respektive 52% med metoprolol förbättrade sina PGWB-värden. BT sänktes effektivt med båda läkemedlen i låg dos, utan signifikant skillnad
20 veckor	33 (16%) med nifedipin och 7 (4%) med atenolol pga biverkningar	Nifedipin gav ett bättre generellt QoL-resultat (signifikant förbättring enligt de flesta QoL-skalar). Ingen signifikant skillnad i BT-effekt mellan grupperna

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.1 fortsättning

Två till sex månaders studielängd

Författare År Referens	Jämförelse	Studie- population	QoL-instrument
Weir 1996 [66]	Losartan vs nifedipin GITS (samt HCTZ vb)	223 60% män, 21 år och äldre	6 st QoL-skalar (allmän hälsa, social förmåga, sömn, kog- nitiv förmåga, psykisk hälsa och sexualliv)
Zachariah 1988 [71]	Nitrendipin vs propanolol	274 63% män, 34–79 år	ESD, POMS, VER samt frågeformulär
Östergren 1996 [52]	Carvediol vs enalapril (samt HCTZ vb)	248 män 18–65 år	Gbg QoLQ

ABOF = All Body Organs and Functions Questionnaire, **ADL** = Activities of Daily Living, **ASPECT** = Assessment of Symptoms and Psychological Effects in Cardiovascular Therapy scale (via VAS), **ASL** = Amsterdam Mood List (motsvarande POMS), **AWS** = Assessment of Work Satisfaction, **BSI** = Hostility Scale of the Brief Symptoms Inventory (en kortare variant av SCL-90), **CC** = Cognitive Composite Score, **CES-D** = Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, **CL** = "Cantril's ladder" (ett globalt QoL-instrument), **DSST** = Digit Span and Symbol Test, **ESD** = Evaluation of Sexual Dysfunction, **Gbg QoLQ** = Göteborg QoL Questionnaire, **GCF** = General Cognitive Functioning, **GHRI** = General Health Rating Index, **GHQ** = General Health Questionnaires, **GPH** = General Perceived Health, **GWB** = General Well-Being Adjustment Scale, **HIE** = Health Insurance Experiment Measures of Social Functioning, **HRLES** = Holmes and Rahe Life Events Scale, **IPERIS** = The Israeli PERI Life Events Scale, **HSI** = Health Status Index, **LMS** = Lubin's Mood Scale, **LS** = Leisure Scale, **LSI** = Level of Sexual Interest, **LSS** = Life Satisfaction Scale, **MHI** = Rand Mental Health Index, **OQoL** = Overall Quality of Life, **OTE** = McMaster Overall Treatment Evaluation, **PCIS** = Physical Complaints Inventory Scale, **PD** = Psychological Distress, **PGWB** = Psychological General Well-Being Index, **PGWS** = Psychological General Well-Being Schedule, **POMS** = Profile of Mood States, **PSDI** = Physical Symptom Distress Index, **PSI** = Positive Symptoms Index (från Brief Symptom Inventory), **PSIDI** = Physical Symptoms Incidence and Distress Index, **PSS** = Physical Symptoms Scale, **PSSD** = Physical, Sleep and Sexual Dysfunctioning (Croog),

Studielängd	Bortfall	Resultat
12 veckor	14 (12%) med nifedipin och 6 (5%) med losartan pga biverkningar	Losartan var lika effektivt som nifedipin avseende BT-sänkning, men bättre avseende biverkningar (signifikant skillnad gällande ödem). Ingen signifikant QoL-skillnad mellan grupperna
18 veckor	9 (7%) med nitrendipin och 13 (9%) med propranolol pga biverkningar	Inga signifikanta skillnader i BT, men nitrendipin var fördelaktigare avseende QoL (dock vissa baslinjeskillnader mellan grupperna)
5 månader	15 (12%) med carvediol och 9 (8%) med enalapril pga biverkningar	DBP sänktes lika mycket av båda behandlingarna (efter 5 mån). Inget av läkemedlen påverkade QoL negativt (förutom att enalapril gav ökad hosta). Ingen signifikant skillnad avseende QoL (enalapril förbättrade generell hälsa mer)

RTM = Reitan Trail Making test, **RTMB** = Reitan Trail Making test B (psykomotorfunktion), **SALH** = Social Activity Limitation Due to Health Scale, **SCL** = Symptoms Check List, **SDS** = Sexual Dysfunction Scale, **SDiS** = Sleep Disturbance Scale, **SDyS** = Sleep Dysfunction Scale, **SES** = Side-Effects Symptom Index, **SF** = Sexual Function, **SF-36** = The MOS 36-item Short-Form Health Survey, **Short-CARE** = Comprehensive Assessment and Referral Evaluation, **SIP** = Sickness Impact Profile, **SNQ** = Social Network Questionnaire, **SPAS** = Social Participation Activities Scale, **SPS** = Sexual Performance Scales, **SQLP** = Subjective Quality-of-Life Profile, **SSA-P** = Subjective Symptoms Assessment Profile, **SSD** = Sexual Symptom Distress, **STAI** = State-Trait Anxiety Inventory, **SW** = Stress in the Workplace (Frankenheuser), **TMAB** = Trail Making A and B, **VAS** = Visual Analogue Scales, **VER** = Veroff Scales, **VR** = Visual Reproduction, **WAIS** = Wechsler Adult Intelligence Scale (korttidsminne och koncentration), **WBWDR** = Well-Being at Work or in Daily Routine, **WMS** = Wechsler Memory Scale, **WPS** = Work Performance Scale.

HDFP = Hypertension Detection and Follow-Up Program (50% klortalidon, 30% klortalidon + reserpin, 20% ≥ 3 olika antihypertensiva läkemedel)

HCTZ = hydroklortiazid

PPR = physiological pattern release

Tabell 8.2 Sammanställning av de randomiserade kontrollerade interventionsstudier av antihypertensiv behandling som ingick i Cochrane-analysen av ordinationsföljksamhet [32].

Författare År Referens	Inkluderade	Exkluderade	Intervention
Sackett 1975 [58]	Manliga stålverksarbetare med bestående förhöjt blodtryck men utan blodtrycksmedicinering senaste 6 månaderna	Sekundär hypertoni, annan medicinering	a. Vård på arbetsplats, under betald arbetstid, av företagsläkare (n=37) b. Detaljerad information om hypertoni och dess konsekvenser samt vikten av följksamhet (n=28) c. Både a och b (n=44)
Haynes 1976 [33]	Andra fasen av Sackett och medarb [58]. Patienter som tagit <80 % av doserna vid tableträkning och som inte uppnått DBT <90 mm Hg efter 6 månader		”Tailoring”, självuppföljning av läkemedel och blodtryck, belöningar för bättre compliance och lägre blodtryck (n=20)
Johnson 1978 [37]	Patienter, 35–65 år, med blodtrycksmedicinering sedan minst 1 år och kvarstående blodtrycksförhöjning		a. Självmätning av blodtryck i hemmet (n=34) b. Månatliga hembesök med blodtrycksmätning (n=33) c. Både a och b (n=35)

Kontroll	Utfallsmått	Effekt på följsamhet	Effekt på blodtrycket	Kommentar
Vanlig vård via husläkare (n=25)	Tabletträkning, koncentration av läkemedel och metaboliter i urin, självrapportering, blodtrycksmätning	Nej	Nej	Liten studie
Vanlig vård (n=18)	Tabletträkning, blodtrycksmätning hemma och på fabriken	Ja	Nej	”Tailoring” innebär att patienten kopplar läkemedelsintaget till fasta dagliga rutiner. Liten studie
Ingendera intervention (n=34)	Intervju, tabletträkning, blodtrycksmätning	Nej	Nej	Liten studie

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8.2 fortsättning

Författare År Referens	Inkluderade	Exkluderade	Intervention
Logan 1979 [44]	Fast anställda med måttligt förhöjt blodtryck och utan blodtrycksbehandling de senaste tre månaderna	Sekundär hypertoni, annan medicinering, gravida	"Arbetsplatsvård" förmedlad av sköterska på arbetsplatsen, tailoring, självmätning av blodtryck, belöning för bättre compliance och lägre blodtryck (n=232)
Baird 1984 [8]	Patienter med mild till måttlig hypertoni adekvat kontrollerade med betablockare i monoterapi eller i kombination med ett diuretikum	Patienter med kontraindikation mot beta-blockerare	Tidigare behandling sattes ut. Metoprolol depottabl 200 mg på morgonen (n=193)
Becker 1986 [9]	Patienter, 20–80 år, på blodtrycksmedicin och ett SBT >90 mm Hg vid minst ett mättillfälle de senaste 2 åren	Patienter med svårigheter att följa instruktioner	Speciell, minnesförstärkande, läkemedelsförpackning, (n=86)
Friedman 1996 [26]	Patienter, ≥60 år, på blodtrycksmedicin med ett SBT ≥160 mm Hg och/eller DBT ≥90 mm Hg	Patienter med livshotande sjukdom; språksvårigheter; avsaknad av telefon eller förmåga att använda telefon	Vanlig vård samt själv-mätning av BT och datorbaserad interaktiv telefonkommunikation (information och följsamhetsfrågor) mellan läkarbesöken (n=133)
Girvin 1999 [28]	Patienter med mild hypertoni på monoterapi. Ingående blodtryck var i medeltal 153/97 (n=25)	Patienter med sekundär hypertoni, graviditet, amning, kardiovaskulära komplikationer etc	Enalapril 20 mg en gång per dag. Cross-over med 4-veckorsperioder

Kontroll	Utfallsmått	Effekt på följsamhet	Effekt på blodtrycket	Kommentar
Vanlig vård via "husläkare" (n=225)	Frågeformulär, hembesök med tableträkning, blodtrycks-mätning	Ja (följsamhet 68% vs 49%)	Ja (målblod-trycket uppnåddes av 49% vs 28%)	Tailoring, se kommentar ovan (Haynes och medarb)
Tidigare behandling sattes ut. Metoprolol 100 mg 2 gånger per dag (n=196)	Tabletträkning samt mätning av metoprolol i urin vid 6 och 10 veckor. Hjärtfrekvens och blodtryck. Biverkningar	Ja	Nej	Ingen skillnad i biverkningsfrekvens eller urinhalter av metoprolol
Vanlig läkemedelsförpackning (n=85)	Patientintervju, tableträkning, blodtrycks-mätning	Nej	Nej	Vissa patienter upplevde specialförpackningen som besvärlig
Vanlig vård (n=134)	Tabletträkning samt blodtrycksmätning	Ja	Ja	
Enalapril 10 mg 2 gånger dagligen. Cross-over med 4-veckors perioder	Tabletträkning, MEMS-burk (elektronisk registrering av läkemedelsförpackningens öppnande), blodtrycks-mätning	Ja	Nej	Tendens till bättre kontroll av blodtrycket med tvådosering. Liten studie

Rekommenderad litteratur

American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research: Hypertension Primer; 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2003.

Dollery C. Therapeutic Drugs; 2nd ed. Churchill Livingstone, Harcourt Brace and Company Ltd, Edinburgh; 1999.

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; 10th ed. McGraw-Hill, New York; 2001.

Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials; 2nd ed. Lippincott-Raven Publ, Philadelphia; 1996.

Burke LE, Okene IS. Compliance in healthcare and research. (American Heart Association Monograph Series), Futura Publ. Co, Armonk, NY; 2001.

Referenser

1. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. Arch Intern Med 1991;151: 1413-23.
2. SBU-rapport nr 144. Patient-läkarrelationen. Natur och Kultur; 1999.
3. Ameling EH, de Korte DF, Man in 't Veld A. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of betaxolol. J Cardiovasc Pharmacol 1991;18:752-60.
4. Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms Distress Index: a sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. Arch Intern Med 1999;159:693-700.
5. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997; 336:1117-24.
6. Applegate WB. Quality of life during antihypertensive treatment. Lessons from the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Am J Hypertens 1998;11:57S-61S.
7. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. Arch Intern Med 1994; 154:2154-60.
8. Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG, Dawson KG, Laplante LE, Larochelle P, et al. A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. Betaloc Compliance Canadian Cooperative Study Group. Clin Invest Med 1984;7:95-102.
9. Becker LA, Glanz K, Sobel E, Mossey J, Zinn SL, Knott KA. A randomized trial of special packaging of antihypertensive medications. J Fam Pract 1986;22:357-61.
10. Beto JA, Bansal VK. Quality of life in treatment of hypertension. A metaanalysis of clinical trials. Am J Hypertens 1992;5: 125-33.
11. Bittner V, Oparil S. Hypertension. Cardiovascular Health and Disease in Women. In: P. Douglas, editor.; 2002. p 93-139.
12. Boissel JP, Collet JP, Lion L, Ducruet T, Moleur P, Luciani J, et al. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAP Study Group. Optimiser le Choix d'un Anti-hypertenseur de Première Intention. J Hypertens 1995;13: 1059-67.
13. Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, Fletcher AE. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life. J Hum Hypertens 2000; 14:205-12.

14. Burke L, Okene I. Compliance in healthcare and research. In: American Heart Association Monograph Series. Armonk, New York: Futura Publ.Co; 2001. p 354.
15. Croog SH, Elias MF, Colton T, Baume RM, Leiblum SR, Jenkins CD, et al. Effects of antihypertensive medications on quality of life in elderly hypertensive women. *Am J Hypertens* 1994;7:329-39.
16. Croog SH, Kong BW, Levine S, Weir MR, Baume RM, Saunders E. Hypertensive black men and women. Quality of life and effects of antihypertensive medications. Black Hypertension Quality of Life Multicenter Trial Group. *Arch Intern Med* 1990;150:1733-41.
17. Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986;314:1657-64.
18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, 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.
19. Dahlöf B, Lindholm LH, Carney S, Pentikainen PJ, Ostergren J. Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group. *J Hypertens* 1997;15:1327-35.
20. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, Wester PO. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992;10:1525-30.
21. Ferrara LA, Di Marino L, Russo O, Marotta T, Mancini M. Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients. The Doxazosin-Captopril in Hypercholesterolemic Hypertensives Study. *Hypertension* 1993;21:97-104.
22. Fletcher A. Quality of life in the management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:961-72.
23. Fletcher AE, Bulpitt CJ, Chase DM, Collins WC, Furberg CD, Goggin TK, et al. Quality of life with three antihypertensive treatments. Cilazapril, atenolol, nifedipine. *Hypertension* 1992;19:499-507.
24. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:405-12.
25. Freytag F, Schelling A, Meinicke T, Deichsel G. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther* 2001;23:108-23.
26. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, Carey K. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996;9:285-92.
27. Frimodt-Moeller J, Poulsen DL, Kornerup HJ, Bech P. Quality of life, side effects and efficacy of lisinopril compared

- with metoprolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:215-21.
28. Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999;17:1627-31.
29. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157:638-48.
30. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
31. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
32. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software; 2003.
33. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, Johnson AL. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976;1:1265-8.
34. Hjerdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992;10:1437-46.
35. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000;160:1477-83.
36. Hunt SM. Quality of life claims in trials of anti-hypertensive therapy. *Qual Life Res* 1997;6:185-91.
37. Johnson AL, Taylor DW, Sackett DL, Dunnett CW, Shimizu AG. Self-recording of blood pressure in the management of hypertension. *Can Med Assoc J* 1978;119:1034-9.
38. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. TEES Study Group. *J Hypertens* 1999;17:293-302.
39. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
40. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.

41. Lee D, Mendes de Leon CF, Jenkins CD, Croog SH, Levine S, Sudilovsky A. Relation of hostility to medication adherence, symptom complaints, and blood pressure reduction in a clinical field trial of antihypertensive medication. *J Psychosom Res* 1992;36:181-90.
42. Lewis CE, Grandits A, Flack J, McDonald R, Elmer PJ. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1996;156:377-85.
43. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
44. Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes RB. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. A controlled trial. *Lancet* 1979;2:1175-8.
45. Malmqvist K, Kahan T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2000;13:504-11.
46. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Fries ED, Kochar MS, et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
47. Neaton JD, Grimm RH, Jr., Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-24.
48. Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. NICS-EH Study Group. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives. *Hypertens Res* 2000;23:33-7.
49. Omvik P, Thaulow E, Herland OB, Eide I, Midha R, Turner RR. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertens* 1993;11:103-13.
50. Oparil S, Barr E, Elkins M, Liss C, Vrecenak A, Edelman J. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996;18:608-25.
51. Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens* 1991;9:1097-104.
52. Östergren J, Storstein L, Karlberg BE, Tibblin G. Quality of life in hypertensive patients treated with either carvedilol or enalapril. *Blood Press* 1996;5:41-9.
53. Perez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, Baron RB, Hauck WW, Acree M, Coates TJ. The effects of propranolol on cognitive function and quality

of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med* 2000;108:359-65.

54. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. HANE Trial Research Group. *BMJ* 1997; 315:154-9.

55. Robbins MA, Elias MF, Croog SH, Colton T. Unmedicated blood pressure levels and quality of life in elderly hypertensive women. *Psychosom Med* 1994;56: 251-9.

56. Roel JP, Hildebrandt CL, Grimm RH, Jr. Quality of life with nonpharmacologic treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:466-72.

57. Rosenthal J, Bahrmann H, Benkert K, Baumgart P, Bonner G, Klein G, et al. Analysis of adverse effects among patients with essential hypertension receiving an ACE inhibitor or a beta-blocker. *Cardiology* 1996;87:409-14.

58. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975;1:1205-7.

59. Sackett DL, Snow JC. Compliance in Health Care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.

60. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The Quality-of-

Life Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:907-13.

61. Testa MA, Hollenberg NK, Anderson RB, Williams GH. Assessment of quality of life by patient and spouse during antihypertensive therapy with atenolol and nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Hypertens* 1991;4:363-73.

62. Testa MA, Turner RR, Simonson DC, Krafchik MB, Calvo C, Luque-Otero M. Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain. *Gastrointestinal Therapeutic System. J Hypertens* 1998;16:1839-47.

63. Thaler L, Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Oberman A, Langford HG. Effect of withdrawal of antihypertensive drug on depressive mood. *Am J Hypertens* 1993;6:1055-62.

64. Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991; 114:613-20.

65. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blafox MD, Davis B, Langford H. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992;5:37-44.

66. Weir MR, Elkins M, Liss C, Vrecenak AJ, Barr E, Edelman JM. Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996;18: 411-28.

67. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics. *Am J Med* 1996;101:83S-92S.
68. Wiklund I, Halling K, Ryden-Bergsten T, Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Press* 1997;6:357-64.
69. Wilansky S. Pathophysiology, clinical recognition, therapy, and prevention of hypertension. In: S Wilansky and JT Willerson, editors. *Heart Disease in Women*: Churchill-Livingstone; 2002. p 339-41.
70. Yodfat Y, Bar-On D, Amir M, Cristal N. Quality of life in normotensives compared to hypertensive men treated with isradipine or methyldopa as monotherapy or in combination with captopril: the LOMIR-MCT-IL study. *J Hum Hypertens* 1996;10:117-22.
71. Zachariah PK, Brobyn R, Kann J, Levy B, Margolis R, McMahon FG, et al. Comparison of quality of life on nitrendipine and propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 Suppl 4:S29-35.
72. Åberg H, Tibblin G. Addition of non-pharmacological methods of treatment in patients on antihypertensive drugs: results of previous medication, laboratory tests and life quality. *J Intern Med* 1989;226:39-46.

9. Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar

Slutsatser

1. Det finns ett flertal olika livsstilsåtgärder (fysisk aktivitet, viktminskning, kostförändringar eller stresshantering) som kan minska patientens risk för hjärt-kärlsjukdom med eller utan sänkning av blodtryck.
2. Livsstilsåtgärder kan sänka blodtrycket och minska behovet av blodtryckssänkande läkemedelsbehandling. Sådana åtgärder bör vara basen i omhändertagandet.
3. Även för patienter med högt blodtryck är rökstopp en prioriterad åtgärd, som kan medföra stora behandlingsvinster.

Inledning

Det har länge förelegat konsensus om att grunden för behandlingen av patienter med milt till måttligt förhöjt blodtryck är icke-farmakologisk, dvs att åstadkomma livsstilsförändringar, som syftar till att sänka blodtrycket och/eller att minska patientens risk för hjärt-kärlkomplikationer, oberoende av effekter på blodtrycket [3]. Sådana livsstilsfaktorer är bl a kost- och motionsvanor (övervikt), stress och rökning. Dessa behandlingsalternativ är dock mindre intensivt studerade än läkemedelsbehandlingar, i synnerhet vad avser effekter på patienternas prognos. Som stöd för en sammanställning av aktuell kunskap gjordes en litteratursökning som också omfattade systematiska litteraturöversikter. Litteratursökningen gör dock inte anspråk på att vara fullständig och systematisk.

Eftersom högt blodtryck sällan är ett isolerat tillstånd, bör en helhets-syn genomsyra behandlingen. Livsstilsinterventioner som påverkar flera riskfaktorer samtidigt – och därmed sänker den totala kardiovaskulära risken – bör därför eftersträvas. Få biverkningar och möjligheter att

motverka negativa effekter av farmakologisk behandling (på t ex ämnesomsättningen) är andra skäl att genomföra livsstilsförändringar.

De icke-farmakologiska strategier som har starkast vetenskaplig evidens avseende blodtryckssänkande effekter är fysisk aktivitet, viktnedgång vid övervikt, minskat saltintag och måttlig konsumtion av alkohol, men även kaliumersättning och stresshantering kan ha positiv effekt [9]. Rökstopp och förbättrade kostvanor torde även ha stor betydelse i detta sammanhang, men mer för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom generellt och förbättra prognosen vid högt blodtryck än för att sänka blodtrycket som sådant. De studier som belyser effekten av icke-farmakologisk behandling och riskfaktorintervention på kardiovaskulära händelser redovisas i Kapitel 10.

Fysisk aktivitet

De blodtryckssänkande effekterna av fysisk aktivitet har sammanställts i en metaanalys av Whelton och medarbetare [26]. Den baseras på 54 randomiserade kontrollerade studier omfattande 2 419 personer med både normalt och förhöjt blodtryck. Metaanalysen visade signifikanta sänkningar av både systoliskt och diastoliskt blodtryck, med i genomsnitt 4/3 mm Hg [26]. Det finns i tillgängliga studier inga belägg för att mer intensiv träning leder till större blodtryckssänkning, snarare finns visst vetenskapligt stöd för att måttligt intensiv aktivitet är effektivare än högintensiv träning [11]. Den allmänt vedertagna rekommendationen för att uppnå hälsovinster med fysisk aktivitet är motion minst 30 minuter åtminstone tre gånger i veckan (helst varje dag) [1,23]. Med motion menas aerob aktivitet (uthållighetsträning) som engagerar stora muskelgrupper, såsom snabb promenad, jogging, simning, cykling, skidåkning, dans och trädgårdsarbete.

Vilka är då mekanismerna bakom den fysiska aktivitetens effekter? Motion sänker blodtrycket oberoende av eventuell viktnedgång och motverkar insulinresistens med förhöjda insulinnivåer hos patienter med förhöjt blodtryck, och detta framhålls som en viktig faktor för att minska patienternas kardiovaskulära risk [26]. Fysisk träning minskar

även aktiviteten i de sympatiska ”stressnerverna” och ökar aktiviteten i vagusnerven (”bromsnerven” för hjärtat), vilket torde vara av godo.

Vid analys av effekterna av motion finns det skäl att beakta svårigheterna med att mäta, rapportera och bedöma fysisk aktivitet, förutom blodtrycksmätningens metodologiska problem, svårigheter som även gäller för flertalet andra icke-farmakologiska metoder. Av denna anledning bör den självrapporterade aktiviteten kompletteras med fysiska tester av t ex syreupptagningen. Dessutom utgör personer som är villiga att behandlas med fysisk aktivitet ett selekterat urval av befolkningen, vilket kan påverka studieresultatens generaliserbarhet.

För att intervention med fysisk aktivitet ska kunna bli en effektiv och etablerad metod krävs ökad kunskap om hur man på individnivå motiverar och stimulerar till fortsatt aktivitet över tiden och hur man anpassar nivån och typen av aktivitet till olika grupper i samhället (framför allt utsatta grupper, såsom handikappade, överviktiga och äldre). Utöver individuell intervention, som är effektivast med individuellt anpassad handledning och uppföljning, är det ett samhällsintresse att öka den fysiska aktiviteten generellt.

Viktminskning

Viktminskning har i flera omfattande studier visat sig kunna sänka ett måttligt förhöjt blodtryck, framför allt vid övervikt [22]. En Cochrane-översikt beskriver att en viktminskning om 3–9 procent hos överviktiga hypertoni-patienter sänker deras blodtryck med ungefär 3/3 mm Hg [18]. Att vidmakthålla blodtrycket på den eftersträlvade nivån kräver givetvis en bibehållen viktminskning, vilket innebär välkända svårigheter på lång sikt. Den blodtryckssänkning som erhållits i olika viktminskningsstudier har varierat mellan 1 och 10 mm Hg.

Troligen är det inte bara själva viktminskningen som har betydelse för blodtrycket och den kardiovaskulära risken, utan även viktreduktionens oberoende positiva effekt på individens metabola profil (effekter på blodfetter, insulinkänslighet och sockeromsättning).

Generell kostförändring

I en åttaveckors interventionsstudie, DASH, randomiserades patienterna till en kontrollgrupp där kosten hade typisk västerländsk profil (en mindre andel frukt och grönsaker samt en tämligen hög andel fett), en grupp som kostmässigt påminde om kontrollgruppen men med ökad mängd frukt och grönsaker samt en grupp med så kallad DASH-diet bestående av frukt, grönsaker och produkter med låg fetthalt [4]. Vikterna förändrades inte. Blodtrycket sänktes med 2,8/1,1 mm Hg i frukt- och grönsaksgruppen och med 5,5/3,0 mm Hg i DASH-dietgruppen. Störst blodtryckssänkning uppnåddes bland patienterna med högst blodtryck. Det tycks alltså vara av betydelse att både minska det totala kaloriintaget och andelen fett som intas för att få en god blodtrycks-sänkning av viktreduktion. Övriga tillgängliga koststudier har funnit sänkningar av blodtrycksnivån med cirka 5 mm Hg som mest. Långtids-effekterna av dietär intervention är emellertid oklara.

TONE (se Kapitel 10) visade att en kombination av viktreduktion och minskat saltintag minskade behovet av återinsättning av blodtryckssänkande läkemedel, men den var för liten för att visa effekter på kardiovaskulär sjukdom av dietintervention [24].

Vidare finns det starka belägg för att rekommendera ett ökat intag av fibrer och en större andel omättade fetter, som synes ha hjärt-kärlskyddande egenskaper [17]. Enkelomättat fett finns bl a i olivolja och fleromättat fett finns i fiskolja (omega-3 fettsyror). Saltinnehållet i kosten diskuteras nedan.

Kostförändringar medför sannolikt positiva effekter avseende kardiovaskulär prevention utöver eventuella positiva effekter på blodtrycket, då de även påverkar metabola riskfaktorer som blodfetter och sockeromsättning.

Salt- och mineralintag

Flera stora studier har visat samband mellan intag av salt (natriumklorid) och blodtryck. En minskning av saltintaget med cirka 100 mmol (6 g) dagligen, vilket för vissa individer kan vara en ansevärd minskning, kan

sänka blodtrycket 1–5 mm Hg [2,10]. En studie, ”The DASH-Sodium Trial”, visade blodtryckssänkning med den så kallade DASH-dieten, men även med en saltreducerad västerländsk kost [20]. Blodtrycks-sänkande effekter av saltreducerad kost är inte beroende av samtidig viktminskning. Det råder viss oenighet om i vilken grad saltrestriktion sänker blodtrycket, men visst stöd finns för att salteffekten är dosbe- roende. I studierna har effekterna på blodtrycket av reducerat saltintag varierat med studieindividernas ålder, den ursprungliga blodtrycksnivån, saltkänslighet, etnicitet m m.

Det bör framhållas att en metaanalys visat att saltrestriktion som sänkte blodtrycket även medförde höjda nivåer av renin, aldosteron, noradrena- lin och LDL-kolesterol [12], samt att en Cochrane-översikt påvisat endast minimalt samband mellan saltintag och blodtryck i studier som varat mer än sex månader [15]. Det finns därför anledning att vara försiktig med att extrapolera resultat från korttidsstudier till effekter över lång tid.

Minskat saltintag syftar till effekter liknande dem man uppnår med diu- retika och blodtrycket sänks förmodligen via en minskning av kärlens retbarhet. Innan effektiva blodtryckssänkande läkemedel introducerats var en kraftig restriktion av saltintaget ett av få sätt att sänka blodtryck- et. Reduktion av saltintaget i sådan omfattning att blodtrycket sjunker kräver emellertid omfattande förändringar i kosten (det räcker inte att salta mindre på maten). I Sverige konsumeras måttligt mycket salt och det är svårt att under lång tid reducera saltintaget väsentligt. På befolk- ningsnivå är det sannolikt av godo att begränsa saltintaget. Enskilda storkonsumenter kan ha nytta av kostrådgivning, men saltreduktion bör främst ses som ett möjligt komplement till övrig behandling.

Kaliumersättning har i vissa studier visat sig sänka blodtrycket hos personer med såväl normalt som förhöjt tryck, men studierna har varit av skiftande kvalitet och kaliumtillskott är inte en allmänt accepterad behandlingsprincip [25]. Kostens kaliuminnehåll varierar med intag av frukt och grönsaker; kostförändringar med ökat intag av frukt och grön- saker är önskvärda ur flera aspekter.

Dokumentationen är fortfarande oklar när det gäller effekterna av ett ökat dietärt intag av magnesium och kalcium, såväl effekter på blodtrycket som påverkan på hjärt-kärlfunktion och förändring i risk för klinisk hjärt-kärlsjukdom.

Alkoholkonsumtion

Det är väl dokumenterat att en överkonsumtion av alkohol höjer blodtrycket (framför allt det diastoliska), samt att en sänkning av alkoholintaget i dessa fall är förenat med en dosberoende sänkning av blodtrycket [6]. Denna effekt har observerats hos både män och kvinnor, den verkar öka med åldern och kan förvärras av rökning [27]. Måttligt alkoholintag har i epidemiologiska studier visat sig vara förenat med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom, varför det torde vara en dosfråga huruvida alkohol har positiva eller negativa effekter. Det finns dock inte någon dokumentation som stödjer användning av alkohol i förebyggande syfte för icke-konsumenter.

Stresshantering

Upplevelser av stress är subjektiva och svåra att objektivt jämföra mellan individer. Man bör skilja mellan tillfällig och kronisk stress. Tillfällig stress kan utlösa en hjärt-kärlhändelse, medan kronisk stress kan ha en negativ inverkan på de underliggande sjukdomsmekanismerna och bidra till högt blodtryck och utvecklingen av ateroskleros. Det är sannolikt även av betydelse om stressen är omgivningsrelaterad (t ex buller) eller förorsakas av upprepade krav- eller konfliktsituationer. Individuella reaktioner på stress varierar med förmågan att hantera en stressande situation, och graden av egen kontroll har stor betydelse. Det är därför angeläget att eftersträva tydliga definitioner och relevanta mätmetoder vid utvärdering av effekter av stress och stresshantering.

Upplevd stress höjer blodtrycket, vilket är en fysiologisk anpassning som är helt normal [14]. I djurexperiment höjer kronisk stress den generella blodtrycksnivån, varför stress teoretiskt kan tänkas bidra till primär hypertoni hos vissa individer. Stress och personlighetsfaktorer förefaller också ha viss betydelse för kardiovaskulär risk. Det sympatiska nervsys-

temet aktiveras av stress och det förefaller logiskt att minska denna aktivitet med beteendemodifikation [21]. Även insöndring av kortisol från binjurebarken påverkas av stress och det kan ha betydelse för utvecklingen av metabola förändringar och hjärt-kärlsjukdom. Beteendebaserade metoder som, i varierande grad, visats kunna sänka ett måttligt förhöjt blodtryck är biofeedback, meditation, yoga, muskulär avslappning, kognitiv beteendeterapi samt att helt enkelt själv mäta blodtrycket. Mest effektiva har kombinationer av de olika metoderna varit [8].

Få välgjorda studier har emellertid kunnat visa betydelsefulla och varaktiga sänkningar av blodtrycket genom beteendeterapi. Ett viktigt metodologiskt problem är att inläring av en avslappningsteknik eller ett modifierat beteende kan sänka blodtrycket i samband med själva mätningen, utan att man därför erhållit en generell blodtryckssänkning [16]. Med en kombination av kognitiv beteendeterapi och andra metoder har man i ett par studier dock lyckats sänka blodtrycket 10 mm Hg eller mer [8]. En randomiserad kontrollerad studie av Patel och medarbetare visade att avslappningsövningar och träning i stresshantering resulterade i en blodtryckssänkning som kvarstod under fyra års uppföljning (se Kapitel 10) [19]. Den ursprungliga stressnivån har varit avgörande för storleken av blodtryckssänkningen i studier med positiva resultat och de metodologiska problemen med beteendemodifierande terapi ska ej underskattas [16].

Rökning

Majoriteten av studierna inom området visar att rökning inte har någon varaktig påverkan på blodtrycket [5]. Rökningens skadliga effekter på hjärta och kärl är dock oomtvistade och de kroniska skadeverkningarna av rökning på hjärt-kärlsystemet anses också försvåra framtida behandling av högt blodtryck [28]. Rökstopp är ett av de mest eftersträvaransvärda och kostnadseffektiva behandlingsmålen ur ett allmänt medicinskt perspektiv, trots att blodtrycket sannolikt ej påverkas. Betydelsen av rökning vid behandling av högt blodtryck analyseras i Kapitel 10.

Koffein

Koffein har i vissa studier resulterat i blodtryckshöjning i det omedelbara förloppet, medierat av ett ökat kärlmotstånd. Effekten har varit tydligare och varat längre hos personer med ett redan förhöjt blodtryck. Resultaten avseende koffeinets effekter på blodtrycket har dock inte varit konklusiva [13].

Sammanfattning

Icke-farmakologisk behandling med olika livsstilsförändringar kan sänka blodtrycket, åtminstone på kort sikt. Även om blodtryckssänkningarna i allmänhet varit relativt små (cirka 1–5 mm Hg), kan de vara av betydelse vid lätt till måttligt förhöjt blodtryck. Utöver blodtryckssänkning syftar flertalet livsstilsprogram till en allmän prevention av hjärt-kärlsjukdom, som är betydelsefullt för patienter med högt blodtryck. En förutsättning för goda effekter av livsstilsförändringar är givetvis en god följsamhet till råden. Det finns inga hållpunkter för betydelsefulla könsskillnader avseende effekter av livsstilsåtgärder [7]. Implementering av livsstilsförändringar på individnivå kräver särskilda insatser om man ska nå framgång. När det gäller långtidsuppföljning av effekter på blodtrycket av icke-farmakologiska åtgärder är det vetenskapliga underlaget begränsat. Effekter på sjuklighet och dödlighet har ännu inte tydligt visats i randomiserade, kontrollerade studier (se Kapitel 10).

Farmakologiska och icke-farmakologiska åtgärder bör komplettera varandra vid behandling av måttligt förhöjt blodtryck. När livsstilsförändringar inte ger tillräcklig effekt i sig förefaller de ändå kunna förstärka effekterna av läkemedelsbehandling. Lägre läkemedelsdoser och/eller färre läkemedel kan reducera biverkningar av och kostnader för läkemedlen. En hälsosam livsstil bör även eftersträvas på populationsnivå, som led i en allmän prevention av hjärt-kärlsjukdom.

Rekommenderad översiktslitteratur

American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research: Hypertension Primer; 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2003.

Referenser

1. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
2. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.
3. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083-93.
4. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
5. Beilin LJ. Stress, coping, lifestyle and hypertension: a paradigm for research, prevention and non-pharmacological management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:739-52.
6. Beilin LJ, Puddey IB, Burke V. Lifestyle and hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:934-45.
7. Bittner V, Oparil S. Hypertension. Cardiovascular Health and Disease in Women. In: P. Douglas, editor.; 2002. p 93-139.
8. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, Georgiades A, Tweedy D. Biobehavioral approaches to the treatment of essential hypertension. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:569-89.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, 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.
10. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure : a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000;35:858-63.
11. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484-92; discussion S93-4.
12. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
13. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL, Sung BH, Wilson MF. Caffeine and stress: implications for risk, assessment, and management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3:354-61.
14. Hjelm Dahl P. Cardiovascular system and stress. In: G. Fink, editor. *Encyclopedia of Stress* (vol 1). London: Academic Press; 2000. p 389-403.

15. Hooper L, Bartlett C, Davey SM, Ebrahim S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003656.
16. Lane D, Carroll D. Stress management and cardiovascular disease. In: G. Fink, editor. *Encyclopedia of Stress* (vol 3). London: Academic Press; 2000. p 527-31.
17. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-33.
18. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostis B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000484.
19. Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;290:1103-6.
20. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
21. Steptoe A. Cardiovascular system and stress. In: G. Fink, editor. *Encyclopedia of Stress* (vol 2). London: Academic Press; 2000. p 425-03.
22. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.
23. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
24. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama* 1998;279:839-46.
25. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
26. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
27. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-7.
28. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149-59.

10. Effekter av att blodtrycket sänks

Slutsatser

1. Vid hypertoni minskar blodtryckssänkande behandling risken för slaganfall, hjärtinfarkt och död (Evidensstyrka 1).
2. Behandlingsmål vid okomplicerad hypertoni är ett systoliskt blodtryck under 140 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck under 90 mm Hg. Den absoluta behandlingseffekten är större med högre initialt blodtryck. Evidensstyrka 1.
3. Den relativa behandlingseffekten avseende hjärt-kärlsjukdom av antihypertensiv terapi är lika för kvinnor och män (Evidensstyrka 1). Inför start av behandling bör kvinnors lägre kardiovaskulära risk beaktas.
4. Det finns god dokumentation för att behandla hypertoni upp till 80 års ålder (Evidensstyrka 1). Behandlingseffekten förefaller kvarstå även i högre ålder (Evidensstyrka 3).
5. Den absoluta behandlingseffekten avseende sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom är större hos patienter med redan etablerad kranskärslsjukdom eller vänsterkammarhypertrofi (Evidensstyrka 1).
6. Vid samtidig förekomst av obehandlad hyperkolesterolemi (Evidensstyrka 1), övervikt (Evidensstyrka 1) eller rökning (Evidensstyrka 3) har antihypertensiv terapi mindre behandlingseffekt på kardiovaskulära komplikationer. Samtidig intervention mot flera riskfaktorer vid hypertoni förefaller ha gynnsam effekt på kardiovaskulär sjuklighet (Evidensstyrka 3).

7. Den absoluta behandlingseffekten avseende sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom är större vid samtidig förekomst av diabetes mellitus typ 2 (Evidensstyrka 1). Vid samtidig diabetes mellitus (typ 1 eller 2) gäller ett målblodtryck under 130/80 mm Hg för att motverka utveckling av njurskada (Evidensstyrka 1). När det gäller kardiovaskulär sjuklighet och död är dock betydelsen av detta lägre blodtrycksmål ofullständigt studerat.
8. Vid genomgången cerebrovaskulär sjukdom minskar behandling med antihypertensiva läkemedel risken för hjärtinfarkt (Evidensstyrka 3) och återinsjuknande i slaganfall (Evidensstyrka 1). Behandlingseffekten är oberoende av samtidig förekomst av hypertoni.
9. För patienter med okomplicerad hypertoni är de gynnsamma behandlingseffekterna likartade för terapi baserad på de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare (Evidensstyrka 1). Hos patienter med hög kardiovaskulär risk *och samtidig* diabetes mellitus typ 2 kan blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet kan ge behandlingseffekter på hjärt-kärlsjukdom utöver den tryckrelaterade effekten (ACE-hämmare, Evidensstyrka 2; ARB, Evidensstyrka 3).

Inledning

Behandling av patienter med hypertoni syftar till att förebygga hjärt-kärlsjukdom. Sänkning av ett förhöjt blodtryck syftar till att reducera en bland flera kända riskfaktorer avseende sådan sjuklighet, och det kan ske med icke-farmakologisk och/eller farmakologisk terapi.

De enskilda randomiserade kontrollerade studier, där sjuklighet och död har rapporterats, som ligger till grund för kunskapen om värdet av att behandla mild till måttlig hypertoni finns i detalj redovisade i Volym 2, Appendix 1. Där anges studiernas hypotes, uppläggning och behandlingsstrategi, kriterier för inklusion (deltagande) respektive exklusion (icke-deltagande), populationsurval, huvudresultat i absoluta och relativa tal, en sammanställning av statistisk utvärdering av huvudresultaten, samt en översikt av biverkningsfrekvenser och kontrollgruppernas blod-

trycksutveckling. Tillvägagångssättet för den systematiska litteratursökningen och bedömningen av de enskilda studierna finns presenterat i Kapitel 4. Här presenteras de enskilda studierna därför endast kortfattat i kronologisk ordning och i några sammanfattande tabeller (Tabell 10.1–10.9). Studiernas kvalitet värderas i texten som mycket god, god, tämligen god, eller acceptabel. Om studiernas vetenskapliga bevisvärde istället graderas i högt, medelhögt och lågt såsom föreslagits kan studier med acceptabel kvalitet sägas motsvara en undersökning med medelhögt bevisvärde, medan övriga motsvarar undersökningar med högt bevisvärde, se Tabell 10.1–10.4 [46].

Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontrollgrupp

VA II

Den första publicerade undersökningen rörande värdet av att behandla mild till måttlig hypertoni var ”Veterans Administration Study II” (VA II) som publicerades 1970 [1,2,97,118]. Denna dubbelblinda placebokontrollerade studie omfattande 380 män, varav närmare hälften var svarta, och den genomfördes med individer som initialt utreddes under vistelse på sjukhus. Man utvärderade effekterna av blodtrycksbehandling på kardiovaskulär morbiditet (sjuklighet) och mortalitet (dödlighet); effekterna indelades i sådana som relaterade direkt till högt blodtryck och sådana som relaterade till aterosklerotiska manifestationer. Innan patienterna inkluderades i studien hade de visat god följsamhet till föreskriven behandling. Den aktiva behandlingen bestod av en trippelregim med diuretikum, hydralazin och reserpin, vilken gav en betydande skillnad i blodtryck (31/19 mm Hg) mellan de två grupperna (aktiv terapi respektive placebo). Medeluppföljningstiden var 3,8 år. Mortaliteten reducerades till hälften i den aktivt behandlade gruppen och denna reduktion betingades uteslutande av minskad vaskulär mortalitet, framför allt i slaganfall. Behandlingen var effektivare för direkt blodtrycksrelaterade händelser (inklusive allvarlig hjärtsvikt) än för kranskärslssjukdom. Den totala sjukligheten i kranskärslssjukdom var väsentligen opåverkad av aktiv terapi. Behandlingseffekterna förefaller betydande men någon formell statistisk utvärdering av dessa

behandlingseffekter har inte presenterats. Subgruppsanalyser visade att behandlingseffekten var högre vid högre initialt diastoliskt blodtryck och relaterad till graden av blodtryckssänkning. Vidare reducerades sjukligheten mer hos dem som uppvisade tecken på organförändringar betingade av hypertonisjukdomen.

Denna undersökning, som markerar början av moderna studier rörande mildare former av hypertoni, bedöms vara av god kvalitet. Den visar klara effekter av hypertoni-behandling på blodtrycksrelaterad sjuklighet i en hypertoni-population med hög risk. Giltigheten av resultaten begränsas av att studien är liten och terapin inte helt aktuell och av att studiepopulationen (en stor andel svarta män på sjukhus, patienternas följsamhet till terapi i förväg dokumenterad) inte är representativ för en genomsnittlig patientpopulation.

USPHS

”US Public Health Service Study” (USPHS) planerades för att påvisa reduktion av mortalitet till samma nivå som den icke-kardiovaskulära dödligheten i den amerikanska manliga befolkningen genom blodtryckbehandling [106]. Aktiv terapi i form av diuretikum och reserpin i kombination jämfördes dubbelblindt mot placebo på 389 individer, företrädesvis vita män utan övriga riskfaktorer och med en medelålder av 44 år. Patienterna följdes under i genomsnitt 7 år. Endast omkring hälften av patienterna kvarstod på randomiserad behandling vid studiens slut. Få händelser inträffade under uppföljningstiden, och man kunde därför inte visa någon effekt av behandlingen på sjuklighet eller död.

En styrka med denna studie är den långa uppföljningstiden, en svaghet att materialet är alltför litet och uppvisar för låg risk. Man kan då heller inte förvänta sig att kunna påvisa några behandlingseffekter. Dessutom begränsas resultatens generaliserbarhet av att bortfallet är så stort. Terapi-vallet är inte heller längre aktuellt. Sammantaget bedöms studiens kvalitet dock vara acceptabel.

VA–NHLBI

Det framstod allt klarare att betydligt större studiepopulation erfordrades för att kunna utvärdera värdet av blodtryckssänkande behandling hos individer med mild hypertoni och låg risk för hjärt-kärlsjukdom. Möjligheten av att praktiskt kunna genomföra en sådan stor studie undersöktes i "Veterans Administration – National Heart, Lung, and Blood Institute Feasibility Trial" (VA–NHLBI) [4]. I denna förstudie inkluderades 1 012 unga (medelålder 38 år) individer, till övervägande del vita män, vilka dubbelblint randomiserades till diuretikabaserad terapi eller placebo och följdes under 1,5 år. En betydande andel av deltagarna (35 procent) hade normaliserat blodtrycket efter ett år på placebo. Det förelåg också ett betydande bortfall. Få kliniska händelser inträffade under observationstiden och man kunde inte påvisa någon skillnad mellan grupperna.

Målsättningen med denna undersökning var att undersöka genomförbarheten av en planerad stor studie. Kvaliteten på studien bedöms som endast tämligen god, ur den aspekten att studiepopulationen var alltför liten för att utvärdera effekterna av blodtryckssänkning på sjuklighet och död.

HDFP

I "Hypertension Detection and Follow-up Program" (HDFP) randomiserades 10 940 patienter i en öppen studie till ett systematiserat anti-hypertensivt behandlingsprogram vid speciella blodtrycksmottagningar, eller till sedvanligt medicinskt omhändertagande i det amerikanska samhället [5,6,8,9,12,13,18,23,116]. Detta innebär att även kontrollgruppen till viss del erhöll blodtryckssänkande behandling. Randomiseringen gjordes inom tre nivåer beroende på diastoliskt blodtryck: 90–104, 105–114 och ≥ 115 mm Hg. Få exklusionskriterier förelåg; bl a inkluderades patienter med diabetes mellitus. Hälften av deltagarna var män och hälften var vita.

Behandlingen i den aktiva gruppen var diuretikabaserad med tilllägg av anti-adrenerga och kärlvidgande läkemedel. Kontrollgruppens behandling registrerades inte. Total mortalitet var primär utfallsvariabel

och studien var planerad med 5 års uppföljning av samtliga deltagare. Gruppen som behandlades vid specialmottagningar erhöll i högre grad läkemedelsbehandling och uppvisade lägre blodtryck än kontrollgruppen under studietiden. Den totala mortaliteten var lägre bland dem som följdes vid de speciella mottagningarna än i kontrollgruppen. Man kunde också visa reducerad sjuklighet i slaganfall och kranskärslssjukdom i gruppen som behandlades vid specialmottagningarna. Behandlingseffekterna sågs hos både män och kvinnor, i alla åldersgrupper och vid alla blodtrycksnivåer, men effekten avseende kranskärslssjukdom var större vid högre blodtrycksnivåer (dock inte statistiskt säkerställt) och mindre i yngre åldrar. Behandlingsvinsten hos yngre vita kvinnor var obetydlig. Resultaten avseende kranskärslssjukdom måste tolkas med stor försiktighet då man för diagnostik av kranskärslssjukdom accepterat såväl tillkomst av förändringar på EKG som uppgifter vid patientintervjuer eller från speciella frågeformulär.

Vid det formella avbrytandet av studien hade en stor andel patienter följts i nästan 7 år. Därefter genomfördes en 2-årsuppföljning, vilket innebär att observationstiden förlängdes till 8,3 år. Skillnaderna i blodtryckskontroll var emellertid marginell mellan de två studiegrupperna under dessa sista två år. Resultaten avseende död oavsett orsak visade att behandlingseffekten absolut sett ökade med den längre uppföljningstiden och då framför allt för dem med mild till måttlig hypertoni, för de yngre åldersgrupperna (30–49 år, 50–59 år) och för vita kvinnor. Även dödligheten i slaganfall (35 procent) och kranskärslssjukdom (23 procent) var lägre i den mer aktivt behandlade gruppen och de största skillnaderna härvidlag observerades hos dem med mild hypertoni (diastoliskt blodtryck 90–104 mm Hg). En möjlig tolkning av dessa fynd är att yngre personer med mild blodtrycksstergring fick sämre behandling i kontrollgruppen. En alternativ tolkning är att vinsterna i form av lägre dödlighet uppträder först efter många års behandling och att detta är särskilt viktigt hos yngre och medelålders personer, vars absoluta risk är relativt låg i ett femårsperspektiv.

Detta är en studie av tämligen god kvalitet. Undersökningen är samhällsbaserad, den omfattar alla nivåer av blodtrycksförhöjning och har få exklusionskriterier, varför den representerar hypertonipopulationen

bättre än många andra studier. En nackdel är att studien inte är placebo-kontrollerad utan öppet jämför två regimer, som utöver skillnader i blodtrycksterapi även kan medföra skillnader i övrigt omhändertagande, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Sannolikheten att visa en effekt av aktiv terapi i jämförelse med icke-behandling minskar genom att kontrollgruppen också erhåller blodtrycksbehandling. De med de högsta blodtrycken i kontrollgruppen kan förväntas ha fått mer intensiv terapi än de med lägre blodtrycksstegring, vilket kan ha accentuerat behandlingsvinsterna vid mild hypertoni. Den ofullständiga diagnostiken av kranskärslsjukdom (se ovan; ej primär utfallsvariabel) gör att resultaten måste tolkas med stor försiktighet.

ANBPS

”The Australian National Blood Pressure Study ” (ANBPS) är en enkel-blind placebokontrollerad studie på 3 427 män och kvinnor för att påvisa reduktion av total mortalitet och hjärt-kärlsjukdom vid mild hypertoni [7,11,14]. Studien bröts i förtid efter 4,0 år pga de gynnsamma effekterna av aktiv terapi. Behandlingen baserades på diuretika, med tilllägg av beta-blockerare eller metyldopa, eller kärlvidgande läkemedel. Omkring hälften av placebogruppen hade normalt blodtryck efter tre år. Behandlingseffekterna utvärderades efter två principer; dels endast för dem som kvarstod på avsedd terapi, ”on treatment”-analys, dels enligt den numera allmänt accepterade principen att analysera resultaten av samtliga patienter med hänsyn till vilken behandling de randomiserats till initialt, ”intention-to-treat”-analys. Aktiv terapi reducerade sjuklighet och död i slaganfall och tenderade att reducera död i kranskärslsjukdom. Total mortalitet reducerades signifikant vid analys ”on treatment” men inte enligt ”intention-to-treat”. Subgruppsanalyser talar för likartad effekt hos män och kvinnor och i alla åldrar men antalet händelser hos yngre och hos kvinnor var för lågt för att möjliggöra säkra slutsatser.

Fördelar med denna modernt upplagda studie på mild hypertoni är att den har adekvat storlek, att bortfallet vid uppföljning var lågt och att man ger en god resultatredovisning. Den bedöms vara av mycket god kvalitet. Stringenta exklusionskriterier gör att studiepopulationens representativitet för den allmänna populationen med mild hypertoni är

begränsad, vilket får räknas som en nackdel. Dessutom kvarstod endast två tredjedelar av patienterna på randomiserad terapi vid studiens slut. Hänsyn måste också tas till att en stor andel av deltagarna inte visade sig ha varaktig blodtrycksstegring. Sammantaget gör det att generaliserbarheten av resultaten är begränsad.

Oslo-studien

I Oslo studerades 785 symtomfria män i åldern 40–49 år i en öppen studie under i genomsnitt 5,5 år för att utvärdera effekterna av blodtrycksbehandling på kardiovaskulära komplikationer [73]. Behandlingen bestod av diuretikum, med tillägg av det centralnervöst verkande läkemedlet metyldopa eller beta-blockerare. Kontrollgruppen följdes likartat men utan att erhålla behandling. Aktiv behandling reducerade antalet slaganfall och övriga tryckrelaterade komplikationer. Det förelåg ingen statistiskt påvisbar skillnad i fråga om kranskärslsjukdom, kardiovaskulär död eller total mortalitet.

Detta är en studie av tämligen god kvalitet, väl genomförd och med lågt bortfall. En svaghet är att man studerar väsentligen friska yngre män och således inte en representativ population med mild hypertoni. Undersökningen är också liten och har inkluderat patienter med låg risk, varför det är svårt att påvisa skillnad avseende hjärt-kärlhändelser mellan grupperna.

MRC

En stor brittisk studie genomfördes i regi av "Medical Research Council" (MRC) med avsikt att undersöka dödlighet i slaganfall och hypertensiva komplikationer samt sjuklighet i slaganfall [19,22,92]. Totalt ingick 17 354 män och kvinnor som var patienter vid ett stort antal allmänläkarmottagningar. De randomiserades enkelblint till diuretikum eller beta-blockad, eller matchande placebo, vid behov med tillägg av metyldopa. Patienterna följdes i 5,5 år och knappt hälften av dem som då var kvar i studien kvarstod på randomiserad terapi. Inte mindre än 20 procent av de randomiserade hade fallit bort vid uppföljning. Nästan hälften av placebogruppen uppvisade normala blodtryck vid studiens

slut. Man fann att sjuklighet och död i slaganfall reducerades i grupperna med aktiv terapi. Sjukligheten i kranskärslssjukdom påverkades inte, liksom inte heller total mortalitet. Subgruppsanalyser talar för en större behandlingseffekt hos män avseende total mortalitet, att diuretika effektivare förebygger slaganfall än beta-blockerare och att behandlingseffekterna med beta-blockerare inskränker sig till icke-rökare. Dessa effekter av diuretika på slaganfall kan kanske förklaras av att man erhöll en något bättre blodtrycksreduktion. Biverkningar studerades detaljerat, men resultaten är svåra att tolka då undersökningen inte är dubbelblind.

Detta är en studie av god kvalitet omfattande ett stort antal patienter med övervägande mild hypertoni, och med lång uppföljningstid. Svagheter är att man genom strikta exklusionskriterier fått en population med relativt låg risk, som inte är representativ för alla individer med mild hypertoni i samhället. Den använda diuretikadosen är betydligt högre än vad som är brukligt idag, och man använde inte primärt kaliumtillskott eller kaliumsparande läkemedel. Tolkning av resultaten försvåras också av ett relativt stort patientbortfall vid uppföljning och att påfallande många i placebogruppen uppvisade normalt blodtryck vid olika tillfällen under studiens gång. I placebogruppen förekom aktiv terapi hos cirka 12 procent av patienterna.

TOMHS

Avsikten med ”Treatment of Mild Hypertension Study” (TOMHS) var att jämföra effekterna på blodtryck, blodfetter och andra metabola och biokemiska variabler, samt hjärtfunktion, av fem olika typer av anti-hypertensiva läkemedel ställda mot placebo [26,93]. Vidare undersöktes effekterna av läkemedelsbehandling på kardiovaskulär sjuklighet och död. Totalt 902 män och kvinnor med mild hypertoni randomiserades dubbelblint till diuretika, beta-blockad, alfa-blockad, kalciumantagonist, ACE-hämmare, eller placebo. Vid behov gavs diuretikum som tillägg (i diuretikagruppen gavs ACE-hämmare som tillägg). Samtliga deltagare erhöll omfattande icke-farmakologisk rådgivning rörande kost, alkohol och viktnedgång, fysisk aktivitet och beteendemodifiering. Uppföljningstiden var 4,4 år. Ungefär tre fjärdedelar av patienterna i de aktivt behandlade grupperna och två tredjedelar i kontrollgrup-

pen kvarstod på randomiserad terapi vid studiens slut. Blodtrycket reducerades måttligt i gruppen som erhöll enbart icke-farmakologisk terapi (kontrollgruppen); aktiv läkemedelsbehandling gav en ytterligare blodtrycksreduktion. Aktiv terapi påverkade inte sjuklighet eller död i hjärt-kärlsjukdom men hade visst gynnsamt inflytande på hjärtfunktion och livskvalitet. Några avgörande skillnader i det totala antalet biverkningar mellan de olika läkemedelsgrupperna och placebogruppen noterades inte. Typen av biverkningar och metabola effekter varierade på ett förväntat sätt mellan läkemedelsgrupperna. Se Kapitel 7 och 12.

Studien bedöms vara av tämligen god kvalitet. Den är väl genomförd och jämförelserna av effekter och bieffekter för flera av de idag använda läkemedlen bedöms särskilt värdefull. En nackdel är att studiens storlek är otillräcklig för att påvisa skillnader i kardiovaskulär sjuklighet och död (men adekvat för att studera övriga målsättningar). Dessutom är rapporteringen av dessa händelser ofullständig. Tolkningen av resultaten försvåras också av att en betydande andel av kontrollgruppen fick blodtryckssänkande läkemedel. Vidare kan studiens generaliserbarhet begränsas av att de undersökta patienterna hade en påtagligt mild blodtrycksförhöjning (se Tabell 10.1).

BBB

I den svenska studien "Behandla Blodtryck Bättre" (BBB) avsåg man att studera om diastoliskt blodtryck kan reduceras till lägre än 80 mm Hg och hur detta påverkar kardiovaskulära komplikationer och biverkningar [67]. Studien inkluderade 2 127 patienter som följdes under i genomsnitt 4,9 år. Blodtrycket reducerades från 155/95 mm Hg till 141/83 mm Hg i den intensivt behandlade gruppen, jämfört med 152/91 mm Hg i den grupp som skulle bibehålla ett diastoliskt blodtryck på 90–100 mm Hg. Studien genomfördes som en öppen undersökning enligt PROBE-design. Behandlande läkare avgjorde vilken typ av antihypertensiv behandling som gavs, varför studien inte tillåter någon utvärdering av effekter av olika blodtryckssänkande läkemedel. Den intensivt behandlade gruppen rapporterade färre biverkningar, utvärderat med ett speciellt frågeformulär hos 100 slumpmässigt utvalda patienter från vardera

behandlingsgruppen. Sjuklighet och död i slaganfall och akut hjärtinfarkt var lika i de två grupperna.

Studien har ett värde då den för första gången behandlar frågeställningen om behandlingseffekter och biverkningar då man sänker det diastoliska blodtrycket till 80–85 mm Hg. Den bedöms vara av acceptabel kvalitet. Svagheter begränsar dock. Viktigast är att antalet patienter som behövde inkluderas beräknades utifrån antagandet att behandlade patienter med ett diastoliskt blodtryck 90–100 mm Hg har samma kardiovaskulära risk som individer med obehandlad hypertoni, vilket är en överskattning av risken. Detta i förening med en måttlig (8 mm Hg) skillnad i diastoliskt blodtryck mellan grupperna tillåter inte studien att svara på frågan om behandlingseffekter på kardiovaskulär sjuklighet, dödlighet och biverkningar. Den öppna studiedesignen bidrar ytterligare till problemen med att värdera resultaten.

Syst-Eur

För att utvärdera effekter av nyare grupper antihypertensiva läkemedel vid behandling av äldre med isolerad systolisk hypertoni initierades studien "Systolic Hypertension in Europe" (Syst-Eur) [61,103,110,112,113,120]. För studien randomiserades 4 695 patienter (varav 67 procent kvinnor) till aktiv behandling med kalciumantagonist, med tillägg av ACE-hämmare och diuretika vid behov, eller till motsvarande placebo. Alla patienter var 60 år eller äldre och hade systoliskt blodtryck på 160–219 mm Hg och diastoliskt blodtryck mindre än 95 mm Hg. Inklusion i studien pågick under lång tid (1989–1997) trots att så hög andel som hälften av de undersökta patienterna kom att randomiseras. Medeluppföljningstiden var 2 år trots den långa inklusionstiden. Man uppnådde 10/5 mm Hg lägre blodtryck med aktiv behandling och såg en reduktion av insjuknandet i slaganfall, vilket var den primära utfallsvariabeln. Också risken för att få akut hjärtinfarkt reducerades. Man fann inga skillnader mellan placebo och aktiv behandling med avseende på icke-kardiovaskulär död, cancer eller blödningar. Avseende kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död och död oavsett orsak var behandlingseffektiviteten relativt större hos patienter med diabetes mellitus (n=492), jämfört med de utan diabetessjukdom. Man noterade

också högre systoliskt och lägre diastoliskt blodtryck hos patienter med diabetes samt dubbelt så hög frekvens av kardiovaskulära komplikationer i denna grupp, jämfört med patienter utan diabetes. Män hade en högre kardiovaskulär risk jämfört med kvinnor, men den relativa vinsten av behandlingen var lika hos kvinnor och män. När man delar in studiepopulationen i åldersgrupperna 60–75 år respektive över 75 år tenderar de äldre att ha mindre effekt av behandling. Alkoholkonsumtion påverkade inte utfallet i någon grupp. I en subgruppsanalys avseende rökvanor visade sig aktiv terapi ge färre slaganfall hos icke-rökare men inte ha någon påvisbar effekt hos rökare. Analysen var dock baserad på ett litet antal rökare. Tre fjärdedelar av studiepopulationen deltog i en förlängd öppen uppföljning under 4 år där alla erbjöds aktiv blodtryckssänkande behandling [37]. Medianuppföljningstiden blev då 6,1 år. De tidigare resultaten kvarstod vid den längre uppföljningen, vilket talar för värdet av en tidigt insatt behandling. Vidare fann man en positiv effekt av aktiv behandling på utvecklingen av demens. Det ska dock påpekas att ålder och utbildningsnivå hade större inflytande än blodtrycksnivå på kognitiv funktion.

Denna välgjorda studie bedöms hålla mycket god kvalitet. De undersökta patienterna torde representera den äldre hypertoni-populationen väl, och uppföljningen är nära nog komplett. En begränsning är den korta uppföljningstiden men detta motverkas i viss mån av den förlängda (öppna) uppföljningen.

HOT

För att på ett adekvat sätt besvara frågan om optimal blodtrycksnivå vid antihypertensiv behandling initierades studien "Hypertension Optimal Treatment" (HOT) [71,77,78]. Insjuknande i hjärtinfarkt och slaganfall samt total kardiovaskulär död utgjorde primär utfallsvariabel. Sammanlagt 18 790 patienter från 26 länder i åldersgruppen 50–80 år och med diastoliskt blodtryck 100–115 mm Hg randomiserades till tre olika behandlingsmål med diastoliskt blodtryck mindre än eller lika med 80, 85 respektive 90 mm Hg. Studien använde en öppen randomisering (PROBE-design) och gav basbehandling med kalciumantagonist, med tillägg av ACE-hämmare och/eller beta-blockad, och slutligen

diuretikum, för att uppnå avsedd blodtrycksnivå. Patienterna följdes i genomsnitt under 3,8 år. Hälften av patienterna randomiserades också dubbelblint till 75 mg acetylsalicylsyra eller placebo dagligen. Det diastoliska blodtrycket reducerades från 105 mm Hg till 81,1 respektive 83,2 och 85,2 mm Hg i de tre behandlingsgrupperna. Man lyckades således inte nå avsedda absoluta blodtrycksnivåer eller skillnader mellan grupperna. Man fann heller inga skillnader i kardiovaskulär död eller slaganfall mellan behandlingsgrupperna, men en trend mot färre hjärtinfarkter hos patienter i gruppen med det lägsta blodtrycksmålet (80 mm Hg eller lägre) jämfört med de med behandlingsmålet 90 mm Hg eller lägre; denna relation var starkare hos kvinnor. Hos patienter med diabetes sågs färre kardiovaskulära händelser och färre kardiovaskulära dödsfall i gruppen med det lägsta blodtrycksmålet. Den lägsta incidensen av kardiovaskulära sjuklighet och död beräknades inträffa vid ett diastoliskt blodtryck på 83 respektive 86 mm Hg. Intressant var att patienterna uppvisade färre biverkningar och högre livskvalitet vid lägre blodtrycksnivåer. Tillägg av acetylsalicylsyra minskade risken för kardiovaskulära händelser, framför allt betingat av färre hjärtinfarkter, utan att påverka dödligheten; denna positiva effekt var tydligast hos män. En bidragande faktor kan ha varit att patienter med kranskärslssjukdom tilläts randomiseras till placebo. Antalet fatala blödningar var lika i grupperna men acetylsalicylsyra gav upphov till flera allvarliga blödningar, vilket till stor del förtar värdet av minskningen i antalet hjärtinfarkter.

Denna stora studie bedöms ha mycket god kvalitet. Den kan inte visa klara vinster av att försöka sänka diastoliskt blodtryck ytterligare till under 80 mm Hg, men visade tydligt att det går att sänka blodtrycket under behandlingsmålet hos de flesta hypertoni-patienter utan att skada eller öka biverkningsfrekvensen. Studien belyser även värdet av en låg dos acetylsalicylsyra till patienter med välbehandlad hypertoni. Studiens svaghet är att de olika behandlingsgrupperna inte uppnådde planerade blodtrycksskillnader, vilket i förening med ett lägre antal händelser än förväntat inte gav tillräcklig statistisk styrka för att kunna besvara den primära frågeställningen. En öppen design (PROBE-design) bör föranleda försiktighet i tolkning av resultaten. Studiens uppläggning gör det inte möjligt att separat utvärdera effekter av blodtryckssänkning och tänkbara andra specifika effekter av tilläggsterapi.

Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll hos äldre

EWPHE

Den först publicerade undersökningen speciellt ägnad värdet av behandling av äldre med högt blodtryck var "The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial" (EWPHE) [38–40]. I denna studie, avsedd att belysa effekter på död i slaganfall, randomiserades 840 patienter över 60 års ålder – varav 70 procent var kvinnor – vid ett flertal centra till aktiv behandling med diuretika eller placebo. Metyldopa adderades vid otillfredsställande blodtryckskontroll. Medeluppföljningstiden var 4,7 år trots att studien i sin helhet pågick under mycket lång tidsrymd (1972–1984). Man fann en reduktion av kardiovaskulär död, betingad av minskad mortalitet i kranskärslsjukdom. Mortalitet i slaganfall reducerades likartat, men inte signifikant. Total mortalitet reducerades heller inte signifikant.

Fördelar med denna studie, som bedöms vara av tämligen god kvalitet, är att den exklusivt studerar äldre och att personer med kranskärslsjukdom och åldersdiabetes inkluderats, vilket ökar studiens representativitet för den äldre befolkningen med hypertoni. Å andra sidan är patienterna rekryterade från speciella mottagningar och således ändå inte representativa för ett vanligt befolkningsurval. Till nackdelarna hör att undersökningen är relativt liten och att en stor andel patienter helt fallit bort från uppföljning. Ungefär en tredjedel lämnade den behandling de randomiserats till och var tionde patient i placebogruppen fick aktiv terapi.

HEP

"Hypertension in Elderly Patients" (HEP) är en öppen studie på 884 patienter i åldern 60–79 år, varav 69 procent kvinnor [50]. Man studerade effekterna av behandling vad gäller slaganfall, kranskärslsjukdom och död. Aktiv terapi bestod av beta-blockad, med tillägg av diuretika och metyldopa. Kontrollgruppen erhöll inte placebo, men följdes på likartat sätt. Uppföljningstiden var i medeltal 4,4 år. Resultaten visade att aktiv intervention minskade sjuklighet och död i slaganfall utan att påverka

incidensen av kranskärslssjukdom eller total mortalitet. Effekterna var likartade hos män och kvinnor.

Denna studie är, trots att den är helt öppen, väl upplagd och genomförd och dess kvalitet bedöms vara tämligen god. En styrka är att patienterna rekryterades från hela befolkningen via allmänläkarmottagningar och därmed torde utgöra ett representativt urval. Emellertid exkluderades även här de svårast sjuka. Andra svagheter i studien är dess begränsade storlek och att redovisningen inte helt klart beskriver hur många som kvarstår på randomiserad behandling. Knappt en tiondel av kontrollgruppen erhöll aktiv behandling, framför allt diuretika mot hjärtsvikt.

SHEP

Effekter av behandling av isolerad systolisk hypertoni studerades särskilt för första gången i "Systolic Hypertension in Elderly Program" (SHEP) [25,51,60,63,80]. Här randomiserades 4 736 män och kvinnor över 60 år (medelålder 72 år) dubbelblint till behandling med diuretika, vid behov med tillägg av beta-blockerare, eller placebo. Avsikten var att visa effekter på sjuklighet och död i slaganfall. Uppföljning skedde under i medeltal 4,5 år. Trots att närmare hälften av placebogruppen fick aktiv blodtryckssänkande terapi fann man en reduktion av sjuklighet i slaganfall och kranskärslssjukdom. De gynnsamma effekterna fanns hos båda könen och i alla studerade åldrar. Undersökningen visar värdet av att behandla en ganska måttlig isolerad systolisk blodtrycksförhöjning, och att detta kan ske med relativt få biverkningar. Patienter med hög kardiovaskulär risk hade större behandlingseffekter. Den absoluta behandlingseffekten var vidare större hos diabetespatienter jämfört med dem utan diabetes mellitus. Aktiv terapi motverkade insjuknande i hjärtsvikt. Detta var särskilt påtagligt hos individer där EKG visade tecken till genomgången hjärtinfarkt. Hos individer som utvecklade hypokalemi minskade dock inte risken för kardiovaskulära händelser. Kognitiv funktion påverkades inte av behandlingen.

Detta bedöms vara en väl genomförd studie av mycket god kvalitet. En styrka är att man baserat studien på samhällsbaserad screening men det är ändå tveksamt om studiegruppen representerar hela populatio-

nen med isolerad systolisk hypertoni, då man skulle förväntat sig finna många gånger fler patienter än vad som inkluderats. En förklaring kan vara att man exkluderat högriskindivider. En svårighet i bedömningen av eventuella behandlingseffekter är att nästan hälften i placebogruppen erhöll aktiv terapi, vilket är påtagligt mer än i övriga studier och bör medföra en underskattning av behandlingseffekterna.

STOP

I "The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension" (STOP) studerades 1 627 svenska män och kvinnor i åldrarna 70–84 år i en dubbelblind studie där avsikten var att undersöka reduktion av kardiovaskulär mortalitet och av morbiditet i slaganfall eller hjärtinfarkt vid aktiv behandling [53]. Randomisering skedde till aktiv terapi i form av tiazid och kaliumsparande diuretikum eller beta-blockerare, med kombination av båda vid otillräcklig effekt, eller placebo. Gynnsamma resultat föranledde att studien bröts i förtid efter 2,1 år. Resultaten visade reduktion av sjuklighet och död i slaganfall och av det totala antalet dödsfall. Man visade vidare att biverkningarna av aktiv behandling var blygsamma också i detta åldersintervall. Subgruppsanalyser visar att behandlingseffekterna var väl så goda hos kvinnor som hos män. Vidare föreföll prognosen vid en given blodtrycksnivå vara bättre om patienten erhöll aktiv terapi än om hon är obehandlad, vilket kan tala för att läkemedlen kan ge behandlingseffekter utöver de som är direkt relaterade till den blodtryckssänkning man ser på mottagningen.

Kvaliteten på denna väl genomförda undersökning bedöms vara mycket god. Fördelar är att studiepopulationen är rekryterad på allmänläkarmottagningar och torde vara relativt representativ för den äldre hypertoni-populationen, och att uppföljningen av patienter är komplett. Ett observandum är att en stor andel i placebogruppen sjönk i blodtryck till normala nivåer efter ett år.

I en substudie till STOP studerades vad som händer när man sätter ut blodtrycksmedicinen hos äldre patienter under fortsatt kontroll [55]. Återinsättande av medicinering skedde olika fort och merparten hade återfått behandlingen inom ett år, men hos cirka 20 procent av

patienterna förblev blodtrycket normalt under 5 års uppföljning. Studien visade att risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom under perioden utan behandling inte var ökad jämfört med risken under behandlingsperioden. Inte heller förelåg ökad risk att avlida under perioden utan behandling jämfört med en svensk normalbefolkning av samma kön och ålder. Chansen att klara sig utan behandling på längre sikt var störst för den patient som behandlats med låg dos av ett läkemedel och hade ett förhållandevis lågt blodtryck före utsättandet av behandling.

MRC older

I en brittisk studie – ”Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults” (MRC older) – undersöktes om antihypertensiv behandling påverkar risken för slaganfall, kranskärlssjukdom och död hos män och kvinnor i åldern 65–74 år [27]. Man randomiserade enkelblint 4 396 patienter till diuretikum, beta-blockerare eller placebo, varefter de följdes under 5,8 år. Vid otillräcklig blodtryckskontroll kombinerades diuretikum och beta-blockerare. Undersökningen visade att aktiv behandling minskade risken för sjuklighet i slaganfall, och en liknande tendens för kranskärlssjukdom. Behandling påverkade inte den totala mortaliteten. Subgruppsanalyser visade likartad behandlingseffekt hos män och kvinnor avseende slaganfall men kranskärlssjukdom reducerades endast hos män. Diuretikabehandling påverkade sjuklighet i såväl slaganfall som kranskärlssjukdom gynnsamt; behandlingseffekten för den sistnämnda var signifikant större med diuretika än med beta-blockad. Även total mortalitet tenderade att reduceras mer av diuretikabaserad terapi. Reduktionen av slaganfall tenderade att vara störst bland icke-rökare behandlade med diuretika. De gynnsammare effekterna av diuretika kan vara relaterade till en effektivare systolisk blodtryckssänkning med denna terapi än med beta-blockerare. Dock exkluderades de patienter som hade kraftig hjärtfrekvenssänkning av beta-blockad (och kanske därför potentiellt bäst effekt av behandlingen), vilket kan ha påverkat resultatet.

Denna studie bedöms vara av god kvalitet. Studiens omfång och långa uppföljningstid är en fördel, liksom att patienterna rekryterades från hela befolkningen via allmänläkarmottagningar. Bland studiens svagheter

noteras att exklusionskriterierna medför att studiepopulationen representerar ett mindre segment av den äldre hypertonipopulationen med en relativt låg risk. Tolkningen av resultaten försvåras avsevärt av att ungefär en fjärdedel föll bort från uppföljning och att en stor andel av patienterna inte stod på randomiserad terapi vid studiens slut.

Syst-China

Redan 1988 inleddes planeringen av den kinesiska studien "Systolic Hypertension in China" (Syst-China) där 2 349 patienter över 60 års ålder och med systoliskt blodtryck 160–219 mm Hg och diastoliskt blodtryck under 95 mm Hg följdes under i genomsnitt 3 år (0,1–7,8 år) [87,123]. Syftet var att studera effekter på sjuklighet och död i slaganfall. Behandlingen bestod i denna enkelblinda studie av kalciumantagonist med möjligt tillägg av ACE-hämmare och/eller diuretikum, vilket jämfördes med placebo. Patienterna erhöll aktiv behandling eller placebo i alternativ ordning efter att de stratifierats för studieort, kön och tidigare kardiovaskulär komplikation. Målblodtryck var ett systoliskt blodtryck under 150 mm Hg och en reduktion om minst 20 mm Hg. En 9/3 mm Hg blodtryckssänkning resulterade i en reduktion av antalet slaganfall. Död oavsett orsak liksom totala antalet kardiovaskulära händelser minskade också med aktiv behandling. Behandlingseffekterna på slaganfall och död skilde sig inte mellan kvinnor och män, och inte heller mellan olika åldersgrupper eller initial blodtrycksnivå. Behandlingseffekterna var större hos icke-rökare.

Studien bedöms vara av tämligen god kvalitet och den konfirmerar värdet av att behandla isolerad systolisk hypertoni hos äldre patienter oavsett kön och ålder. Studiens svagheter är ett oklart randomiseringsförfarande och att endast hälften av de primärt inkluderade patienterna slutligen allokerades till behandling. Studiepopulationen är av asiatisk härkomst, varför resultaten inte självklart kan överföras på svenska förhållanden.

SCOPE

”Study on Cognition and Prognosis in Elderly” (SCOPE) undersökte om behandling med angiotensin-receptorblockerare (ARB) minskar insjuknandet i slaganfall eller hjärtinfarkt, och kardiovaskulär död, hos patienter 70–89 år gamla och med systoliskt blodtryck 160–179 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck 90–99 mm Hg. En sekundär målsättning var att värdera kognitiv funktion [86]. Studien var primärt tänkt att vara en jämförelse med placebo, men av etiska skäl kom hela 84 procent av de patienterna som randomiserats till placebo att få aktiv antihypertensiv behandling med i första hand diuretika. Totalt följdes 4 964 patienter under i medeltal 3,7 år. Då antalet händelser var lägre än beräknat kom man att inkludera fler patienter än ursprungligen planerat och uppföljningstiden blev förlängd. Detta resulterade i att studien uppnådde sin ursprungligen avsedda statistiska styrka. Med en blodtrycksskillnad på 3/2 mm Hg fann man ingen signifikant reduktion av kardiovaskulära händelser eller total död. Man noterade ett lägre antal icke-fatala slaganfall med aktiv behandling, men just detta var inte någon förutbestämd utfallsvariabel. Resultaten ger stöd för att ARB inte är underlägsen annan antihypertensiv terapi avseende kardiovaskulär sjuklighet och död hos en äldre hypertonipopulation. Mätning av kognitiv funktion uppvisade likvärdiga resultat i de båda grupperna.

Kvaliteten på denna studie bedöms vara mycket god. Fördelar med denna tämligen stora studie är att den undersöker patienter i hög ålder och särskilt utvärderar kognitiv funktion, samt att den studerar en ny läkemedelsgrupp, som tidigare inte undersökts väl. En svaghet i studien är att kontrollgruppen fick aktiv antihypertensiv terapi och att en liten blodtrycksskillnad kvarstod mellan grupperna. Studien är därför inte konklusiv.

HYVET pilot

”Hypertension in the Very Elderly Trial” är en studie som avser att utvärdera risker och fördelar med att behandla patienter över 80 år som har hypertoni [48]. Resultat har rapporterats från en öppen förstudie (HYVET pilot) som gjordes för att utvärdera genomförbarheten av det tilltänkta projektet [49]. Majoriteten av de deltagande patienterna i

denna multicenterstudie rekryterades i Bulgarien. Personer över 80 års ålder med systoliskt blodtryck i sittande 160–219 mm Hg och diastoliskt blodtryck 95–109 (vilket senare ändrades till 90–109) mm Hg stratifierades för ålder och kön och randomiserades till en av tre grupper som erhöll öppen behandling baserad på diuretika eller ACE-hämmare eller ingen behandling. Förutom genomförbarhet studerades effekter på slag-anfall, kardiovaskulär död och total död. De 1 283 inkluderade patienterna följdes i medeltal under 13 månader. Den blodtryckssänkande effekten var uttalad och lika i de båda grupperna med aktiv behandling (30/16 mm Hg), men även i den icke-behandlade gruppen sågs en betydande blodtrycksreduktion (med 7/5 mm Hg). Resultaten visar en lägre förekomst av slaganfall i den aktivt behandlade gruppen, samtidigt som det totala antalet dödsfall var större i denna grupp jämfört med dem som inte erhöll behandling.

Målsättningen med undersökningen var att studera genomförbarheten av en planerad stor studie. Dess värde ligger i att belysa frågan om anti-hypertensiv terapi till denna äldsta åldersgrupp i samhället kan vara av värde, vilket tidigare är mycket bristfälligt undersökt.

Undersökningens karaktär av förstudie gör att den inte har adekvat storlek för att kunna utvärdera effekter på sjuklighet och död. Andra metodologiska brister är att studien är öppen och gav visst utrymme för den enskilde prövaren att påverka terapival, samt att blodtrycksgränserna för inklusion förändrades under studiens gång. Svagheter redovisas öppet och man har också tagit konsekvenserna av de metodologiska bristerna genom att ha en avsevärt förändrad design i den nu pågående stora studien. Kvaliteten på denna studie bedöms sammantaget vara tämligen god.

Studier där olika farmakologisk terapi jämförs

IPPPSH

Huruvida beta-blockerare som tillägg till annan antihypertensiv terapi reducerar incidensen av kranskärlsjukdom utvärderades för första gången i ”The International Prospective Primary Prevention Study in

Hypertension” (IPPPSH) [16]. Där randomiserades 6 357 män och kvinnor till dubbelblind behandling med beta-blockerare eller placebo, med diuretika och vasodilaterare som tillägg efter behov för att erhålla god blodtryckskontroll. Någon ren placebogrupp fanns således inte. Efter uppföljning under i medeltal 4 år var blodtrycket något lägre i gruppen som erhöll beta-blockerare, men grupperna uppvisade lika hög incidens av slaganfall, kranskärslsjukdom och mortalitet. Beta-blockad gav större behandlingseffekter hos icke-rökande män.

Detta är ytterligare en studie av god kvalitet som genomförts på en relativt frisk studiepopulation, vilket begränsar resultatens representativitet. En fördel är att studien är relativt stor och har ett lågt bortfall vid uppföljning. En nackdel är att en fjärdedel av patienterna lämnade randomiserad behandling. Resultaten äger giltighet för beta-blockeraren oxprenolol som har viss egenstimulerande effekt, men kan inte utan vidare överföras till att gälla andra typer av beta-blockerare.

MRC

”Medical Research Council” (MRC) jämförde effekterna av beta-blockerare och diuretika och redovisas ovan [19,22,92].

HAPPHY

I ”Heart Attack Primary Prevention in Hypertension” (HAPPHY) var avsikten att studera effekterna på kranskärslsjukdom och död hos 6 569 medelålders män som randomiserades öppet till diuretika eller beta-blockad, vid behov med tillägg av vasodilaterare [127]. Deltagande centra fick på förhand välja vilken beta-blockerare de önskade använda (metoprolol eller atenolol; i enstaka fall propranolol). Patienterna följdes i medeltal 3,8 år. Resultaten visade ingen skillnad i slaganfall, kranskärslsjukdom eller död mellan grupperna. I subgruppsanalyser kunde man inte påvisa någon interaktion mellan läkemedelsgrupp och rökning.

Denna studie bedöms vara av god kvalitet. Det är en stor studie och uppföljningen av patienterna är mycket god. En svaghet är att behandlingen är öppen och att omkring en tiondel av patienterna i båda

behandlingsgrupperna fick annan terapi än den de randomiserats till. Studiens resultat äger giltighet endast för män utan känd kranskärslssjukdom.

MAPHY

”Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension” (MAPHY) var en extension av HAPPHY, varvid man vid centra som valt metoprolol som beta-blockerare fortsatte att följa 3 234 män i totalt 5 år (således ytterligare ett drygt år jämfört med HAPPHY) med avsikten att studera sjuklighet i kranskärslssjukdom [126]. I motsats till resultaten i HAPPHY fann man i denna undersökning att död i slaganfall, insjuknande och död i kranskärslssjukdom och död oavsett orsak reducerades vid behandling med beta-blockerare. I subgruppsanalyser visade sig mortaliteten vara lägre hos rökare som erhöll beta-blockad, medan man bland icke-rökarna inte fann några sådana skillnader mellan behandlingsgrupperna, vilket står i motsats till resultaten i andra studier (MRC, IPPPSH).

Kvaliteten på denna studie bedöms vara avsevärt lägre än för HAPPHY, då svårigheter föreligger att få insikt i hur förlängningen av studien gick till och då okonventionella statistiska analyser användes. De anmärkningsvärt olika resultaten i HAPPHY och MAPHY gör tolkningen av fynden i den senare undersökningen svår.

Yurenev och medarbetare

I en östeuropeisk studie selekterades 304 hypertona män med manifest vänsterkammarhypertrofi, således definitionsmässigt hypertoni med organpåverkan, för att studera effekterna på hjärtats morfologi och funktion, och på blodtrycksrelaterade komplikationer [131]. Patienterna randomiserades till beta-blockerbaserad terapi eller ej; tillägg var oftast kärlvidgande läkemedel, kalciumantagonister eller centralnervöst verkande medel. Uppföljningstiden var 4 år. Man visade att beta-blockerbaserad terapi reducerade mortaliteten jämfört med annan behandling. Intressant är att regress av vänsterkammarhypertrofi kunde visas vara prognostiskt gynnsamt avseende såväl kranskärslssjukdom som död.

Denna studie av patienter med måttlig hypertoni är värdefull i det att man redovisar ekokardiografiska data. Nackdelar med studien är att dess uppläggning och genomförande är ofullständigt beskrivna och att studiestorleken är begränsad. Undersökningen bedöms dock vara av acceptabel kvalitet.

MIDAS

”Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study” (MIDAS) var en randomiserad dubbelblind studie där man med hjälp av ultraljud undersökte effekterna på vägg tjockleken i arteria carotis vid behandling med en kalciumblockerare, jämfört med diuretika [44]. Som sekundär effektvariabel värderades kardiovaskulära händelser och död. Från en population på nästan 19 000 patienter identifierades 883 patienter med diastoliskt blodtryck på 90 mm Hg eller mer och minst en aterosklerotiskt plack. Medeluppföljningstiden var 3 år. Patienterna hade en mild blodtrycksförhöjning och blodtrycksreduktionen var något större i gruppen behandlad med diuretika. Förändringarna i halskärlen påverkades lika i båda behandlingsgrupper. Inga signifikanta skillnader i sjuklighet eller död framkom.

Studien har en styrka i att den undersöker patienter med hypertoni i kombination med manifest ateroskleros sjukdom, vilka har en ökad risk för framtida händelser, och den bedöms vara av acceptabel kvalitet. Dess värde begränsas dock av studiepopulationens storlek och att studien inte primärt avsåg att besvara frågan om kardiovaskulär sjuklighet och död. Representativiteten gentemot en allmän hypertoni population är tveksam då endast 5 procent av den undersökta populationen inkluderades.

VHAS

I ”Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis” (VHAS) randomiserades 1 414 män och kvinnor med ett genomsnittligt blodtryck på 169/102 mm Hg till dubbelblind behandling med kalciumantagonist eller diuretikum under 6 månader, varefter följde 18 månaders oförändrad öppen behandling, med tilläggsbehandling vid behov [101]. Grupperna uppvisade likartad blodtryckssänkning och frekvens av biverkningar,

vilket var studiens primära mål. Antalet kardiovaskulära händelser var lika i grupperna.

Denna studie, som bedöms vara av tämligen god kvalitet, hade inte som huvudsyfte att utvärdera kardiovaskulära händelser, vilket förklarar dess begränsade storlek och relativt korta uppföljningstid, som påtagligt begränsar dess värde i detta sammanhang.

NICS-EH

Från Japan presenterades 1999 "National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensive" (NICS-EH) [32]. Där jämfördes behandling med en kalciumantagonist dubbelblindt med diuretika på 414 patienter 60 år eller äldre med systoliskt blodtryck 160–220 mm Hg och diastoliskt blodtryck under 115 mm Hg. Två tredjedelar av patienterna var kvinnor och närmare en tredjedel hade tecken på hypertensiv hjärtpåverkan. Efter en medeluppföljningstid på 5 år var blodtrycket lika i de två grupperna. Få patienter (6 procent) krävde tilläggsbehandling. Inga signifikanta skillnader i den kombinerade primära utfallsvariabeln kardiovaskulär händelse eller död uppstod. Studieresultaten analyserades enligt principen "on treatment".

Studiens värde ligger i att man har studerat effekter av kalciumantagonist och diuretika (nyare respektive äldre hypertoni-behandling) med obetydlig tilläggsterapi och med en relativt lång uppföljningstid. Studiens huvudsakliga begränsning är det ringa antalet patienter som gör resultaten osäkra. Studien bedöms vara av tämligen god kvalitet. Den japanska studiepopulationen gör att resultaten inte utan vidare kan överföras till svenska förhållanden.

CAPPP

Med avsikt att belysa frågan huruvida hämning av renin–angiotensin–aldosteronsystemet medför en skyddande effekt på hjärt–kärlsystemet hos hypertoniker, oberoende av den blodtryckssänkande effekten i sig, genomfördes studien "Captopril Prevention Project" (CAPPP) [70,94]. Här jämfördes för första gången en ACE-hämmare mot konventionell

antihypertensiv behandling (beta-blockerare och diuretika). Studien genomfördes med öppen PROBE-design och inkluderade 10 985 patienter i Sverige och Finland, varav hälften var kvinnor, med en medelålder på 53 år. Deltagarna hade ett diastoliskt blodtryck på minst 100 mm Hg vid randomisering men uppvisade i övrigt få riskfaktorer. Medeluppföljningstiden var 6,1 år. Man fann ingen skillnad i den primära utfallsvariabeln som var kardiovaskulär sjuklighet och död. Dock noterades en högre frekvens av slaganfall i gruppen som fick ACE-hämmare (och en tendens till färre kardiella händelser). Studien visar för första gången att patienter som erhåller ACE-hämmare har en mindre risk att utveckla diabetes mellitus än de som erhållit beta-blockerare och/eller diuretika. Detta gäller även tidigare obehandlade patienter. De patienter med manifest diabetes mellitus vid studiens start som fick ACE-hämmare erfor färre hjärt-kärlhändelser (hjärtinfarkt, slaganfall och kardiovaskulär död; primär utfallsvariabel), vilket betingades av färre hjärtinfarkter.

Undersökningens kvalitet bedöms som mycket god. Dess styrka är det stora patientantalet av båda könen och den långa och fullständiga uppföljningen. Studiepopulationen torde väl representera svenska förhållanden avseende medelålders patienter med hypertoni. Studien har dock vissa svagheter. Blodtrycket vid studiens start var högre i ACE-hämmargruppen (162/100 versus 160/98 mm Hg) och denna tryckskillnad kvarstod under hela studien. Doseringen av ACE-hämmaren var i många fall inte uppdelad på gängse sätt i flera dostillfällen per dygn, vilket kan ha gett en ofullständig trycksänkning över dygnet och bidragit till resultaten avseende insjuknande i slaganfall. Randomiseringsförfarandet och studiens öppna design (PROBE) gör också att resultaten bör tolkas med viss försiktighet.

STOP-2

Studien ”Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2” (STOP-2) initierades för att besvara frågan om äldre patienter med hypertoni har lika stort skydd mot kardiovaskulär sjuklighet och död med nyare grupper av antihypertensiva läkemedel som med konventionell terapi [69,84]. Totalt deltog 6 614 äldre män och kvinnor (70–84 år, medelålder 76 år) som inkluderades på ett förhöjt systoliskt (180 mm Hg eller mer) och/

eller diastoliskt (105 mm Hg eller mer) blodtryck, och följdes under i medeltal 5 år. Tre behandlingsgrupper med konventionell behandling (beta-blockerare och diuretika), ACE-hämmare respektive kalciumantagonister jämfördes. Patienterna hade en hög systolisk blodtrycksnivå vid randomisering (medelvärde 194/98 mm Hg) och en betydande tryckreduktion av behandling (i medeltal 35/17 mm Hg). Hos nästan hälften av patienterna fanns behov av kombinationsbehandling och drygt 60 procent av patienterna kvarstod på randomiserad behandling vid slutet av studien.

Ingen patient saknades vid uppföljningen. Ett stort antal händelser under studien ledde till att den fick högre statistisk styrka än ursprungligen beräknat. Trots detta såg man inte signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna för studiens primära utfallsvariabel, som var en kombination av slaganfall, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. I en subgruppsanalys framkom färre hjärtinfarkter i gruppen randomiserad till behandling med ACE-hämmare jämfört med kalciumantagonister. En subgruppsanalys av patienter med diabetes mellitus visade lika resultat i grupperna som ovan.

Studien bedöms vara av mycket god kvalitet och är särskilt värdefull genom att den har en hög andel äldre patienter. Studien har hög statistisk styrka för att kunna påvisa skillnader och uppföljningen är fullständig. Studiepopulationen är hämtad på allmänläkarmottagningar och bör ha god representativitet för den äldre hypertoni-populationen. Faktorer som kan försvåra bedömningen av resultaten är att studien genomfördes som en öppen undersökning (PROBE-design) och att mer än en tredjedel av deltagarna vid studiens slut inte behandlades med randomiserad terapi.

NORDIL

Ytterligare en stor nordisk interventionsstudie är ”Nordic Diltiazem Study”, (NORDIL), som med PROBE-design randomiserade 10 916 patienter från Norge och Sverige till öppen behandling med kalciumantagonist eller konventionell behandling (beta-blockerare och diuretikum) [68]. Män och kvinnor (51 procent), med en medelålder av

60 år och med diastoliskt blodtryck på 100 mm Hg eller mer, följdes i medeltal under 4,5 år. För att nå målblodtrycket (diastoliskt blodtryck på högst 90 mm Hg) krävdes tilläggsbehandling hos drygt hälften av patienterna. Man uppnådde en signifikant systolisk blodtrycksskillnad på 3 mm Hg till konventionell behandlings fördel, men ingen skillnad på primär utfallsvariabel, som var en kombination av slaganfall, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. Trots den högre blodtrycksnivån bland patienter randomiserade till kalciumantagonist framkom signifikant färre slaganfall. Bortfallet var lågt och patienterna förblev i hög grad kvar på randomiserad terapi. Risken att insjukna i nydebuterad diabetes mellitus skilde sig inte åt i de båda behandlingsgrupperna.

Denna stora studie bedöms ha mycket god kvalitet. Utvärderingen försvaras dock av att den genomfördes som en öppen undersökning (PROBE-design) och att behandlingsgrupperna inte fick likartad blodtrycksreduktion. Patienterna hade en relativt låg kardiovaskulär risk.

INSIGHT

Syftet med studien "International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment" (INSIGHT) var att utvärdera om det förelåg skillnad i kardiovaskulär död och sjuklighet vid behandling med kalciumantagonist (nifedipin) jämfört med diuretika hos patienter med blodtryck 150/95 mm Hg eller högre, eller systoliskt blodtryck 160 mm Hg eller högre, samt ytterligare minst en kardiovaskulär riskfaktor [47,88]. Primär utfallsvariabel var den sammansatta variabeln kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, slaganfall och hjärtsvikt. Död oavsett orsak var sekundär utfallsvariabel. Beta-blockerare och ACE-hämmare utgjorde tilläggsbehandling vid otillräcklig blodtryckssänkning. Sammanlagt 6 321 patienter, med en viss dominans för kvinnor och en medelålder på 65 år, följdes under minst 3 år i denna randomiserade dubbelblinda studie.

Risikfaktorbelastningen var lika i båda grupperna fränsett en högre frekvens av proteinuri hos patienter behandlade med kalciumantagonist. Ett lägre antal händelser (utfall) än förväntat ledde till att fler patienter enrollerades i studien och att uppföljningen förlängdes jämfört med de

ursprungliga planerna. Man såg en betydande (33/17 mm Hg) blodtrycksminskning som var identisk i grupperna och behovet av tilläggsbehandling var mycket lika i de två grupperna. Grupperna uppvisade ingen skillnad i primär utfallsvariabel. Patienter som randomiserats till diuretikabehandling uppvisade dock en signifikant minskad risk för död i hjärtinfarkt och för hjärtsvikt. Risken för nydebuterad diabetes mellitus var större för patienter randomiserade till diuretikabehandling. För patienter med diabetes mellitus vid studiestart var behandlingseffekten avseende den primära och sekundära utfallsvariabeln lika i de två grupperna.

Denna väl genomförda studie bedöms hålla mycket god kvalitet. Den omfattar patienter med en något högre riskprofil än flera tidigare undersökningar, vilket uppfattas som en fördel. Studiens största svaghet är ett betydande (30 procent) bortfall vid undersökningens slut.

LIFE

”Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension” (LIFE) är en studie som dubbelblint jämför effekterna på kardiovaskulär sjuklighet och död vid behandling av högriskpatienter med etablerad vänsterkammarmhypertrofi (mätt på EKG) med ARB eller beta-blockad [52,85]. Medelåldern hos de 9 193 deltagarna var 67 år och medeluppföljningstiden 4,8 år. Knappt hälften nådde ett systoliskt blodtryck på 140 mm Hg eller lägre. Tilläggsterapi (oftast diuretika eller kalciumantagonister) användes av de allra flesta och endast 11–12 procent av patienterna stod på enbart studieläkemedlet vid undersökningens slut. Patienter som randomiserats till ARB hade en lägre risk för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, främst betingat av minskad risk för slaganfall. I gruppen med ARB reducerades blodtrycket något mer än i gruppen med beta-blockad (1,3/0,4 mm Hg) och vänsterkammarmassan minskade mer. Dessa faktorer kunde dock inte statistiskt förklara mer än omkring en tredjedel av behandlingseffekten. Patienter med diabetes mellitus typ 2 som inkluderades i studien uppvisade de största relativa behandlingseffekterna. Vidare observerades att ARB minskade risken för nyinsjuknande i diabetes mellitus typ 2. En i förväg bestämd subgruppsanalys av patienter med isolerad systolisk hypertoni visade kvantitativt

större, men i övrigt likartade, behandlingseffekter som studiens huvudresultat. En intressant iakttagelse gjord i efterhand är att 29 procent av losartangruppens gynsamma behandlingseffekt kunde förklaras av att losartan ökar utsöndringen av urinsyra [74].

Denna väl upplagda och genomförda undersökning bedöms hålla mycket god kvalitet. Resultaten är intressanta då man för första gången visar en riskreduktion vid behandling med en ny läkemedelsgrupp jämfört med konventionell terapi, särskilt för patienter med diabetes mellitus. Studiepopulationen representerar troligen relativt väl en svensk äldre medelålders hypertonipopulation med hög risk. Det är viktigt att notera att flertalet patienter erhöll kombinationsterapi och att resultaten inte okritiskt kan överföras till individer med lägre risk.

ALLHAT

1994 startade den mycket stora studien "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) i Nordamerika [35,36]. Mer än 42 000 män och kvinnor över 55 års ålder (medelåldern var 67 år) med ett blodtryck över 140/90 mm Hg eller pågående antihypertensiv terapi och ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor randomiserades till dubbel-blind behandling med diuretika, alfa-blockerare, kalciumantagonist eller ACE-hämmare. En knapp tredjedel av deltagarna var svarta. Diuretikagruppen var större för att möjliggöra en jämförelse mellan diuretikabehandling och varje annan terapi. Varje provare avgjorde själv vilket preparat som skulle användas som tilläggsterapi för att uppnå målblodtrycket (under 140/90 mm Hg). Beta-blockad, centralnervöst verkande medel och perifera kärlvidgande medel erbjöds gratis; viktigt är dock att studiemedicinering inklusive diuretika avråddes som tilläggsterapi. Primär utfallsvariabel var fatal och icke-fatal hjärtinfarkt. Efter en uppföljning på i medeltal 3,2 år avbröts behandlingsarmen med alfa-blockad, då denna behandlingsgrupp uppvisade signifikant högre risk för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, en kombinerad sekundär effektvariabel som också inkluderade hjärtsvikt, angina pectoris och slaganfall. Övriga delar av undersökningen hade en uppföljningstid på i medeltal 4,9 år.

Patienter randomiserade till diuretika hade en signifikant bättre systolisk blodtryckssänkning än gruppen med kalciumantagonist (1 mm Hg) och ACE-hämmare (2 mm Hg). Kalciumantagonistbehandling gav en signifikant (1 mm Hg) bättre diastolisk blodtrycksreduktion än diuretika. Det framkom inga skillnader mellan de fyra behandlingsgrupperna avseende den primära utfallsvariabeln akut hjärtinfarkt. Inte heller total mortalitet skilde sig åt. När det gäller sekundära händelser förekom fler fall av hjärtsvikt vid behandling med kalciumantagonist och fler fall av kardiovaskulär sjukdom med ACE-hämmare i jämförelse med diuretika. I den slutliga analysen av gruppen som erhållit alfa-blockerare visade sig risken för slaganfall och sammantagen hjärtsjukdom (till stor del hjärtsvikt) vara ökad jämförd med diuretika. Subgruppsanalyser visade att behandlingsvinsten av diuretika var störst hos de svarta.

Risken för nydebuterad diabetes mellitus var större i den grupp som behandlades med diuretika och mindre i gruppen behandlad med ACE-hämmare, jämfört med den som fick kalciumantagonist. De patienter som hade lätt eller måttligt förhöjda kolesterolvärden randomiserades också till lipidsänkande terapi med en statin eller placebo. Någon skillnad i kardiovaskulära händelser kunde inte påvisas med olika lipidsänkande terapi. Detta kan bero på obalans mellan grupperna i förekomsten av kranskärslsjukdom vid randomisering, bristande följsamhet till ordinerade studieläkemedel (många som randomiserats till placebo fick aktiv lipidsänkning), en blygsam kolesterolförändring med aktiv behandling och färre deltagare än planerat.

Styrkan i denna studie, som sammantaget bedöms vara av mycket god kvalitet, ligger i dess storlek. Jämförelsen med konventionell diuretika-terapi är väl motiverad mot bakgrund av att det rör sig om en väl dokumenterad behandlingstradition och låg kostnad. Resultaten ger stöd för att diuretika har likartad effekt på den primära utfallsvariabeln akut kranskärslsjukdom som övriga läkemedelsgrupper. Studien är dock behäftad med svagheter. Det är anmärkningsvärt att de stora behandlingsgrupperna med lång uppföljningstid inte är balanserade beträffande kranskärslsjukdom vid randomisering och inte når samma blodtryck. Skillnader i uppnådd blodtrycksnivå kan påverka slutresultaten. Det är oklart hur många patienter som stod på respektive behandling före

inklusion. Byte av behandling från exempelvis diuretikum till kalciumantagonist kan tänkas bidra till debut av hjärtsviktssymtom. Det var olyckligt att diuretika av metodologiska skäl inte tilläts som tillägg till ACE-hämmare, då detta är en logisk kombination. För svenska förhållanden är studiepopulationens sammansättning inte representativ. Det är känt från andra undersökningar att svarta har bättre blodtryckssänkande effekt av diuretika och svarar sämre på ACE-hämmare.

ELSA

I studien "European Lacidipine Study on Atherosclerosis" (ELSA) randomiserades patienter med mild till måttlig hypertoni dubbelblindt till kalciumantagonist eller beta-blockad [133]. De 2 334 patienterna följdes i genomsnitt under 3,8 år. Primärt studerades effekterna på halskärlets vägg tjocklek. Fatale och icke-fatale kardiovaskulära händelser samt total mortalitet var sekundära effektvariabler. Blodtrycket i de två behandlingsgrupperna nådde identiska nivåer. Det förelåg ingen signifikant skillnad i kardiovaskulära händelser eller död mellan grupperna, men behandling med kalciumantagonist bromsade aterosklerosprocessen, bedömd som förändringar i halskärlet.

Studiens betydelse för utvärdering av de två studerade läkemedelgruppernas effekter på kardiovaskulär sjuklighet och död är begränsad. Studiens storlek var begränsad beroende på att den primära frågeställningen var en annan. Undersökningen bedöms vara av tämligen god kvalitet.

CONVINCE

Ytterligare en studie som jämför kalciumantagonister med konventionell terapi i form av diuretika eller beta-blockad är "Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints" (CONVINCE) [42]. I denna undersökning används en kalciumantagonist av icke-dihydropyridintyp. Man avsåg att studera 15 000 patienter, 55 år eller äldre med hypertoni och minst en ytterligare riskfaktor, och följa dem under 5 år. Primär sammansatt utfallsvariabel bestod av hjärtinfarkt, slaganfall och kardiovaskulär död. Då bortfallet från randomiserad behandling blev större än beräknat under studiens gång (omkring 40 procent) ökades

antalet inkluderade till 16 602 patienter med ett medelblodtryck på 150/87 mm Hg. Tilläggsbehandling krävdes för 40 procent av deltagarna för att uppnå målblodtryck. Studien kom att avbrytas två år tidigare än planerat av finansiella skäl (sponsor avbröt studien) efter en medeluppföljningstid på 3 år och då endast en tredjedel av beräknat antal händelser inträffat. Därigenom är slutsatser om grad av likhet mellan de två behandlingsgrupperna inte möjliga (vilket var en förbestämd analys), inte heller en jämförelse mellan de två behandlingsalternativen diuretika och beta-blockad i den konventionellt behandlade gruppen. Studien kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i den primära utfallsvariabeln.

Denna studie bedöms vara av tämligen god kvalitet men dess värde begränsas avsevärt av att den avbröts i förtid och av det stora antalet personer som föll bort från randomiserad behandling. Resultaten är dock samstämmiga med andra undersökningar som talar för likartad effekt av kalciumantagonister och konventionell behandling med beta-blockad eller diuretika.

ANBP2

Från Australien presenterades "Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly" (ANBP2) [129]. Studien initierades för att besvara frågan om det finns en skillnad mellan diuretikabaserad och ACE-hämmarbaserad behandling hos äldre hypertensiva patienter avseende insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Studien genomfördes enligt öppen PROBE-design och inkluderade 6 083 patienter, 65–85 år gamla (medelålder 72 år), vilka följdes under i genomsnitt 4,1 år; 51 procent var kvinnor. Med en likartad och betydande (26/12 mm Hg) blodtryckssänkning fann man måttlig men signifikant reduktion av kardiovaskulära händelser och död i den ACE-hämmarbehandlade gruppen. Denna behandlingseffekt gällde främst hjärtsjukdom hos män. Från populationsstudier vet vi att nedsatt vänsterkammarfunktion är mer vanligt förekommande hos män. Detta kan ha bidragit till resultaten. Effekten på slaganfall liksom effekterna hos kvinnor var neutral. Analysen med avseende på kön var förbestämd.

Resultaten av denna studie, som bedöms vara av god kvalitet, har intresse då den belyser behandlingseffekter i relation till kön. Fynden kan tolkas så att ACE-hämmare hos äldre män skyddar bättre mot insjuknande i hjärtsjukdom än konventionell behandling med diuretika. Svagheten är undersökningens öppna PROBE-design, som bör föranleda viss försiktighet vid tolkning av resultaten.

INVEST

I "International Verapamil-Trandolapril Study" (INVEST) studerades 22 576 patienter med behandlingskrävande hypertoni och verifierad kranskärslsjukdom [96]. Patienterna randomiserades till öppen behandling (PROBE-design) med kalciumantagonist (med tillägg av ACE-hämmare) eller beta-blockad (med tillägg av diuretika). Liksom i CONVINCENCE jämfördes en kalciumantagonist av icke-dihydropyridintyp med konventionell terapi. Drygt hälften av studiepopulationen var kvinnor, 48 procent var vita och medelåldern var 66 år. Studien pågick under nästan 6 år, men patienternas medeluppföljningstid var 2,7 år. Blodtryckssänkningen var lika i de båda behandlingsgrupperna, bortfallet var ringa och biverkningsfrekvensen var låg. Studiens storlek var beräknad för att kunna påvisa 20 procents reduktion i den kombinerade utfallsvariabeln total död, icke-fatal hjärtinfarkt eller slaganfall. Man fann inga skillnader i behandlingseffekt mellan grupperna. Resultaten talar för att patienter med hypertoni och samtidig kranskärslsjukdom har lika god effekt av behandling baserad på en kalciumantagonist av icke-dihydropyridintyp, oftast kombinerad med ACE-hämmare, som med behandling baserad på beta-blockad, oftast i kombination med diuretika.

Detta är den första studien som specifikt undersöker patienter med hypertoni och samtidig kranskärslsjukdom. Studien är stor, har hög andel kvinnor, och visar otvetydig likhet mellan de två behandlingsstrategierna. Till dess svagheter får räknas den öppna studieuppläggningsen och att generaliserbarheten för svenska förhållanden begränsas av den stora andelen svarta patienter. Studiens kvalitet bedöms ändå vara mycket god.

VALUE

I "Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation" (VALUE) jämfördes dubbelblint behandling av hypertensiva patienter med hög kardiovaskulär risk baserad på en ARB och en kalciumblockerare av dihydropyridintyp [76]. Totalt 15 245 kvinnor och män 50 år gamla eller äldre (medelålder 67 år, 43 procent var kvinnor) med behandlad hypertoni eller ett blodtryck på 160–210/95–115 mm Hg, samt kardiovaskulära riskfaktorer (diabetes mellitus typ 2, rökare, förhöjt kolesterol, vänsterkammарhypertrofi, proteinuri eller förhöjt serumkreatinin) och/eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (manifest kranskärslssjukdom, genomgången slaganfall eller transitorisk ischemisk attack, perifer arteriell sjukdom eller vänsterkammарhypertrofi med belastningstecken i form av ST-sänkning på EKG) inkluderades och följdes under i medeltal 4,2 år. För att utjämna skillnaden i kardiovaskulär risk mellan kvinnor och män inkluderades i de yngre åldersgrupperna män med lägre kardiovaskulär belastning jämfört med kvinnorna. Av de inkluderade patienterna hade 46 procent kranskärslssjukdom, 20 procent hade tidigare slaganfall eller transitorisk attack och 33 procent hade diabetes mellitus. Primär effektvariabel var kardiella händelser (icke-fatal och fatal hjärtinfarkt samt död relaterad till kranskärslsintervention, hjärtsvikt eller akut kranskärslssjukdom som kräver sjukhusvård); studien hade en statistisk styrka att påvisa 15 procents skillnad. Man valde som sekundära effektmått bl a all död, död i hjärtsjukdom, och sjuklighet i hjärtsjukdom. Patientgruppen som behandlades med kalciumblockeraren uppnådde en kraftigare (2/1 mm Hg) blodtryckssänkning än de som behandlades med ARB, och skillnaden i blodtryckssänkning var ännu mer markant under det första halvåret som patienten var med i studien. Man fann ingen skillnad i utfall avseende den primära effektvariabeln mellan grupperna, men patienter behandlade med kalciumblockeraren hade ett signifikant lägre insjuknande i hjärtinfarkt och tenderade att ha lägre risk att insjukna i slaganfall. Patienter behandlade med ARB uppvisade ett betydligt (23 procent) lägre nyinsjuknande i typ 2-diabetes. Resultaten kan tolkas som att blodtryckssänkning i sig är avgörande för kardiovaskulärt skydd hos patienter med hypertoni och hög kardiovaskulär risk.

Det stora antalet hypertensiva patienter med hög risk följda under lång tid, där få patienter förloras under uppföljningen, hör till denna studies

styrkor. Undersökningen bedöms vara av hög kvalitet. Studiens stora svaghet är att man inte lyckades uppnå samma blodtrycksnivåer i de båda behandlingsgrupperna. Till den markerade skillnaden i blodtrycks-kontroll under det första halvåret kan bidra att man lät deltagarna byta från tidigare antihypertensiv behandling till studieläkemedel direkt, utan mellanliggande läkemedelsfri period. Dessa olikheter i uppnådd blodtrycksnivå försvårar möjligheterna att utvärdera de eventuella speci-fika effekterna av de två preparatgrupperna.

Studier med multipel riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi

GPPT

En studie rörande multifaktoriell riskfaktorintervention mot kardio-vaskulär sjuklighet genomfördes i Göteborg, ”Gothenburg Primary Preventive Trial” (GPPT) [128]. En interventionsgrupp om 10 004 medelålders män och två lika stora kontrollgrupper följdes i 10,3 år. Hela studiepopulationen får betraktas som en utpräglad högriskpopulation. Aktiv intervention med läkemedel vid hypertoni, kostråd och läkemedel vid förhöjda kolesterolvärden och hjälp till rökstopp gavs vid speciella mottagningar medan kontrollgruppen följdes på sedvanligt sätt i sam-hället (varvid läkemedelsbehandling också förekom till viss del). Den lipidsänkande terapi som användes svarar inte mot dagens terapival och var ofta mindre effektiv. Ur interventionsgruppen följdes 686 män med hypertoni på en speciell mottagning. Man fann ingen skillnad i incidens av slaganfall, kranskärslssjukdom eller död mellan interventionsgrup-pen och de två kontrollgrupperna, vilket delvis kan förklaras av att även kontrollgruppen blev föremål för blodtrycksbehandling.

Detta är en viktig studie som ur aspekten multifaktoriell riskinterven-tion är av god kvalitet. Studiens uppläggning med multifaktoriell riskin-tervention, utan att kontrollgruppernas omhändertagande följs, gör dock att studiens värde i detta sammanhang, dvs för att utvärdera behand-lingseffekter av antihypertensiv terapi, är mycket begränsat.

MRFIT

Också ”Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT) är en primärpreventiv multifaktoriell riskfaktorinterventionsstudie avsedd att studera effekterna på död i kranskärslssjukdom hos patienter med hög risk, definierat som hypertoni, hyperkolesterolemi och rökning [10,15,17,20,21,24]. För att få fram en studiebas screenades mer än 360 000 män, varvid man identifierade 12 886 personer med hög risk. Av dessa hade 8 012 hypertoni, dvs två tredjedelar av hela studiepopulationen. Deltagarna randomiserades till omhändertagande vid speciella mottagningar med råd om kost, rökavvänjning och antihypertensiv terapi baserad på diuretika med tillägg av antiadrenerga medel och kärldilaterare vid behov, eller sedvanligt omhändertagande i samhället. Således erhöll även kontrollgruppens hypertonipatienter blodtrycksbehandling till viss del. Medeluppföljningstiden var 6,9 år. Man kunde inte påvisa någon behandlingseffekt i gruppen med speciellt omhändertagande.

I likhet med HDFP har denna studie redovisat resultat från en utsträckt uppföljning (knappt 4 år) efter studiens formella avslutande. Efter totalt 10,5 års uppföljning fann man en tydlig tendens till behandlingseffekter med avseende på både total dödlighet och död i hjärt-kärlsjukdom samt en reduktion av död i hjärtinfarkt på 24 procent i gruppen med speciellt intensivt omhändertagande. Den statistiska signifikansnivån på dessa skillnader är svag. I en separat analys kunde man visa att dessa resultat till största delen kunde hänföras till positiva behandlingstrender hos den del av studiepopulationen som hade hypertoni vid studiens start, såväl de med 90–99 mm Hg initialt som de med ett obehandlat diastoliskt blodtryck på 100 mm Hg eller högre. Störst absolut vinst sågs i den sistnämnda gruppen. En av flera möjliga tolkningar av dessa resultat är att det är nödvändigt med längre uppföljningsperioder än 5–7 år för att förändringar i riskfaktorer ska hinna ha effekt på sjuklighet.

Svaghetera med denna typ av efteruppföljningsanalys är desamma som för HDFP, då individerna i de olika behandlingsgrupperna inte alltid får samma typ av intervention som de randomiserades till. Bortfall och ”cross over”-effekter brukar emellertid vanligen minska möjligheterna att observera en skillnad. En fördel med den längre uppföljningstiden är att

antalet händelser ökat till den nivå som man ursprungligen beräknade studiens statistiska styrka på.

Sammantaget är fördelar med denna undersökning att hypertoni populationen är stor och att uppföljningstiden jämfört med andra studier är mycket lång. Kvaliteten på studien bedöms vara tämligen god vad gäller effekter av antihypertensiv behandling. Patienterna är dock selekterade ur en högriskgrupp frivilliga och därför inte helt representativa. Liksom GPPT var denna studie inte avsedd att primärt studera effekterna av antihypertensiv terapi och dess uppläggning med multifaktoriell riskfaktorintervention begränsar möjligheterna att utvärdera behandlingseffekterna av enbart blodtryckssänkande behandling.

Patel och medarbetare

I en studie av Patel och medarbetare har effekterna av beteendemodifiering (andningsövningar, avspänning, meditation, stresshantering) på blodtryck och kardiovaskulära händelser undersökts [95]. Totalt 192 män och kvinnor med två av tre riskfaktorer, hypertoni, hyperkolesterolemi eller rökning randomiserades antingen till gruppundervisning under åtta veckor i beteendemodifiering eller till en kontrollgrupp. Båda grupperna fick råd angående övrig riskfaktormodifiering. Drygt hälften av deltagarna hade hypertoni. Efter 4 års uppföljning var blodtrycket lägre i behandlingsgruppen. Sjukligheten fastställdes med hjälp av frågeformulär och EKG (endast tillgängligt hos tre fjärdedelar) och var låg i båda grupperna. Kranskärslsjukdom fastställd med EKG var mer sällan förekommande i behandlingsgruppen. Mindre än en femtedel uppgav sig fortsätta beteendemodifierande åtgärder vid studiens slut.

Denna öppna studie ger intressanta resultat och bedöms trots bristerna vara av acceptabel kvalitet. Många deltagare hade inte hypertoni, materialet är litet, påverkan på sjuklighet var inte primär målsättning för studien och är inte dokumenterad på gängse sätt, och följsamheten till behandlingen var dålig.

Stamler och medarbetare

I ett arbete av Stamler och medarbetare studerades kostens inverkan på blodtryck, varvid även kardiovaskulär sjuklighet redovisades [117]. Deltagare i studien rekryterades övervägande från HDP (se ovan). Läkemedelsbehandlade hypertoni-patienter med välkontrollerat blodtryck randomiserades till att: 1) sluta farmakologisk terapi och att reducera vikt, saltintag och alkohol, 2) sluta farmakologisk terapi men inte vidta ytterligare åtgärder eller 3) fortsätta läkemedelsbehandling utan vidare åtgärder. Totalt 189 män och kvinnor deltog och följdes i 4 år. Den första gruppen hade lägre blodtrycksstegring än den andra då läkemedlen utsattes. Detta talar för att nutritionella åtgärder kan bidra till att kontrollera blodtrycket. Endast få händelser registrerades, utan skillnad mellan grupperna.

Detta är en undersökning av tämligen god kvalitet där man studerar effekterna på blodtryck av läkemedelsutsättning på en selekterad grupp hypertoni-patienter. Således är studiens representativitet mycket begränsad. Materialet är alltför litet för att kunna utvärdera effekter på sjuklighet, vilket inte heller var avsikten.

RIS

Det finns få tillräckligt stora randomiserade undersökningar där icke-farmakologisk behandling utvärderas med avseende på kardiovaskulär sjukdom och död. En av dessa studier är dock "Risk Factor Intervention Study" (RIS), där 505 män med hypertoni, 50–72 år gamla (medelålder 66 år) med ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor randomiserades till intervention bestående av gruppinformation om livsstilsförändringar (blodfetter, blodsocker och rökstopp) eller till sedvanligt omhändertagande [59]. Studiepopulationen hade en hög kardiovaskulär risk; en fjärdedel i kontrollgruppen dog under studietiden. Alla patienter erhöll information om rökstopp. Förhöjda blodfetter, blodsockernivåer och blodtryck behandlades vid behov med läkemedel i båda grupperna. Studien var planerad att pågå i 3 år, men pga svårigheter att uppnå önskat antal patienter (1 200) förlängdes studietiden till 6 år (medianvärde 6,6 år). Ingångsblodtryck var något högre (2/1 mm Hg) i interventionsgruppen men reducerades mer i denna grupp (slutdifferens 4/2 mm Hg).

Studien var upplagd för att kunna visa en 30-procentig reduktion av hjärtinfarkt, slaganfall och kardiovaskulär sjukdom och död. Man fann signifikanta effekter på slaganfall samt kardiovaskulär sjukdom och död.

Detta är en välgjord studie som bedöms vara av god kvalitet och där alla patienter kunde följas upp. Dess styrka är att kunna påvisa en behandlingseffekt vid riskfaktorintervention hos manliga hypertonipatienter med ökad kardiovaskulär risk. En begränsning med undersökningen är att den endast undersöker män. Det går inte att utläsa vilka delar av interventionen som var mest betydelsefulla för resultaten, men blodtrycksskillnaden var marginell, medan minskningen av kolesterol var markant i interventionsgruppen. Studien genomfördes vid ett enda center och möjligheten att överföra resultaten till de förhållanden som råder i rutinsjukvård torde vara begränsade.

TONE

Också ”Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly” (TONE) är en stor interventionsstudie där icke-farmakologisk behandling jämförs med sedvanligt omhändertagande [125]. Man inkluderade 975 män och kvinnor mellan 60–80 år (medelålder 66 år), som med behandling med endast ett antihypertensivt läkemedel hade ett systoliskt blodtryck under 145 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck under 85 mm Hg. Studien syftade till att minska behovet av att återinsätta farmakologisk behandling och den primära effektvariabeln var en kombination av återinsatt behandling, hjärtsjukdom och slaganfall. Uppföljningstiden var 2,4 år (mediantid). Efter det att farmakologisk behandling satts ut randomiserades de 585 överviktiga patienterna till viktreduktion, saltreduktion, en kombination av dessa två eller oförändrad livsstil medan de 390 normalviktiga patienterna randomiserades till saltreduktion eller oförändrad livsstil. Signifikant färre patienter i grupperna med viktreduktion och minskat saltintag behövde återuppta farmakologisk behandling. Man fann ingen skillnad i kardiovaskulära händelser mellan interventions- och kontrollgrupp, vilket inte heller var studiens primära syfte.

Studien bedöms vara av tämligen god kvalitet men dess värde i detta sammanhang är begränsat i och med att man jämför flera olika icke-farmakologiska behandlingsstrategier under en alltför begränsad tidsperiod och i relativt små patientgrupper (under 200 individer) med relativt låg risk.

Behandlingseffekter vid tidigare genomgången cerebrovaskulär händelse

HSCSG

I "Hypertension-Stroke Cooperative Study Group" (HSCSG) studerades risken att återinsjukna i slaganfall hos 452 män och kvinnor, varav 80 procent var svarta, som under det senaste året haft slaganfall och/eller transitorisk ischemisk attack [3]. Patienterna randomiserades dubbel-blindt till en kombination av en reserpinlik substans och diuretikum, eller placebo. Medeluppföljningstiden var 2,3 år, och man erhöll en betydande blodtryckssänkning med aktiv terapi. Total mortalitet påverkades inte. Antalet fatala händelser i slaganfall och kranskärslssjukdom föreföll reduceras men man kunde inte statistiskt påvisa någon effekt av aktiv terapi avseende sjuklighet eller död i slaganfall eller kranskärslssjukdom. Subgruppsanalyser kan tolkas så att aktiv behandling kan reducera kardiovaskulär sjuklighet hos vita och att behandlingseffekterna i denna specifika kategori av patienter med genomgången slaganfall var större hos kvinnor. Blodtrycksnivå, ålder, rökning eller kolesterolvärden kunde inte visas påverka behandlingseffekten.

Fördelen med denna studie är att man studerade en grupp individer med hög risk för blodtrycksrelaterade komplikationer, nämligen patienter med tidigare genomgången slaganfall. Sammantaget bedöms dock studiens kvalitet endast som tämligen god. Den undersökta gruppen var alltför liten för att kunna säkerställa eventuella mindre behandlingseffekter och majoriteten av patienterna var svarta. Undersökningen rör patienter med genomgången slaganfall. Till detta bidrar också att preparatvalet inte motsvarar dagens terapitradition.

Dutch TIA

Redan 1993 publicerades resultaten från "Dutch TIA Trial" [28]. Här jämfördes effekten av beta-blockad mot placebo på hjärtinfarkt, slaganfall och vaskulär död hos patienter som nyligen (senaste tre månaderna) haft transitorisk ischemisk attack eller "minor stroke". Studien undersökte också effekter av olika doser acetylsalicylsyra. Under i medeltal 2,6 år följdes 1 473 patienter, varav hälften var över 65 år gamla och 28 procent hade hypertoni. Aktiv behandling gav en liten systolisk blodtryckssänkning jämfört med placebo (3/0 mm Hg) men man kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i händelser.

Denna tidiga studie är intressant men begränsas av att den är relativt liten och har för kort uppföljningstid för att kunna förväntas påvisa eventuella skillnader i behandlingseffekt. Endast en dryg fjärdedel av deltagarna hade hypertoni. Kvaliteten på studien bedöms vara tämligen god.

TEST

I studien "Tenormin after stroke and TIA" (TEST) studerades möjligheten av att beta-blockad skulle kunna reducera insjuknandet i hjärtinfarkt, slaganfall och död oavsett orsak bland patienter som under de senaste tre veckorna hade insjuknat i transitorisk ischemisk attack eller slaganfall [56]. Samtliga deltagare skulle ha ett systoliskt blodtryck på mer än 140 mm Hg och ett diastoliskt blodtryck på mer än 80 mm Hg, medelblodtrycket var 161/88 mm Hg. Uppgifter om antalet deltagare med säkerställd hypertoni saknas. Studien var upplagd för att inkludera 1 900 patienter som skulle följas i 2 år. Endast 720 patienter kunde rekryteras och inkluderas och dessa följdes i medeltal 2,3 år. Inga signifikanta effekter på primära händelser framkom.

Sambandet mellan hypertoni och slaganfall är väl etablerat. Att studera effekten av att initiera antihypertensiv behandling efter slaganfall på patienter med förhöjt blodtryck är därför intressant och välmotiverat och denna studie är en av få som gör detta. Studiens kvalitet bedöms som acceptabel men antalet patienter är få och uppföljningstiden kort vilket begränsar möjligheterna att svara på huvudfrågeställningen.

PATS

”Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study” (PATS) är en kinesisk studie där 5 665 patienter (73 procent män) med genomgången slaganfall utan större restsymtom eller transitorisk ischemisk attack oberoende av blodtrycksnivå randomiserades dubbelblint till behandling med diuretika eller placebo [29]. Blodtrycket var normalt hos endast 12 procent av patienterna. Det fanns inga krav på datortomografi för att verifiera diagnosen. Patienterna följdes i medeltal omkring 2 år och de kunde avbryta studien om behandlande läkare uppfattade att blodtrycksnivån blev för hög eller för låg. Uppgift om antalet fall som avbrutet studien till följd av detta saknas. Ingångsblodtrycket var 154/93 mm Hg och aktiv behandling sänkte blodtrycket 6/3 mm Hg mer än placebo. Man fann signifikant färre insjuknande i slaganfall, vilket var primär effektvariabel.

Detta är den första större studie som värderar effekten av antihypertensiv terapi efter slaganfall och som kan påvisa en behandlingseffekt oberoende av blodtrycksnivå. Tolkningen av studien försvåras av att den endast rapporterats som preliminära resultat. Det är oklart vilka och hur många patienter som avbröt studien till följd av hypotension eller hypertension. Randomiseringsförfarandet och brister i uppföljning bör föranleda försiktighet när studieresultaten bedöms, liksom att generaliserbarheten kan begränsas av att studien genomfördes på en asiatisk population. Kvaliteten på undersökningen bedöms sammantaget ändå som tämligen god.

PROGRESS

Den senast publicerade studien rörande antihypertensiv terapi efter slaganfall är ”Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study” (PROGRESS) [34,100]. Primärt syfte var att reducera insjuknande i nytt slaganfall hos patienter med genomgången slaganfall eller transitorisk ischemisk attack under de senaste fem åren, oberoende av blodtrycksnivå. I denna studie randomiserades 6 105 personer (70 procent män) med blodtryck på i genomsnitt 147/86 mm Hg och en medelålder av 64 år till behandling med ACE-hämmare, med tillägg av diuretika vid behov efter behandlande läkares bedömning, eller till placebo. Närmare

hälften (48 procent) av patienterna hade hypertoni. Efter en medeluppföljningstid på 3,9 år, där drygt hälften av patienterna hade en kombination av ACE-hämmare och diuretika som aktiv behandling, hade grupperna uppnått en blodtrycksskillnad på 9/4 mm Hg. Aktiv behandling minskade återinsjuknandet i slaganfall och kraftigare blodtrycks-sänkning föreföll ge större behandlingseffekt men vinsten var likartad i grupperna med och utan hypertoni. Också icke-fatal hjärtinfarkt minskade i den aktivt behandlade gruppen. Om man analyserade patienter som enbart fått ACE-hämmare sjönk blodtrycket mindre (5/3 mm Hg) och inga påvisbara effekter på återinsjuknande i slaganfall förelåg. De som erhöll kombinationen ACE-hämmare och diuretikum hade en mer markerad sänkning av blodtrycket (12/5 mm Hg) och en kraftigare minskning av återinsjuknande i slaganfall. De gynnsamma effekterna i studien avseende återinsjuknande i slaganfall och insjuknande i karsjukdom var lika hos kvinnor och män och var signifikanta både hos patienter under 65 år och hos dem 65 år och äldre. Det fanns dock en trend för större behandlingseffekter hos patienter under 65 års ålder.

Detta är en väl upplagd och genomförd studie med mycket god kvalitet. Patienter med genomgången slaganfall torde representera en högriskgrupp där antihypertensiva läkemedel har gynnsamma effekter oberoende av blodtrycksnivån. Fynden ger stöd för uppfattningen att en kraftigare blodtryckssänkning förebygger återinsjuknande bättre.

Behandlingseffekter vid samtidig diabetes mellitus

UKPDS

Ungefär hälften av alla patienter med diabetes mellitus typ 2 utvecklar hypertoni. Inom "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) studerades blodtrycksbehandlingens effekter för den del av diabetespopulationen som hade hypertoni [30,31]. I en öppen design randomiserades 1 148 patienter till intensiv blodtrycksbehandling (målblodtryck lägre än 159/85 mm Hg) eller mindre intensiv (lägre än 180/105 mm Hg), för att primärt utvärdera hur olika blodtrycksnivåer påverkar sjuklighet och död relaterad till diabetessjukdomen, samt död

oavsett orsak. Två tredjedelar av gruppen randomiserades till intensiv (öppen) behandling med ACE-hämmare eller beta-blockerare. Man strävade efter att undvika behandling med ACE-hämmare eller beta-blockerare till patienterna i den mindre intensivt behandlade gruppen. Patienternas medelålder var 56 år, och hälften var kvinnor. Efter en medeluppföljningstid på 8,4 år var medelblodtrycket i den intensivt behandlade gruppen 144/82 mm Hg och i den mindre intensivt behandlade 154/87 mm Hg. Patienter som randomiserats till intensiv blodtrycksbehandling hade en 24-procentig riskreduktion avseende den sammansatta primära effektvariabeln. Effekterna betingades främst av reduktion av slaganfall och diabetesrelaterad död.

Styrkan med denna viktiga studie är den långa uppföljningen, jämförelsen mellan två läkemedelstyper och utvärderingen av hur uppnådda blodtrycksnivåer kan påverka behandlingseffektiviteten. Den bedöms vara av god kvalitet. En begränsning med denna öppna studie är att de blodtrycksnivåer som var behandlingsmål i gruppen med intensiv behandling avsevärt överstiger gällande riktlinjer. Vidare var studien inte dimensionerad för att kunna påvisa skillnader mellan ACE-hämmare och beta-blockad vid behandling av denna patientgrupp.

FACET

I den öppna studien "Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial" (FACET) deltog 380 patienter med diabetes mellitus typ 2 och hypertoni [119]. De randomiserades till behandling med ACE-hämmare eller kalciumantagonist och följdes i genomsnitt under 3,5 år. Studien syftade primärt till att bedöma effekter av behandlingen på blodlipidnivåer och diabeteskontroll. Kardiovaskulärt belastade patienter exkluderades. Tjugoåtta procent av studiepopulationen erhöll både ACE-hämmare och kalciumblockerare för att nå blodtrycks-kontroll. Kardiovaskulära händelser utgjorde sekundär effektvariabel. Man erhöll en blodtrycksskillnad på 4/2 mm Hg mellan grupperna men ingen skillnad i sjuklighet.

Denna öppna studie är liten och de två behandlingsarmarna är inte väl separerade, varför studiens kvalitet endast bedöms som acceptabel. I det aktuella sammanhanget är studiens värde begränsat.

ABCD

Studien "Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes" (ABCD) studerade utvecklingen av njurfunktionsnedsättning och diabeteskomplikationer vid intensiv blodtrycksbehandling (diastoliskt målblodtryck 75 mm Hg eller lägre) jämfört med moderat blodtryckssänkning (diastoliskt blodtryck 80–89 mm Hg) hos patienter med diabetes mellitus typ 2 [57,58]. Vidare jämfördes dubbelblint effekterna av blodtryckssänkning med en ACE-hämmare och en kalciumantagonist. Dessa två frågeställningar belystes i en grupp om 470 patienter med hypertoni (ABCD-HT) mellan 40 och 74 år gamla (medelålder 58 år) och en grupp om 480 normotensiva diabetespatienter (ABCD-NT) (inte närmare berörd här). Den primära effektvariabeln var njurfunktion mätt med 24-timmars kreatininclearance, sekundära variabler var diabeteskomplikationer inklusive hjärt-kärlhändelser. Studien avbröts i förtid efter en medelföljningstid på 5,3 år efter att 25 hjärtinfarkter inträffat i gruppen randomiserad till kalciumantagonist mot fem i gruppen som randomiserats till ACE-hämmare. De uppnådda blodtrycksnivåerna (132/78 i den intensivbehandlade gruppen och 138/86 mm Hg i den andra) ger endast en måttlig 6/8 mm Hg skillnad mellan grupperna. I gruppen med intensiv blodtryckskontroll förekom färre dödsfall oavsett orsak. De två läkemedelsregimerna gav likartade blodtryckssänkningar i båda grupperna men signifikant färre hjärtinfarkter i ACE-hämmargruppen.

En styrka med denna studie är att den utvärderar såväl blodtrycksnivå vid behandling som val av preparatgrupp till en högriskgrupp, diabetespatienter med hypertoni. Studien är ofullständigt redovisad, bl a publicerades ett år senare en komplettering med ytterligare kardiovaskulära händelser som hade blivit kända [102]. Den uppvisar ett relativt stort bortfall från randomiserad terapi. I förening med de små studiegrupperna ska resultaten tolkas med försiktighet. Kvaliteten på undersökningen bedöms som tämligen god.

RENAAL

Ytterligare en studie som planerades för att undersöka effekten av antihypertensiv terapi hos patienter med diabetes mellitus typ 2 var "Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan Study" (RENAAL) [45]. Man inkluderade diabetespatienter med tecken på njurskada (albuminuri och förhöjt serumkreatinin) och mer än 90 procent av studiepopulationen var i behov av antihypertensiv behandling vid studiens start. En sammansatt primär utfallsvariabel var dödsfall oavsett orsak, försämring av njurfunktion (dubbling av serumkreatinin) och terminal njursvikt. Kardiovaskulär sjuklighet och död var sekundär utfallsvariabel. ARB-behandling jämfördes dubbelblindt mot placebo på 1 513 patienter under i medeltal 3,4 år. Man startade med ett medelblodtryck på 153/83 mm Hg och vid studiens slut hade 2/0 mm Hg lägre blodtryck uppnåtts i gruppen randomiserad till ARB. Hälften av patienterna avbröt studiemedicineringen. Inga signifikanta skillnader sågs i primära händelser, inte heller när man tog hänsyn till skillnader i blodtryck. Vidare analyser visar att ARB hade gynnsamma effekter på njurfunktion men inte på kardiovaskulära händelser.

Detta är en välgjord studie som bedöms vara av mycket god kvalitet och ge stöd för att blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet kan ha gynnsamma effekter på njurarna hos diabetespatienter med redan befintlig uttalad njurskada. De gynnsamma effekterna kan inte enbart förklaras med blodtrycksreduktion. I detta sammanhang begränsas studiens värde av att dess primära syfte inte var att studera kardiovaskulär sjuklighet och död. Liksom i IDNT-studien valdes patientpopulationen på basen av hög grad av proteinuri, vilket är ett ovanligt tillstånd vid typ 2-diabetes. Studiens representativitet och generaliserbarhet till patienter med diabetes mellitus typ 2 och hypertoni utan betydande proteinläckage är därför begränsad.

IDNT

I "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) undersöktes patienter med hypertoni, diabetes mellitus typ 2 och samtidig njurskada med proteinläckage (proteinuri överstigande 900 mg/24 tim), alltså en högriskgrupp [83]. De 1 715 individerna hade en medelålder på 59 år och de

randomiserades dubbelblint till ARB, kalciumantagonist eller placebo. Patienterna följdes i medeltal 2,6 år. Primär utfallsvariabel var en kombination av försämrad njurfunktion (dubblad nivå av serumkreatinin), terminal njursvikt och död. Man fann en lägre risk att uppnå denna kombinerade utfallsvariabel vid behandling med ARB jämfört med placebo eller kalciumantagonist. Blodtrycksskillnaderna mellan de aktivt behandlade grupperna var marginella vilket talar för en njurskyddande effekt av ARB vid sidan av blodtryckssänkning. Kardiovaskulär sjuklighet skilde sig inte mellan grupperna.

Detta är en väl genomförd studie som bedöms hålla mycket god kvalitet. Undersökningens värde i detta sammanhang begränsas av att dess primära syfte inte var att studera kardiovaskulär sjuklighet och död. Patientpopulationen valdes på basen av hög grad av proteinuri, vilket är ovanligt vid typ 2-diabetes. Studiens representativitet och generaliserbarhet till patienter med diabetes mellitus typ 2 och hypertoni utan betydande proteinläckage är därför begränsad.

J-MIND

I den japanska studien "The Japan Multicenter Investigation of Anti-hypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetes" (J-MIND) undersöktes patienter med hypertoni och diabetes mellitus typ 2, vilka randomiserades till öppen behandling med kalciumantagonist eller ACE-hämmare under 2 år [41]. Den primära utfallsvariabeln var förändring i njurfunktion. Kardiovaskulära händelser utgjorde sekundär utfallsvariabel. Av 436 inkluderade patienter saknades hela 30 procent vid slutbedömning. Kalciumantagonist gav ett klart lägre (7/10 mm Hg) blodtryck än ACE-hämmare utan att man kunde påvisa skillnad i progress av njurskada, eller förekomst av kardiovaskulära händelser.

Detta är en liten öppen studie med relativt kort uppföljning. Dess kvalitet bedöms var acceptabel men den tillför ringa kunskap i detta sammanhang.

DIABHYCAR

I "Non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril" (DIABHYCAR) undersöktes effekten av *låg* dos ACE-hämmare (1,25 mg ramipril dagligen) dubbelblint mot placebo på den sammansatta effektvariabeln kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, slaganfall, hjärtsvikt ledande till sjukhusinläggning och terminal njursvikt hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och mikroskopisk albuminuri eller proteinuri [90]. Man valde en låg dos av ACE-hämmare med ringa blodtryckssänkande effekt för att kunna belysa frågan om ACE-hämmare har gynnsamma effekter utöver sin blodtryckssänkande effekt. I studien inkluderades 2 912 kvinnor och män över 50 års ålder som följdes under knappt 4 år. Av deltagarna hade 55 procent hypertoni. Aktiv behandling gav en 1,5/0,3 mm Hg större blodtryckssänkning än placebo vid studiens slut. Det framkom inga skillnader i antal händelser relaterade till hjärt-kärlsjukdom eller njursjukdom. Vid uppföljningstidens slut stod bara 59 procent av patienterna på studieläkemedel och en femtedel fick öppen behandling med ACE-hämmare eller ARB; 89 procent av patienterna kunde följas upp vid studiens slut.

Denna studie bedöms vara av god kvalitet. Studien är viktig då den på en grupp med hög kardiovaskulär risk försöker belysa om ACE-hämmare har effekter som skyddar mot hjärt-kärlsjukdom också i låg dos, där påverkan på blodtryck är ringa. Man finner dock ingen effekt på den sammansatta effektvariabeln trots en liten sänkning av blodtrycket till fördel för aktiv behandling. Detta bör tolkas som att ACE-hämmare bör doseras i högre doser för att åstadkomma de gynnsamma effekter man sett i andra undersökningar. Till studiens svagheter får räknas att en stor del av patienterna fick tilläggsbehandling med läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, och att endast två tredjedelar av patienterna stod kvar på anvisat studieläkemedel vid studiens slut. Detta minskade möjligheterna att påvisa eventuella skillnader.

Behandlingseffekter vid samtidig nedsatt njurfunktion

ESPIRAL

Studien ”Efecto del Tratamiento Antihypertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en Parientes no Diabeticos” (ESPIRAL) undersökte effekterna av behandling med ACE-hämmare eller kalciumantagonist på 241 patienter med hypertoni och måttligt sänkt njurfunktion (serumkreatinin 133–442 $\mu\text{mol/l}$) i en öppen, randomiserad studie som pågick under 3 år [89]. Den primära utfallsvariabeln var förändring i njurfunktion, mätt som en dubbling av serumkreatinin. Som sekundär händelse fanns kardiovaskulär död. Studien visade en blodtrycksskillnad på 6/2 mm Hg till ACE-hämmarens fördel men den var för liten för att påvisa skillnader i kardiovaskulär sjuklighet eller död.

Denna studie skiljer sig från många genom att undersöka patienter med njursvikt utan diabetesjukdom. Den har en öppen design och en liten studiepopulation, vilket markant begränsar dess värde för att studera kardiovaskulär sjuklighet och död. Studiekvaliteten bedöms vara tämligen god.

AASK

Hypertoni utgör en betydelsefull riskfaktor för utvecklingen av njursvikt. I ”African American Study of Kidney Disease and Hypertension” (AASK) studerades dels betydelsen av två olika målblodtrycksnivåer (medelartärtryck 102–107 mm Hg eller lägre än 92 mm Hg), dels jämfördes effekterna på njurfunktion av behandling med ACE-hämmare, kalciumantagonist respektive beta-blockerare hos 1 094 svarta med hypertensiv njursvikt (glomerulär filtration 20–65 ml/min per 1,73 m²) [130]. Inga patienter fick ha diabetes mellitus. Patienterna följdes i medeltal under 3,8 år och medelåldern på inkluderade patienter var 55 år (18–70 år). Primärt studerade man med vilken hastighet njurfunktionen försämrades (mätt som glomerulär filtration). Som sekundär utfallsvariabel valdes kombinationen av njurfunktionsnedsättning (försämring av glomerulär filtration med mer än 50 procent eller mer än 25 ml/min per 1,73 m²), terminal njursvikt och död. I jämförelse mellan högre och lägre

målbloodtrycksnivå nådde gruppen med den lägre trycknivån inte riktigt målbloodtryck (medelartärtryck 95 respektive 104 mm Hg, motsvarande 128/78 respektive 141/85 mm Hg), men man vidmakthöll en skillnad i medelartärtryck på cirka 10 mm Hg mellan grupperna (motsvarande 13/7 mm Hg). Det var ingen skillnad i den kombinerade utfallsvariabeln med kliniska händelser. Behandling med ACE-hämmare, kalciumantagonist eller beta-blockerare gav liknande blodtrycksreduktion. Inga effekter på den kombinerade utfallsvariabeln observerades vid jämförelsen mellan beta-blockad och kalciumantagonist, medan behandling med ACE-hämmare resulterade i signifikant färre händelser jämfört med de övriga två grupperna

Studien är betydelsefull då hypertensiva svarta har mycket hög risk att utveckla njursvikt. Man lyckades väl med att bibehålla en avsedd blodtryckskillnad mellan de två grupperna men fann något förvånande att blodtrycksnivån inte påverkade utvecklingen av njurfunktionsinskränkning. Studien bedöms vara av god kvalitet men har ett begränsat intresse för svenska förhållanden. Kardiovaskulär sjukdom och död utgjorde inte primär utfallsvariabel och studien är alltför liten för att kunna besvara detta.

Effekter av antihypertensiva läkemedel vid hög kardiovaskulär risk

HOPE

I "Heart Outcome Prevention Evaluation Study" (HOPE) studerades patienter över 55 års ålder med hög risk för framtida kardiovaskulära händelser [132]. De hade kranskärslsjukdom, perifer kärlsjukdom, genomgången slaganfall eller en kombination av diabetes mellitus och endera av systoliskt blodtryck över 160 mm Hg eller diastoliskt blodtryck över 90 mm Hg, hyperkolesterolemi, rökning eller mikroalbuminuri. Deltagarna randomiserades dubbelblint till ACE-hämmare eller placebo utöver vanlig behandling. Man gjorde också en jämförelse mellan E-vitamin och placebo. Primär utfallsvariabel var kardiovaskulär sjukdom och död. Totalt 9 297 kvinnor och män (74 procent) i övre medelåldern (i genomsnitt 66 år) inkluderades, och hypertoni förekom

hos 47 procent av patienterna. Studien bröts något i förtid efter en medeluppföljningstid på 4,5 år med tydliga behandlingseffekter (22 procent riskreduktion) för aktivt behandlade patienter. Vid studiens slut behandlades 79 procent av dem som randomiserats till aktiv behandling med ACE-hämmare och 18 procent i placebogruppen fick öppen behandling med ACE-hämmare. Resultaten var likvärdiga för patienter med normalt blodtryck och för dem med hypertoni. Blodtrycksskillnaden vid studiens slut var 3/1 mm Hg. De gynnsamma effekterna förelåg hos båda könen och var oberoende av ålder, förekomst av hypertoni, diabetes mellitus, slaganfall eller tidigare kranskärslsjukdom.

De 3 577 individerna med diabetes mellitus typ 2 i HOPE analyserades separat enligt ett förutbestämt protokoll, MICRO-HOPE [33]. Drygt 50 procent hade hypertoni (medelblodtryck 142/80 mm Hg) och medelåldern var 65 år. Aktiv behandling med ACE-hämmare resulterade i 3/0 mm Hg lägre blodtryck. Man kunde visa minskad incidens av slaganfall, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död, trots att endast två av tre stod kvar på aktiv behandling vid studiens slut.

Denna viktiga studie är den första som studerar effekter av läkemedelsbehandling på en patientgrupp med hög kardiovaskulär risk snarare än en enskild diagnos. Detta ligger i linje med senare års utveckling mot att bedöma och behandla personens sammantagna riskprofil. En fördel är det stora antalet patienter och de stora undergrupperna av patienter med diabetes mellitus eller komplicerande kardiovaskulär sjukdom. Studien bedöms ha mycket god kvalitet. Till studiens svagheter får anföras att antalet patienter som saknas vid uppföljningen inte anges och att tilläggsbehandlingen inte är noggrant redovisad. ACE-hämmaren gavs till kvällen. Detta är inte gängse praxis och kan försvåra värderingen av blodtryckssänkningen (se Kapitel 7). Det är oklart hur stor del av behandlingseffekten som betingas av blodtrycksreduktion.

EUROPA

”The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease” (EUROPA) omfattade 12 218 patienter med manifest kranskärslsjukdom [62]. De randomi-

serades dubbelblint till behandling med ACE-hämmare eller placebo, som tillägg till befintlig behandling, med avsikten att studera effekter på en kombinerad primär utfallsvariabel: insjuknande i hjärtinfarkt, framgångsrik återupplivning vid hjärtstopp och kardiovaskulär död. Medelåldern var 60 år, 15 procent var kvinnor och uppföljningen varade i medeltal 4,2 år. Hypertoni (blodtryck mer än 160/95 mm Hg eller pågående behandling) förelåg hos 27 procent; medelblodtrycket var 137/82 mm Hg. Aktiv behandling sänkte blodtrycket 5/2 mm Hg mer än placebo och gav en måttlig (20 procent) reduktion av den primära utfallsvariabeln jämfört med placebo. Effekten var oberoende av ålder, lika hos dem med och utan hypertoni, liksom hos dem med och utan diabetessjukdom. Också död oavsett orsak tenderade att minska med aktiv terapi.

Under studiens gång förändrade man den primära utfallsvariabeln med hänvisning till förändrade diagnostiska procedurer avseende instabil kranskärslsjukdom. Från att initialt ha varit en kombination av död oavsett orsak, icke-fatal hjärtinfarkt, instabil kranskärslsjukdom och hjärtstopp med framgångsrik återupplivning, ändrades den primära utfallsvariabeln till död som följd av hjärt-kärlsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt och hjärtstopp med framgångsrik återupplivning. Dessutom förlängdes studien för att erhålla önskvärd statistisk styrka. Behandlingseffekten med den tidigare primära utfallsvariabeln blev emellertid också signifikant (14 procent reduktion). Vid studiens slut stod 77–79 procent av deltagarna kvar på randomiserad terapi.

Denna välgjorda studie bedöms vara av mycket god kvalitet. En förtjänst är att den studerar patienter med kranskärslsjukdom, som dock hade en lägre risk än de patienter som undersöktes i HOPE. Nackdelar är den förändring i primär utfallsvariabel som skedde under studiens gång och att många patienter hade normalt blodtryck.

Behandlingseffekter i relation till enskilda riskfaktorer

Patienter med högt blodtryck har ofta flera kardiovaskulära riskfaktorer. Vid start av antihypertensiv behandling bör hänsyn tas till patientens hela riskfaktorprofil. Det är därför av värde att undersöka hur olika undergrupper med specifika riskfaktorer svarar på antihypertensiv terapi. Vid denna värdering är det väsentligt att erinra om att subgruppsanalyser inte har samma evidensvärde som studiernas huvudanalyser.

I placebokontrollerade studier visar det sig att 20–25 procent av personerna som erhållit placebo normaliserar sitt blodtryck under observationstiden (VA-NHLBI, ANBPS, MRC) och upp till 50 procent har vid olika tillfällen varit normotensiva med placebobehandling, under en uppföljningstid på omkring 5 år (ANBPS, MRC, STOP) [91], (se även Volym 2, Appendix 1). Det allmänna omhändertagandet inom ramen för en systematisk undersökning kan ha gynnsamma effekter på blodtrycket. Det kan också vara så att en betydande del av dem som deltar i undersökningen trots allt inte har en manifest blodtryckssjukdom. Detta kan leda till att effekterna av aktiv behandling underskattas. Ytterligare underskattning av behandlingseffekter torde erhållas genom att många patienter i kontrollgruppen får aktiv terapi. I vissa fall kan denna andel vara så hög som 30–50 procent (SHEP, MRC, TOMHS), (se också Volym 2, Appendix 1). Detta utmärker särskilt studier där man jämfört olika nivå av omhändertagande av patienterna (HDFP, GPPT, MRFIT, BBB, HOT).

Genom att jämföra resultaten från flera studier kan man dock försöka tolka vunna erfarenheter. Nedan följer en sammanfattning av resultaten avseende blodtrycksnivå och specifika riskfaktorer/riskgrupper.

Effekter av livsstilsförändringar på blodtrycket belyses också i Kapitel 9.

Initial diastolisk blodtrycksnivå

Hos yngre och medelålders individer är effekter av behandling klart dokumenterade för dem som har ett initialt diastoliskt blodtryck på 100 mm Hg eller högre. Kardiovaskulära vinster har även visats för personer med mild hypertoni, där ett initialt diastoliskt blodtryck understiger 100 mm Hg (HDFP, ANBPS, MRC). Med undantag av ANBPS (95–99 mm Hg) är den absoluta behandlingseffekten påtagligt mindre i detta lägre blodtrycksintervall. I HDFP fann man en större behandlingseffekt hos tidigare obehandlade med ett diastoliskt blodtryck 90–99 mm Hg jämfört med 100–104 mm Hg. Detta kan bero på att man jämförde aktiv intervention med sedvanligt omhändertagande och att kontrollgruppen med ett högre initialt blodtryck fick mer antihypertensiv behandling.

Det är viktigt att komma ihåg att behandling i det lägsta blodtrycksintervallet ger små absoluta vinster. Det leder till att många patienter måste behandlas för att förhindra ett nytt sjukdomsfall. Exempelvis visar resultat från ANBPS att aktiv behandling ökar sannolikheten att förbli fri från en kardiovaskulär komplikation under 5 år från knappt 89 procent till drygt 92 procent hos dem med ett initialt blodtryck 95–99 mm Hg (se vidare Volym 2, Appendix 1).

Hos äldre hypertonipatienter finns en studie (EWPHE) som redovisat behandlingseffektivitet i relation till initialt diastoliskt blodtryck. Här finner man samma kvalitativa mönster, men till skillnad från det man funnit gälla för yngre och medelålders individer är den absoluta behandlingseffektiviteten påtaglig även för dem med blodtryck i intervallet 90–99 mm Hg. I detta blodtrycksintervall ökar sannolikheten att förbli fri från en kardiovaskulär komplikation under 5 år från 68 procent till 80 procent vid aktiv behandling jämfört med placebo (EWPHE, se vidare Volym 2, Appendix 1).

Initial systolisk blodtrycksnivå

Tidigare studier inkluderade patienter med utgångspunkt i diastolisk blodtrycksstegring enbart. Riskerna med systolisk blodtrycksstegring har dock kommit att uppmärksammas alltmer och de studier som har

publicerats under de senaste tio åren har ofta inkluderat patienter med förhöjt systoliskt blodtryck (antingen med eller utan samtidig diastolisk blodtrycksstegring (Tabell 10.1–10.3).

Hypertoni och hög ålder leder till förändringar i de stora blodkärlen i form av ökad kärlstelhet och ateroskleros. Detta bidrar till en kraftigare stegring av det systoliska än av det diastoliska blodtrycket och skillnaden mellan dessa två, pulstrycket, ökar. Hos individer i övre medelåldern och äldre är ett förhöjt systoliskt blodtryck och pulstryck därför viktiga prognostiska faktorer som ofta markerar förekomst av kärlpåverkan. Behandling av *isolerad* systolisk hypertoni (ett initialt diastoliskt blodtryck under 90 mm Hg som i SHEP eller under 95 mm Hg som i Syst-Eur och Syst-China, och ett samtidigt systoliskt blodtryck på 160 mm Hg eller högre i dessa studier) ger gynnsamma effekter på kardiovaskulär sjuklighet (Tabell 10.4, se även Volym 2, Appendix 1).

När det gäller behandlingseffekter av antihypertensiv terapi hos patienter med systolisk hypertoni och *samtidig* diastolisk blodtrycksförhöjning är det utifrån genomförda studier svårare att värdera den enskilda betydelsen av att det systoliska eller diastoliska blodtrycket har normaliserats. Vad gäller behandlingseffekten i relation till initialt systoliskt blodtryck ses i de flesta studier av mild till måttlig hypertoni hos medelålders individer en större fördel hos dem som har ett systoliskt blodtryck över 160–165 mm Hg än hos dem med ett lägre systoliskt blodtryck (MRC, OSLO, VA II) (Volym 2, Appendix 1). En studie på äldre har analyserat behandlingseffekten i relation till systoliskt blodtryck. Även här var värdet av behandling större hos dem med högre initialt tryck (över 180 mm Hg) (EWPHE) (se Volym 2, Appendix 1).

För alla stora läkemedelsgrupper finns dokumentation tillgänglig som visar effekter på kardiovaskulär sjuklighet vid jämförelse med placebo-behandling eller konventionell terapi. Det gäller för diuretika (HDFP, ANBPS, MRC, EWPHE, SHEP, STOP, MRC older, PATS, ALLHAT), beta-blockerare (MRC, IPPPSH, HEP, HAPPHY, STOP, MRC older), kalciumantagonister (Syst-Eur, STOP-2, Syst-China, INSIGHT, NORDIL, CONVINCe, ALLHAT), ACE-hämmare (CAPPP, STOP-2, ALLHAT, ANBP2) och ARB (LIFE, SCOPE). För patienter

med okomplicerad hypertoni är behandlingseffekterna av terapi baserad på de olika läkemedelsgrupperna likartad och det gäller vid både systolisk och diastolisk blodtrycksförhöjning.

Uppnådd blodtrycksnivå

I flera studier har ett diastoliskt blodtryck under 90 mm Hg varit behandlingsmål och då man uppnått denna blodtrycksnivå har man klart kunnat visa vinster med behandlingen (VA II, MRC, ANBPS, HDFP). En person med behandlad hypertoni har dock en kvarstående ökad risk för kardiovaskulära komplikationer jämfört med en person med samma blodtryck men utan terapi [75]. Det finns således ingen nivå definierad till vilken blodtrycket ska sänkas för att på bästa sätt förhindra kardiovaskulära skador. I de studier där man jämfört olika blodtrycksnivåer som behandlingsmål (HOT, BBB, UKPDS, ABCD) har man hos diabetespatienter kunnat visa en större behandlingseffekt vid mer intensiv blodtryckssänkning (UKPDS, HOT). I UKPDS undersöktes diabetespatienter och målbloodtrycket var med dagens synsätt relativt högt också i den intensivt behandlade gruppen. Diabetespatienterna i HOT uppvisade en större behandlingseffekt avseende hjärt-kärlhändelser och död i hjärt-kärlsjukdom vid lägre blodtrycksnivåer, men hos övriga patienter resulterade en mer intensiv blodtryckssänkning endast i en reduktion av hjärtinfarkter. I övriga studier uppnåddes antingen små skillnader i blodtryck mellan grupperna eller också var studiegrupperna alltför små för att kunna belysa en eventuell riskreduktion. Diastolisk blodtryckssänkning till 80–85 mm Hg ger inte någon ökad risk för kranskärlssjukdom (HOT). Den absoluta riskreduktionen vid en ytterligare diastolisk blodtryckssänkning under 90 mm Hg är emellertid liten (HOT). Dagens kunskap ger således stöd för att det diastoliska blodtrycket ska sänkas till under 90 mm Hg vid okomplicerad hypertoni.

En systolisk blodtryckssänkning till 140–160 mm Hg har i de flesta interventionsstudier givit signifikanta positiva effekter på insjuknande i slaganfall, hjärtinfarkt och död. Det finns inga studier som utvärderat effekter av en systolisk blodtryckssänkning till under 140 mm Hg. Epidemiologiska data (se Kapitel 6) talar för en kontinuerlig riskökning med stigande systoliskt blodtryck redan från 120 mm Hg. Därför bör

man sänka det systoliska blodtrycket till under 140 mm Hg. Det finns idag vetenskaplig grund för att försöka uppnå samma blodtrycksnivåer vid behandling även för patienter upp till åtminstone 80–85 års ålder [65]. Hos medelålders och äldre är ett högt pulstryck en prognostiskt ogynnsam faktor vilket understryker värdet av systolisk blodtryckssänkning även vid ordinära diastoliska trycknivåer (se t ex [11]).

Kön

Kvinnor har en lägre absolut risk för kardiovaskulära händelser än män (se Volym 2, Appendix 1). Värdet av att behandla hypertoni hos kvinnor har därför ibland ifrågasatts, framför allt har det funnits en viss tveksamhet vad gäller yngre kvinnor utan andra kardiovaskulära riskfaktorer. I stort sett alla randomiserade behandlingsstudier under de senaste tio åren har inkluderat både kvinnor och män i lika stora grupper. Få studier (VA II, Oslo, HAPPHY, MAPHY, Yurenev, RIS) har studerat enbart män och inte någon studie har inkluderat enbart kvinnor. Med enstaka undantag (ANBP2) kan alla studiers huvudresultat generaliseras till både kvinnor och män. Separata analyser avseende den kvinnliga populationen har ibland utförts. Så till exempel framkom i HOT en reduktion av akut hjärtinfarkt hos kvinnor, som var relaterad till graden av blodtryckssänkning, utan ytterligare effekt av acetylsalicylsyra i låg dos, medan männen hade en tilläggseffekt av acetylsalicylsyra men inte någon ytterligare effekt av en mer uttalad trycksänkning [78]. Den absoluta riskminskningen blir ofta lägre för kvinnor i alla åldrar, vilket är ett uttryck för en gynnsammare kardiovaskulär profil hos kvinnorna. Detta bör föranleda att riskfaktorbegränsade åtgärder på ett adekvat sätt anpassas till män och kvinnor. Det finns ingenting som talar för att man bör välja olika antihypertensiv terapi till kvinnor och män. Särskild hänsyn ska dock tas till graviditet och tänkbara komplikationer vid behandling av kvinnor i fertil ålder, samt att biverkningsmönster kan vara olika hos män och kvinnor (se Kapitel 8).

Ålder

Under 1990-talet har flera studier specifikt undersökt effekten av anti-hypertensiv behandling hos äldre. Patienter över 70 år med antihypertensiv behandling uppnår samma reduktion av kardiovaskulär sjuklighet (och död) som tidigare är visat hos yngre och medelålders patienter med högt blodtryck (STOP-2, SHEP, Syst-Eur). De stora läkemedelsgrupperna (diuretika, beta-blockerare, kalciumantagonister, ACE-hämmare och ARB) har härvidlag likvärdiga och positiva effekter för äldre patienter med hypertoni. Den relativa behandlingseffekten är densamma från 30–35 års ålder upp till åtminstone 80–85 års ålder i de flesta studier där man separat analyserat ålderns betydelse (VA II, ANBPS, MRC, HDFP, HEP, STOP). I Syst-Eur förefaller dock behandlingseffekten hos patienter över 75 års ålder vara mindre än hos dem mellan 60 och 75 år och i PROGRESS finns en större behandlingseffekt hos patienter under 65 år än hos dem som är 65 år och äldre. För mycket gamla personer (över 80–85 år) finns ännu ingen god dokumentation avseende vinsten med antihypertensiv behandling då denna åldersgrupp inte har studerats närmare. En analys av patienter över 80 år som deltagit i stora randomiserade kontrollerade studier talar dock för likvärdiga behandlingseffekter även i denna åldersgrupp [65], liksom en öppen studie genomförd på denna åldersgrupp (HYVET pilot). Eftersom den absoluta risken för hjärt-kärlsjukdom ökar med åldern innebär det att den absoluta behandlingseffekten också påtagligt ökar med stigande ålder hos patienten. I exempelvis ANBPS behövde man behandla 113 patienter med mild hypertoni i åldern 50–69 år för att förhindra en komplikation, jämfört med 218 i åldersgruppen 30–49 år.

Isolerad systolisk hypertension är vanligare hos äldre patienter. Även här finns det stark dokumentation som talar för att antihypertensiv behandling medför reduktion av antalet slaganfall och akut hjärtinfarkt (SHEP, Syst-Eur, Syst-China, LIFE). En uttalad diastolisk blodtryckssänkning till nivåer under 70 mm Hg hos äldre patienter med isolerad systolisk hypertoni har dock bekräftats med en ökad risk för kardiovaskulära händelser (SHEP). Detta bör föranleda försiktighet med alltför kraftig diastolisk blodtryckssänkning i denna patientkategori, särskilt när hjärtsjukdom föreligger.

Rökvanor

Rökning är en väl känd riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, och nyttan av rökstopp är väl dokumenterat. Dock är erfarenheterna av blodtryckssänkande behandling hos icke-rökare och rökare olika i de studier där man speciellt analyserat detta. I ANBPS och HDFP var den absoluta behandlingseffekten större hos rökare, men en välbehandlad rökare hade fortfarande en större risk än en icke-rökare med obehandlad hypertoni. Också i Syst-China kunde man konstatera att vinsten med att sänka blodtrycket var mindre än den riskökning som följer av att röka. Även i EWPHE var behandlingseffekten större hos rökande äldre hypertonipatienter. I andra studier (MRC, MRC older, MRFIT och Syst-Eur) var däremot behandlingseffekterna av blodtryckssänkning större hos icke-rökare.

Det finns flera möjliga orsaker till att behandlingens effektivitet i relation till rökvanor varierar. En osäkerhet är att analyserna har gjorts på subgruppsnivå. Exponering för rökning kan skilja sig åt i studierna. Sambandet mellan rökning och kardiovaskulära komplikationer är inte linjärt och typen av läkemedelsbehandling var inte lika i de olika studierna. Viktigt är dock att icke-rökare med obehandlad hypertoni alltid uppvisar lägre sjuklighet än rökare med välbehandlat blodtryck.

Kolesterolnivå

Förhöjda kolesterolnivåer hos hypertonipatienter ökar risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Erfarenheterna är i stort sett entydiga när det gäller den blodtryckssänkande behandlingens effektivitet i relation till initial kolesterolnivå hos medelålders patienter med mild till måttlig hypertoni (MRFIT, ANBPS, MRC). De indikerar att den relativa och absoluta behandlingsnyttan är större hos de patienter som har normala kolesterolnivåer vid behandlingens start, jämfört med de hypertonipatienter som initialt även har hyperkolesterolemi (undantag är HDFP). Effekten av blodtryckssänkande behandling är liten hos patienter med kvarstående obehandlad hyperkolesterolemi (minst 6,5 mmol/l). I studierna var emellertid åtgärder riktade mot lipidförhöjningen synnerligen begränsade. Den absoluta komplikationsrisken kvarstår således klart förhöjd, trots insatt blodtryckssänkande behandling. Detta stöder uppfattningen att patienter med hypertoni och samtidig måttlig hyperkolesterolemi (minst

6,5 mmol/l) bör erhålla specifik behandling för både blodtrycksförhöjningen och lipidrubbningsen.

Den måttliga effekten av blodtryckssänkande behandling hos patienter med hypertoni och samtidig hyperkolesterolemi avspeglar sannolikt en större betydelse av högt kolesterol för utveckling av aterosklerotiska komplikationer, såsom kranskärslsjukdom. Detta stöds av att medelålders och äldre patienter med måttligt förhöjd kardiovaskulär riskbelastning och välbehandlad hypertoni, samt mild till måttlig hyperkolesterolemi (ej över 6,5 mmol/l, medelvärde i studiepopulationen var 5,5 mmol/l) får en något minskad kardiovaskulär risk då de behandlas med kolesterolsänkande medel (statin) [104]. I denna studie var dock blodtrycket mycket väl kontrollerat, vilket kan vara förklaringen till patienternas lilla absoluta behandlingsvinst (0,34 procent per år) [104].

Inte i någon av studierna av äldre hypertonipatienter har man analyserat effekten av behandling i relation till kolesterolnivå, och man finner hos personer i denna åldersgrupp motstridiga resultat vad avser betydelsen av en förhöjd kolesterolnivå för insjuknandet i hjärt-kärlsjukdom [108, 124].

Övervikt

Övervikt är förenat med högt blodtryck, förhöjda kolesterolnivåer och störningar i kolhydratomsättningen med ökad diabetesförekomst, således förändringar som samtliga var för sig är riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Övervikt är en del av det riskfaktortänkande som ligger till grund för all hypertoni-behandling. I fyra studier (ANBPS, HDFP, MRFIT, SHEP) har blodtrycksbehandling utvärderats i relation till vikt. Man fann då att såväl den relativa som den absoluta effekten av blodtryckssänkande behandling var mycket ringa hos de överviktiga (body mass index (BMI) över 25 kg/m² i ANBPS, över 29 i HDFP, över 30,5 i MRFIT och över 30 för män och 31 för kvinnor i SHEP). Den största effekten av behandling har erhållits hos smala och normalviktiga hypertonipatienter. Samtidigt var den absoluta insjuknandefrekvensen anmärkningsvärt nog högre hos smala hypertonipatienter (BMI 25 eller lägre i ANBPS, under 24 i HDFP, under 25 i MRFIT och under 24 för

män och 23 för kvinnor i SHEP). Detta fynd gäller således också för äldre hypertonipatienter (SHEP). Vid samtidig hypertoni och övervikt är det därför viktigt att reducera övervikten för att behandlingen ska bli effektiv.

Diabetes mellitus

Hypertoni förekommer hos åtminstone hälften av alla individer med diabetes mellitus typ 2. Definitionen av icke-insulinberoende diabetes mellitus varierar i viss mån mellan olika studier, men genomgående har diabetespatienter en hög kardiovaskulär risk. Betydelsen av antihypertensiv behandling för patienter med diabetes och hypertoni har studerats utifrån tre perspektiv, dels som en primär frågeställning i studier där patienter med båda riskfaktorerna har studerats (J-MIND, FACET, IDNT, UKPDS), dels genom analys av stora subgrupper av diabetiker i studier där patienter med hypertoni ingår (SHEP, HOPE, Syst-Eur, INSIGHT, STOP-2, LIFE, ABCD), och slutligen i studier som har undersökt effekten av antihypertensiv behandling given till diabetespatienter utan att hypertoni varit krav för inklusion i undersökningen (RENAAL, HOPE, DIABHYCAR).

Den absoluta behandlingseffekten är alltid större då man behandlar hypertonipatienter som har diabetes mellitus typ 2 jämfört med dem utan diabetes, beroende på deras högre kardiovaskulära risk (absolut risk), vilket illustreras i Tabell 10.9. Den relativa behandlingseffekten är också större för hypertonipatienter med samtidig diabetes (HDFP, Syst-China, Syst-Eur). Detta gäller för flera läkemedelsgrupper, vilket talar för att blodtryckssänkningen är central för de gynnsamma effekterna. Ytterligare stöd för detta är att man har kunnat visa gynnsamma effekter av en mer intensiv blodtryckssänkande behandling (HOT, kardiovaskulära händelser och död; UKPDS, diabetesrelaterad död, slaganfall, mikrovaskulära komplikationer och totala antalet diabetesrelaterade händelser). Dessutom bidrar en kraftigare blodtryckssänkning till en minskad risk för njurskador. Tillgängliga studier rörande blodtryckssänkning och minskad risk för progressiv njurskada motiverar ett målblodtryck på 130/80 mm Hg eller lägre [54,122] för patienter med diabetes mellitus eller med njursjukdom. Effekterna på kardiovaskulär

sjukdom och död av blodtryckssänkning till denna nivå hos patienter med hypertoni och diabetes är dock inte studerade.

Behandlingseffekter av olika läkemedelsgrupper hos patienter med diabetes mellitus och hypertoni har direkt jämförts i några studier (ABCD, FACET, J-MIND, UKPDS, IDNT) och analyserats i subgrupper i några stora studier (LIFE, STOP-2, CAPPP, INSIGHT, NORDIL, CONVINCe, INVEST).

I studier med hjärt-kärlhändelser som primär utfallsvariabel har behandling med ACE-hämmare rapporterats ge större behandlingseffekter än kalciumantagonister avseende kranskärlssjukdom (ABCD) eller sammantagen vaskulär död (FACET), medan ACE-hämmande terapi jämförd med beta-blockerbaserad terapi inte gav några skillnader i sjuklighet och död (UKPDS). Dosen av ACE-hämmare kan vara av betydelse och en låg dos otillräcklig (DIABHYCAR). De två förstnämnda studierna (ABCD, FACET) har dock metodologiska brister och slutsatserna blir därför osäkra. I ytterligare två studier fann man inte heller några skillnader vid jämförelse mellan blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet och kalciumantagonistbehandling. Dessa studier syftade primärt till att studera effekter på njurskada och hade inte statistisk styrka att besvara frågan om effekter på kardiovaskulära händelser (IDNT, J-MIND).

I subgruppsanalyser avseende diabetespatienter är kalciumantagonistbehandling likvärdig med behandling med diuretika och beta-blockerare när det gäller kardiovaskulära händelser (INSIGHT, CONVINCe, NORDIL, STOP-2, INVEST). Man finner inte heller några skillnader vid jämförelse mellan alfa-blockerare och diuretika (ALLHAT). Vid jämförelse mellan ACE-hämmare och konventionell terapi (diuretika och beta-blockerare) ses likvärdiga resultat i en studie (STOP-2), medan en annan visar fördelar för ACE-hämmande behandling (CAPPP). En studie visar att ARB-baserad terapi ger betydande behandlingseffekter jämfört med beta-blockerbaserad terapi. I denna studie hade alla patienter hög risk i form av relativt hög medelålder och hypertensiv hjärtpåverkan i form av vänsterkammarhypertrofi (LIFE).

Sammantaget gäller att en god sänkning av blodtrycket är avgörande för att reducera den kardiovaskulära risken vid samtidig diabetessjukdom. För att uppnå detta krävs ofta tre eller fler antihypertensiva läkemedel. Studieresultaten talar för att blockad av renin–angiotensin–aldosteron-systemet kan ge behandlingsfördelar hos patienter med hypertoni vid hög kardiovaskulär risk och diabetes mellitus.

Samtidig njursjukdom

Hypertoni leder obehandlad till njurskada. Det finns inga randomiserade studier med primär målsättning att studera effekter på kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med njurskada utan diabetes. Den blodtrycksnivå som nås med behandling är av stor betydelse för att förhindra utvecklingen av njursvikt. Man har dock inte visat att en mer kraftfull blodtryckssänkning på dessa patienter leder till ett minskat insjuknande i hjärtinfarkt, slaganfall eller död. De studier där detta analyserats har inte primärt varit avsedda att belysa effekter på kardiovaskulär sjuklighet och död, varför frågeställningen är ofullständigt studerad (AASK, ESPIRAL). Generaliserbarheten av resultaten i AASK för svenska förhållanden begränsas av att den undersökte en population av svarta. Studieuppläggningsen i ESPIRAL och HOPE gör det inte möjligt att bedöma hur stor del av behandlingseffekten som är relaterad till blodtryckssänkningen i sig och hur stor del som kan vara betingad av läkemedelsvalet.

Genomgången slaganfall

Det är ställt utom allt tvivel att risken för förstagångsinsjuknande i slaganfall minskar vid behandling av högt blodtryck. Studier av blodtrycksbehandling till patienter med genomgången cerebrovaskulär sjukdom, påbörjad tidigast något dygn efter insjuknandet, har visat behandlingseffekter avseende kardiovaskulär sjuklighet och död (PATS, PROGRESS). Det är viktigt att notera att den positiva effekten av att använda blodtryckssänkande läkemedel efter ett slaganfall är oberoende av initial blodtrycksnivå (PATS, PROGRESS). Sannolikt har även den uppnådda blodtrycksnivån under behandling betydelse, då större blodtryckssänkning resulterar i större behandlingseffektivitet (PROGRESS).

Några mindre studier har inte kunnat visa behandlingseffekter av anti-hypertensiv terapi efter genomgången cerebrovaskulär sjukdom (TEST, Dutch-TIA, HSCSG). Studierna har dock otillräcklig statistisk styrka. Möjligheten att olika läkemedelsgrupper kan skilja sig åt beträffande gynnsamma effekter på patienter med genomgången cerebrovaskulär sjukdom är ofullständigt studerad. I samtliga refererade studier avseende utvärdering av blodtryckssänkande behandling efter slaganfall är andelen kvinnor betydligt lägre än män, och eventuella skillnader mellan män och kvinnor är därmed ofullständigt studerat.

Kognitiv funktion och demens

Det finns ett samband mellan hypertoni och utveckling av demens [81,105]. Det är först under senare år som man i stora randomiserade studier har studerat hur antihypertensiv behandling kan påverka utveckling av demens och patienternas kognitiva funktion. Ett flertal studier visar att antihypertensiv behandling inte försämrar kognitiv funktion (VA II, MRC, SHEP, SCOPE). Nyare studier visar på en minskad demensutveckling och en bättre bibehållen kognitiv funktion parallellt med en mer effektiv blodtryckssänkning (4–9/3–4 mm Hg; Syst-Eur, PROGRESS). De gynnsamma effekterna skulle kunna vara betingade av en reduktion av antalet nya slaganfall i den aktivt behandlade gruppen, vilket leder till färre nya fall av demens (PROGRESS). Det finns inget målblodtryck beskrivet som med säkerhet minskar risken för demensutveckling.

Samtidig kranskärslssjukdom eller vänsterkammarhypertrofi

Om ett förhöjt blodtryck redan hunnit ge en påverkan på hjärta eller andra organ innebär detta en påtagligt ökad risk för nya komplikationer. Hjärtsvikt är ofta orsakad av hypertoni. Kranskärslssjukdom leder också ofta till hjärtsvikt. Vissa undersökningar har därför särskilt valt att studera hypertonipatienter med vänsterkammarhypertrofi (Yurenev, LIFE) eller dokumenterad kranskärslssjukdom (INVEST). Betydelsen av vänsterkammarhypertrofi diskuteras i Kapitel 11. Andra studier har inkluderat hypertonipatienter med eller utan blodtrycksrelaterad hjärtpåverkan,

vanligen definierad som hjärtförstoring på röntgen eller EKG, hjärtsvikt, genomgången hjärtinfarkt eller andra tecken på kranskärslssjukdom enligt anamnes eller på EKG. Det ger det möjligt att jämföra hur samtidig hjärtpåverkan kan påverka behandlingseffektiviteten hos patienter med hypertoni. Det är väl dokumenterat att en högre sjuklighet kvarstår hos dessa trots aktiv blodtrycksbehandling. I de studier (VA II, HDFP, MRC, MRFIT, EWPHE) där behandlingseffektivitet redovisats i relation till någon typ av organengagemang är det tydligt att den absoluta behandlingseffektiviteten är större hos dem med redan påvisad organpåverkan. En mer uttalad blodtrycksreduktion har också visat sig minska insjuknandet i slaganfall hos patienter med samtidig kranskärslssjukdom (HOT).

Ett tydligt exempel på den större absoluta behandlingseffekten kan hämtas från MRC. Där fann man att man behövde behandla 278 patienter för att förhindra en komplikation under ett år när EKG visade tecken på kranskärslssjukdom, att jämföra med att behandla 10 000 patienter för att nå samma vinst om EKG var helt normalt. I HDFP behövde man behandla 385 patienter för att förhindra ett slaganfall under ett år om någon typ av blodtrycksrelaterad hjärtpåverkan förelåg, jämfört med 556 patienter utan sådana fynd. I samtliga analyser av organpåverkan och dess betydelse för prognosen ses emellertid, i analogi med det som gäller för rökare, att man med behandling inte förmår reducera risken till den nivå som gäller för en obehandlad individ, som saknar tecken på blodtrycksrelaterad organpåverkan.

I EWPHE-studien har man dokumenterat effekter av behandling av äldre hypertoni-patienter med tidigare genomgången hjärtinfarkt, slaganfall eller annan typ av hjärt-kärlengagemang. Den absoluta behandlingseffekten var större hos dessa än hos yngre och medelålders, men kvalitativt var mönstret detsamma. Bara 56 patienter med känd organpåverkan (i form av slaganfall, vänsterkammarmhypertrofi, kranskärslssjukdom eller njursvikt) behövde behandlas under ett år för att förhindra ett kardiovaskulärt dödsfall, vilket kan jämföras med 100 patienter om organpåverkan saknades vid behandlingens start.

Perifer arteriell kärlsjukdom

Hypertoni kompliceras inte sällan av ateroskleros i de perifera kärlen. Detta kan ta sig uttryck i arteriell kärlförträngning i bl a benens kärl och ge upphov till symtom (claudicatio intermittens, ”fönstertittarsjuka”), eller i halsens kärl (carotisstenos) vilket kan ge cerebrala ischemiska symtom. Många har frågat sig om det är skadligt att sänka blodtrycket vid sådan artärsjukdom. Särskilt har behandling av patienter med perifer arteriell kärlsjukdom i benen med beta-blockerare ifrågasatts, då det minskar den perifera genomblödningen. Det finns dock inget stöd för att blodtryckssänkande behandling i det normala fallet skulle vara skadligt, inte heller med beta-blockerare [99,107]. Hos patienter med kritisk extremitetsischemi och hotande gangrän finns risk för att blodtryckssänkande behandling kan förvärra ischemin, varför de flesta anser att man i sådana fall bör reducera intensiteten av eventuell blodtryckssänkande behandling. Kontrollerade studier inom detta område saknas dock.

Patienter med perifer arteriell kärlsjukdom i benen har en kraftigt ökad risk att insjukna i hjärtinfarkt eller i slaganfall. Detta överskuggar vida risken av den lokala cirkulationsstörningen med komplikationer i form av gangrän och amputation. Av detta skäl är blodtrycksbehandling särskilt angelägen hos patienter med perifer arteriell kärlsjukdom. Den hjärt-kärlskyddande effekten av blodtryckssänkande behandling för patienter med symtomgivande arteriell cirkulationsstörning i benen har inte specifikt studerats i större omfattning. I HOPE ingick en stor andel patienter med perifer arteriell kärlsjukdom och där fann man en större behandlingseffekt av ACE-hämmare än av placebo i denna patientgrupp. I UKPDS såg man inga tecken till ökad risk för amputation eller död hos diabetespatienter med mer intensiv blodtrycksbehandling jämfört med en grupp med mindre intensiv behandling [31]. Patienter behandlade med beta-blockerare hade inte heller någon ökad risk för dessa komplikationer jämfört med patienter behandlade med ACE-hämmare [30].

Behandling vid hög kardiovaskulär risk och kranskärslsjukdom

Ett brett riskfaktortänkande vid behandling av hjärt-kärlsjukdom är numera väletablerad. Renin–angiotensin–aldosteronsystemet har en mycket central roll vid utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar. För att belysa detta studerades i HOPE och EUROPA effekterna av ACE-hämmarbehandling jämfört med placebo till patientgrupper med flera kardiovaskulära riskfaktorer. En stor andel av patienterna, 47 respektive 27 procent, hade hypertoni. Aktiv behandling gav påtagliga behandlingseffekter i form av minskad sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom. Dessa fördelar kunde inte säkert separeras från den blodtryckssänkande effekten. Resultaten var likvärdiga hos patienter med och utan hypertoni, liksom hos patienter med och utan diabetes mellitus typ 2. Detta kan tolkas som att ACE-hämning har en hjärt-kärlskyddande effekt utöver den blodtryckssänkande effekten.

Patienter med hypertoni har en försämrad prognos vid akut hjärtinfarkt [64]. Vid genomgången hjärtinfarkt och komplicerande hjärtsvikt ger ACE-hämmarbehandling lika [109] eller bättre [66] effekt på kardiovaskulär sjuklighet och död hos patienter med tidigare hypertoni, jämfört med patienter som uppvisar normala blodtryck. Den relativa behandlingseffekten av ACE-hämmare hos patienter med genomgången hjärtinfarkt utan komplicerande hjärtsvikt är också lika hos patienter som tidigare haft hypertoni jämfört med dem som har normalt blodtryck [43]. Samma mönster ses hos patienter med hjärtsvikt; behandlingseffekten med ACE-hämmare var densamma hos patienter med tidigare hypertoni och patienter som hade ett normalt blodtryck [79].

Patienter med hypertoni och samtidig kranskärslsjukdom förefaller ha likartade behandlingseffekter av antihypertensiv behandling baserad på en kalciumantagonist av icke-dihydropyridintyp, med tillägg av ACE-hämmare, som med beta-blockadbaserad terapi, med tillägg av diuretika (INVEST). Också i VALUE var kranskärslsjukdom vanligt förekommande (46 procent). Det är dock svårt att jämföra effekterna av de två ingående läkemedelsgrupperna ARB och kalciumblockerare då man där inte uppnådde samma blodtryckssänkning i de två behandlingsgrupperna.

Alkoholvanor

Få studier analyserar effekten av blodtryckssänkande behandling i relation till alkoholintag. I Syst-Eur framkom inte någon förändrad effekt av behandling i relation till graden av alkoholintag [112]. Betydelsen av alkohol för behandlingsresultatet belyses vidare i Kapitel 9.

Biverkningar i samband med läkemedelsbehandling i de kontrollerade interventionsstudierna

De biverkningar som är vanligast förekommande i samband med de olika antihypertensiva läkemedelsgrupperna redovisas i Kapitel 7. De metabola förändringar (lipidomsättning, kolhydratomsättning) som kan uppträda i samband med olika blodtryckssänkande läkemedel under lång tids behandling redovisas och diskuteras särskilt i Kapitel 12.

Sammanfattande synpunkter avseende behandlingseffekter

Denna sammanställning omfattar 59 studier rörande behandling av mild till måttlig hypertoni. Av dessa utvärderar 20 studier aktiv terapi mot placebo (eller ingen terapi) eller jämför intensifierat omhändertagande med gängse handläggning. I sex rapporter belyses icke-farmakologisk terapi och multifaktoriell riskfaktorintervention inkluderande antihypertensiva läkemedel, och ytterligare 17 studier rör direkta jämförelser mellan olika läkemedelsgrupper. Resterande 16 studier belyser effekter av antihypertensiva läkemedel givet till särskilda grupper av patienter med hög kardiovaskulär risk eller med andra samtidiga sjukdomar. Alla studier har, med något undantag (VA-NHLBI, 1,5 år; GPPT, 10,3 år), en uppföljningstid av 2–8 år. Sedan föregående SBU-rapport har 35 av 58 studier tillkommit. De publikationer som tillkommit under den senaste tioårsperioden har främst jämfört olika läkemedelsgruppers behandlingseffekter och belyst behandling av isolerad systolisk hypertoni, av äldre och av patienter med diabetes mellitus och andra tillstånd med hög kardiovaskulär risk.

Trots att de ingående undersökningarna skiljer sig betydligt avseende studiepopulationernas storlek, uppföljningstid, behandlingsregim,

blodtrycksnivåer, ålder på deltagarna och närvaro av övriga riskfaktorer, förefaller resultaten följa ett gemensamt mönster. När det gäller att förebygga förstagångsinsjuknande i slaganfall ger blodtryckssänkande läkemedel stora behandlingsfördelar. Statistiskt säkerställda skillnader föreligger i de flesta studier; undantag är några undersökningar med litet patientmaterial eller av patienter med låg risk. Läkemedelsbehandling skyddar också mot återinsjuknande i slaganfall. När det gäller kranskärslssjukdom har läkemedelsbehandling en relativt sett mindre och varierande effekt, men det förhållandet att kranskärslssjukdom är betydligt vanligare än slaganfall innebär ändå att antalet komplikationer är stort, vilket bör tas hänsyn till då man diskuterar vinsterna med behandling. När man väljer att studera patienter med hypertoni och andra samtidiga riskfaktorer för aterosklerosjukdom blir detta än mer framträdande. Vissa studier har påvisat reduktion av den totala mortaliteten oavsett orsak, men den icke-vaskulära mortaliteten är väsentligen opåverkad av antihypertensiv behandling.

De ovan redovisade resultaten kan ses i relation till några metaanalyser rörande läkemedelsbehandling av hypertoni [72,98,115,121]. År 1993 analyserade Hebert och medarbetare 17 studier och visade att anti-hypertensiv terapi som leder till en sänkning av det diastoliska blodtrycket med 5–6 mm Hg reducerar sjuklighet och död i slaganfall med 38–40 procent, kranskärslssjukdom med 16 procent och total vaskulär mortalitet med 21 procent [72]. Staessen och medarbetare utvärderade år 2001 betydelsen av systolisk blodtryckssänkning i en metaanalys baserad på nio studier [114]. De fann t ex att en reduktion av det systoliska blodtrycket med 10 respektive 20 mm Hg leder till en relativ reduktion (odds ratio) av alla slaganfall med 40 respektive 44 procent, medan den relativa reduktionen (odds ratio) för all hjärtinfarkt uppgår till 31 respektive 21 procent. I en senare uppdaterad analys baserad på 30 studier erhålls samstämmiga resultat [115]. Således avtar den relativa riskreduktionen vid en kraftigare blodtryckssänkning. Liknande resultat redovisas i en annan metaanalys, baserad på 29 studier; mer intensiv blodtryckssänkning reducerar det totala antalet kardiovaskulära händelser med 15 procent, främst beroende på ett minskat antal slaganfall [121]. Ytterligare en metaanalys av Psaty och medarbetare (med en annorlunda metodik) studerade i 42 studier den genomsnittliga riskreduktionen när antihyper-

tensiv terapi jämförs med sedvanligt medicinskt omhändertagande, placebo eller ingen behandling [98]. De fann att aktiv behandling minskar risken för slaganfall med 31–32 procent, risken för kranskärlssjukdom med 13–14 procent, för vaskulär mortalitet med 16 procent och mortalitet oavsett orsak med 10 procent. Samtliga resultat i dessa tre metaanalyser är statistiskt signifikanta.

År 2002 publicerades också resultaten av en genomgång av 61 prospektiva observationsstudier där man fann att reduktion av det systoliska blodtrycket med 20 mm Hg, eller det diastoliska med 10 mm Hg, hos personer 60–69 år gamla är associerat med en signifikant minskad risk (hazard ratio) för död av slaganfall (med 57–60 procent), kranskärlssjukdom (med 44 procent) och av kärlrelaterad orsak sammantaget (med 47–51 procent) [82]. Dessa resultat är i god överensstämmelse med den riskreduktion som kan förväntas om man utgår från resultat erhållna i enskilda observationsstudier (se Kapitel 6).

De gynnsamma effekterna av behandling är relaterade till graden av blodtrycksförhöjning och förefaller vara större vid en kraftigare sänkning av blodtrycket. Flera stora studier har dokumenterat behandlingseffekter också vid mild hypertoni, dvs vid en initial diastolisk blodtrycksnivå på 90–100 mm Hg. Även vid en mild isolerad systolisk blodtrycksförhöjning på 140–160 mm Hg har man visat behandlingseffekter vid ett samtidigt diastoliskt blodtryck på 90–95 mm Hg eller lägre. Man finner färre kardiovaskulära händelser vid en sänkning av det systoliska blodtrycket till under 140 mm Hg eller av det diastoliska till under 90 mm Hg. För äldre patienter gäller större absoluta vinster. Sammantaget talar befintliga studier för att det systoliska blodtrycket bör sänkas till lägre än 140 mm Hg och det diastoliska blodtrycket till under 90 mm Hg, oberoende av patientålder. Vid direkta jämförelser mellan behandlingsstrategier baserade på de olika läkemedelsgrupperna är behandlingseffekterna hos patienter utan annan samtidig sjukdom eller komplicerande tillstånd likartad för olika läkemedelsgrupper eller kombinationer av grupper. Detta stöds av resultaten från metaanalyser [115,121].

Vid behandling av högt blodtryck hos kvinnor finner man samma relativa vinster som hos män. Kvinnor har dock i alla åldrar (upp till omkring 80 års ålder) en lägre absolut risk för kardiovaskulära händelser, vilket leder till att fler kvinnor måste behandlas för att man ska uppnå samma absoluta vinster som hos män. Behandlingsstrategi och terapival bör vara lika för kvinnor och män, med beaktande av andra samtidiga riskfaktorer.

Behandlingseffekter av antihypertensiv behandling finns visat upp till 80–85 års ålder. Studier på äldre patienter med hypertoni ger indirekt stöd för att personer över 80 år når samma vinster som de under 80 år. Isolerad systolisk blodtrycksförhöjning är vanligt hos äldre och behandlingseffekter är väl dokumenterade. Hos kardiovaskulärt belastade individer bör beaktas att en sänkning av det diastoliska blodtrycket till under 70 mm Hg kan ge ökad risk för hjärtkomplikationer.

Rökning är en etablerad riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och betydelsen av rökstopp är väldokumenterad. För att uppnå god riskreduktion med antihypertensiv terapi måste patienten sluta röka.

Såväl den relativa som den absoluta behandlingseffekten förefaller vara större hos patienter med normala kolesterolnivåer vid behandlingens start, jämfört med patienter med måttlig (6,5–8 mmol/l) kolesterolförhöjning. Det talar för att antihypertensiv behandling hos patienter med samtidig måttlig kolesterolförhöjning bör kombineras med lipid-sänkande åtgärder. Detta stöds också av att lipidsänkande terapi hos riskfaktorbelastade patienter med välbehandlad hypertoni ger minskad kardiovaskulär sjuklighet.

Övervikt förekommer ofta i förening med högt blodtryck, förhöjda blodfetter och negativa störningar i kolhydratomsättning, inklusive ökad diabetesförekomst. Samtliga tillstånd är var för sig riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Den största effekten av blodtrycksbehandling ses hos smala och normalviktiga hypertoni-patienter. Således behöver en framgångsrik behandling av blodtryckssjukdomen inbegripa åtgärder mot rökning, lipidrubbingar och övervikt. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet genom behandling med ACE-hämmare och

ARB förefaller minska risken för nyinsjuknande i diabetes mellitus. För att säkerställa om detta i sin tur leder till minskad sjuklighet och död krävs sannolikt längre uppföljningstid än vad som gällt i de studier som nu finns tillgängliga.

Blodtryckssänkande behandling till patienter med hypertoni och diabetes ger en större absolut vinst jämfört med behandling av patienter med högt blodtryck utan diabetes. Det finns enskilda studier som uppvisar positiva effekter vid mer intensiv blodtryckssänkande behandling. Detta är visat med flera läkemedelsgrupper, vilket talar för att blodtryckssänkningen i sig är central för de gynnsamma effekterna. Med ledning av studier rörande blodtryckssänkning och minskad risk för progressiv njurskada förefaller det motiverat att eftersträva ett målblodtryck under 130/80 mm Hg för patienter med diabetes, vilket i praktiken innebär att det oftast blir aktuellt med minst två läkemedel för att nå målblodtrycket. Studier rörande antihypertensiva läkemedels effekter hos diabetespatienter med tecken på manifest uttalad njurskada ger belägg för att blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet är betydelsefullt för att förlångsamma den fortsatta utvecklingen av njurkomplikationer.

Obehandlad hypertoni leder till njurskador. Vid samtidig hypertoni och njurpåverkan är behandling av blodtrycket betydelsefullt för att förhindra utvecklingen av progressiv njurskada. Det eventuella värdet av intensiv blodtryckssänkning på patienter med njurskada utan diabetes-sjukdom är dock ofullständigt studerat vad gäller kardiovaskulär sjukdom och död.

Det finns goda belägg för att samtliga patienter med genomgången cerebrovaskulär händelse ska ha antihypertensiv terapi, även om man bör visa viss återhållsamhet med aktiv blodtryckssänkning under de första dygnet efter en akut cerebrovaskulär skada. Sannolikt ger en kraftigare sänkning av blodtrycket en större behandlingseffekt och det gäller oberoende av patientens initiala blodtrycksnivå.

Kognitiv funktion bibehålls och utvecklingen av demens förhindras i vissa studier i samband med antihypertensiv behandling. Negativa effekter som kan relateras till behandlingen är inte påvisade. De positiva

effekterna kan möjligen bero på ett minskat insjuknande i nya slaganfall. Det är ofullständigt studerat om olika läkemedelsgrupper skiljer sig åt avseende gynnsamma effekter på patienter med genomgången cerebrovaskulär sjukdom.

Patienter med tecken på hjärtpåverkan i form av t ex vänsterkammarhypertrofi eller kranskärslssjukdom löper en ökad risk för framtida hjärt-kärlhändelser. Hypertonibehandling ger således här en större absolut behandlingseffekt jämfört med behandling given till en till synes hjärtfrisk patient med hypertoni. Dock behåller patienten med hypertoni och tecken på hjärtsjukdom en ökad kardiovaskulär risk även vid adekvat behandling av blodtrycket. Andra indikationer än hypertoni är vanliga i denna patientgrupp och styr ofta valet av preparat för antihypertensiv terapi. Blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet kan ge gynnsamma behandlingseffekter för patienter med hypertensiv hjärtsjukdom vid tecken på kranskärslssjukdom eller annan aterosklerossjukdom. Det är fortfarande oklart hur stor del av detta som kan förklaras av själva blodtryckssänkningen.

Det är allmänt vedertaget att indikationen för läkemedelsbehandling av hypertoni bör omprövas regelbundet. Vid god blodtryckskontroll under flera år med låga doser av läkemedel bör utsättningsförsök övervägas. Man bör dock observera att behandlingseffekterna sätter in och klingar av långsamt. Vid utsättningsförsök finns därför skäl att följa patienten under något år innan man slutligt tar ställning till fortsatt omhändertagande och behov av behandling. Få studier har dock undersökt de varaktiga effekterna av att försöka sätta ut läkemedel vid behandling av hypertoni (Stamler, TONE) [55].

Sammanfattningsvis är värdet av att behandla mild till måttlig hypertoni väl dokumenterat. De senaste tio åren har tillfört kunskap som styrker värdet av att behandla kvinnor, äldre och de med systolisk blodtrycksförhöjning. Behandlingen måste ta hänsyn till patientens sammantagna kardiovaskulära risk; så är t ex behandling av särskilt stort värde för individer med diabetes mellitus och tidigare slaganfall. De stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalcium-

antagonister, beta-blockerare och ARB har likartade gynnsamma behandlingseffekter vid okomplicerad hypertoni.

Effektiva läkemedel som ensamma eller i kombinationer medför små biverkningar och risker ger goda förutsättningar för att med individualiserad behandling nå uppsatta behandlingsmål. Det etiska dilemma som följer med att behandla en till synes frisk person med läkemedel under sannolikt lång tid bör vägas mot de risker som följer med att undanhålla patienten en behandling som kan komma att förhindra en allvarlig sjukdom. En god patient–läkarrelation kan medverka till att motivera patienten och öka patientens följsamhet till föreslagen terapi och därmed höja behandlingseffektiviteten.

Tabell 10.1 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll: design.

Studie År Referens	Antal	Intervention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
VA II 1970 [1,2,97,118]	380	D + reserpin + hydralazin Placebo	324	100	24–75
USPHS 1977 [106]	389	D + reserpin Placebo	288	80	21–55
VA-NHLBI 1978 [4]	1 012	D Placebo	810	81	21–50
HDFP 1979 [5,6,8,9,12, 13,18,23,116]	10 940	D Sedvanlig terapi	10 910	54	30–69
ANBPS 1980 [7,11,14]	3 427	D Placebo	3 339	63	30–69
Oslo 1980 [73]	785	D Ingen behandling	785	100	40–49
MRC 1985 [19,22,92]	17 354	D BB Placebo	14 000	52	35–64
EWPPHE 1985 [38–40]	840	D Placebo	816	30	60–
HEP 1986 [50]	884	BB Sedvanlig terapi		31	60–79

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
164/104	–/90–114	31/19	3,8	12,2;3,6	Högt
147/99	–/90–114	18/10	7,0	8,7;2,4	Medelhögt
–/93	–/85–105	–/7	1,5	10,1;2,2	Högt
159/101	–/>90	5/5	5,0	11,5;3,4	Högt
157/100	<200/ 95–109	–/6	4,0	13,7;3,9	Högt
156/97	150–179/ <110	17/10	5,0	12,1;3,0	Högt
161/98	<200/ 90–109	11/16	5,5	12,2;3,6	Högt
183/101	160–239/ 90–119	22/7	4,7	11,1;3,0	Högt
196/99	170–280/ 105–120	18/11	4,4	12,0;3,0	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.1 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
SHEP 1991 [25,51,60, 63,80]	4 736	D Placebo		43	60–
STOP 1991 [53]	1 627	D BB Placebo	1 627	37	70–84
MRC older 1992 [27]	4 396	D BB Placebo	3 000	42	65–74
TOMHS 1993 [26,93]	902	D BB ACEi CCB AB Placebo	898	62	45–69
BBB 1994 [67]	2 127	Mer intensiv Mindre intensiv	1 985	53	60
Syst-Eur 1997 [110,112, 113,120]	4 695	CCB Placebo	4 458	33	70
HOT 1998 [71,77,78]	18 792	<90 mm Hg <85 mm Hg <80 mm Hg	17 710	53	62
Syst-China 2000 [87,123]	2 394	CCB Placebo	2 157	64	67

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
170/77	160–219/ <90	12/4	4,5	14,0;3,9	Högt
195/102	180–230/ 90–120	19/8	2,1	15,2;4,4	Högt
185/91	160–209/ <115	14/6	5,8	12,8;3,3	Högt
140/91	–/90–99	5/3	4,4	11,4;2,8	Högt
155/95	–/90–100	11/9	4,9	9,4;2,1	Medelhögt
174/86	160–219/ <95	10/5	2,0	15,2;3,3	Högt
170/106	–/100–115	2/2 4/4 2/2	3,8	13,4;3,6	Högt
171/86	160–219/ <95	9/3	3,0	11,3;2,8	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.1 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
SCOPE 2003 [86]	4 937	ARB Placebo	4 929	36	76
HYVET Pilot 2003 [49]	1 283	D ACEi Placebo	1 259	37	84

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

AB = Alfa-blockerare

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
166/90	160–179/ 90–99	3/2	3,6	13,2;3,3	Högt
182/100	160–219/ 90–109	1/0 22/11 23/11	1,1	10,3;2,3	Högt

Tabell 10.2 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier som jämför olika farmakologisk terapi (ej placebo): design.

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
IPPPSH 1985 [16]	6 357	BB Icke-BB	6 330	50	40–64
HAPPHY 1987 [127]	6 569	BB D	6 505	100	40–64
MAPHY 1988 [126]	3 234	BB D	3 233	100	40–64
Yurenev 1992 [131]	304	BB Icke-BB		100	
MIDAS 1996 [44]	883	CCB D + ACEi		78	59
VHAS 1997 [101]	1 414	CCB D	1 104	49	54
NICS-EH 1999 [32]	429	CCB D	414	33	70
CAPP 1999 [70,94]	10 985	ACEi BB/D	10 584	53	53

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
173/108	–/100–125	4/1	4,0	12,2;3,4	Högt
166/107	–/100–130	0/1	4,0	13,9;4,0	Högt
167/108	–/100–130	0/1	3,8	10,3;2,7	Högt
168/106	>160/>95	3/1	4,0	7,7;3,1	Medelhögt
150/97	–/>90	4/0	3,0	10,0;2,0	Medelhögt
169/102	≥160/≥95	1/0	2,0	10,3;2,2	Högt
172/94	160–220/<115	0/2	4,5	11,3;2,1	Högt
160/99	–/≥100	2/1	6,1	13,7;3,9	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.2 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
STOP-2 1999 [69,84]	6 614	CCB ACEi BB/D	6 614	33	76
NORDIL 2000 [68]	10 881	CCB BB/D	10 829	49	60
INSIGHT 2000 [47,88]	6 575	CCB D	4 041	47	65
LIFE 2002 [52,85]	9 193	ARB BB	9 181	46	67
ALLHAT 2002 [35,36]	42 418	D CCB ACEi AB	40 984	53	67
ELSA 2002 [133]	2 334	CCB BB	1 520	55	56
CONVINCE 2003 [42]	16 602	CCB BB/D	16 476	44	66

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
194/98	≥180/105	0/1 BB/D vs CCB 0/0 BB/D vs ACEi 0/1 CCB vs ACEi	5,3	14,4;4,4	Högt
173/106	–/≥100	3/0	4,5	13,9;4,0	Högt
173/99	≥150/95	0/0	3,0	14,7;3,4	Högt
174/98	160–200/ 95–115	1/0	4,8	15,1;4,5	Högt
146/84	140–180/ 90–110	1/0 CCB vs D 1/0 ACEi vs CCB 2/0 ACEi vs D 3/1 AB vs D	4,9	13,5;3,9	Högt
164/101	150–210/ 95–115	0/0	3,8	10,6;2,8	Högt
150/87	140–190/ 90–110	0/1	3,0	11,9;2,9	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.2 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
ANBP2 2003 [129]	6 083	ACEi D	5 918	49	72
INVEST 2003 [96]	22 570	CCB BB	21 414	48	66
VALUE 2004 [76]	15 313	ARB CCB	15 245	57	67

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

AB = Alfa-blockerare

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
168/91	≥160/≥90	1/0	4,1	13,0;3,7	Högt
150/86	Antihyper-tensiv terapi	0/0	2,7	13,3;3,7	Högt
155/88	160–210/95–115 eller antihyper-tensiv terapi	2/1	4,2	14,0;3,5	Högt

Tabell 10.3 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier med multifaktoriell riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi: design.

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
GPPT 1986 [128]	686	Icke-farm + BB/D Sedvanlig terapi	686	100	47–55
MRFIT 1990 [10,15,17, 20,21,24]	8 012	Icke-farm + D Sedvanlig terapi	7 985	100	35–57
Patel 1985 [95]	192	Stress + icke- farm Icke-farm	175	61	35–64
Stamler 1987 [117]	189	Icke-farm Ingen behand- ling	177	64	35–
RIS 1998 [59]	508	Icke-farm Sedvanlig terapi	508	100	67
TONE 1998 [125]	975	Saltreduktion Viktreduktion Salt-vikt- reduktion Sedvanlig terapi	949	53	67

(*) Se text för detaljer. För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

BB = Beta-blockerare

D = Diuretika

Icke-farm = Icke-farmakologisk terapi

Stress = Stresshantering

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
169/106	>175/>115		10,3	12,6;2,9	Högt
141/96	–/90–115	7/4	6,9	10,4;2,9	Högt
145/88	140/90*	6/7	4,0	9,3;2,0	Medelhögt
120/78	–/>90*	–*	4,0	11,1;2,2	Högt
155/88	Antihyper-tensiv terapi	4/2	6,6	12,2;3,4	Högt
128/71	Antihyper-tensiv terapi	3–5/1–2	2,4	12,0;2,7	Högt

Tabell 10.4 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier vid komplicerande sjukdomar: design.

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
Hypertonibehandling efter slaganfall					
HSCSG 1974 [3]	452	D + reserpin Placebo	400	59	–74
Dutch TIA 1993 [28]	1 474	BB Placebo	1 474	66	52
TEST 1995 [56]	720	BB Placebo		61	70
PATS 1995 [29]	5 665	D Placebo	3 353	72	60
PROGRESS 2001 [34]	6 105	ACEi + D Placebo	6 102	70	64

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
167/100	140–220/ 90–115	25/12	2,3	10,9;2,4	Högt
158/91	Inga gränser	3/0	3,9	10,2;2,4	Högt
159/87	>140/>80	4/3	2,2	9,2;1,8	Medelhögt
154/93	80–280/ 50–150	6/3	2,0	12,0;2,9	Högt
147/86	Inga gränser	9/4	3,9	15,2;4,2	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.4 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
Hypertonibehandling och njursjukdom					
ESPIRAL 2001 [89]	241	ACEi CCB		58	55
AASK 2002 [130]	1 094	Mer intensiv Mindre intensiv ACEi CCB BB	754	61	55
Hypertonibehandling och diabetes					
UKPDS 1998 [30]	1 148	Mer intensiv Mindre intensiv BB ACEi	1 101	54	56
FACET 1998 [119]	380	ACEi CCB	376	60	63
ABCD 2000 [57,58,102]	470	Mer intensiv Mindre intensiv ACEi CCB		66	58

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medelupp-följning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
156/96	>140/>90	6/2	3,0	10,5;2,1	Högt
151/96	–/≥95	13/7	3,8	12,4;3,3	Högt
150/96		2/1 ACEi vs CCB 2/0 BB vs CCB 0/1 ACEi vs BB			
160/94	≥160/≥90	1/1	8,4	12,7;3,7	Högt
159/93		10/5	8,4		
171/95	>140/>90	4/2	3,5	9,6;2,3	Medelhögt
156/98	–/≥80	6/8	5,0	10,6;2,5	Högt
		1/0,2			

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.4 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
REENAL 2001 [45]	1 513	ARB Placebo	1 510	63	60
IDNT 2001 [83]	1 205	ARB CCB Placebo	1 704	67	59
J-MIND 2001 [41]	436	CCB ACEi	293	50	60
DIABHYCAR 2004 [90]	4 912	ACEi Placebo	4 074	69	65
Hypertonibehandling och kardiovaskulär risk					
HOPE 2000 [33,132]	9 297	ACEi Placebo	9 288	74	66
EUROPA 2003 [62]	12 218	ACEi Placebo	12 215	85	60

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

Blod-tryck vid inklusion mm Hg	Blod-trycks-gräns för inklusion mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studie-kvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevis-värde
153/82	≥100–≤200/ 110	2/0	3,4	13,1;3,1	Högt
159/87	>135/>85	1/0 ARB vs placebo 2/1 CCB vs placebo 1/3 ARB vs CCB	2,6	12,8;3,7	Högt
163/90	≥140/≥90	7/10	2,0	9,5;1,7	Medelhögt
145/82	Inga gränser för blod-tryck	2/1	3,9	13,2;2,8	Högt
139/79	>160/>90	3/1	4,5	13,9;3,9	Högt
137/82	110–180/ ≤100	5/2	4,2	13,4;3,2	Högt

Tabell 10.5 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll: resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Aktiv farmakologisk terapi mot kontroll		
VA II, 1970 [1,2,97,118]	D + reserpin Hydralazin Placebo	↓
USPHS, 1977 [106]	D + reserpin Placebo	0
VA-NHLBI, 1978 [4]	D Placebo	0
HDFP, 1979 [5,6,8,9,12,13,18,23,116]	D Sedvanlig terapi	↓
ANBPS, 1980 [7,11,14]	D Placebo	↓
Oslo, 1980 [73]	D Ingen behandling	↓
MRC, 1985 [19,22,92]	D BB Placebo	↓
EWPHE, 1985 [38–40]	D Placebo	0
HEP, 1986 [50]	BB Sedvanlig terapi	↓
SHEP, 1991 [25,51,60,63,80]	D Placebo	↓
STOP, 1991 [53]	D BB Placebo	↓
MRC older, 1992 [27]	D BB Placebo	↓

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	↓		Aktiv terapi bättre
0	0		
0	0		
↓	↓		Aktiv terapi bättre
0	0		Aktiv terapi bättre
0	0		Aktiv terapi bättre
0	0		Aktiv terapi bättre
↓	0		Aktiv terapi bättre
0	0		Aktiv terapi bättre
↓	0		Aktiv terapi bättre
0	↓		Aktiv terapi bättre
0	0		Aktiv terapi bättre

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.5 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
TOMHS, 1993 [26,93]	D BB ACEi CCB AB Placebo	0
BBB, 1994 [67]	Mer intensiv Mindre intensiv	0
Syst-Eur, 1997 [110,112,113,120]	CCB Placebo	↓
HOT, 1998 [71,77,78]	<90 mm Hg <85 mm Hg <80 mm Hg	0
Syst-China, 2000 [87,123]	CCB Placebo	↓
SCOPE, 2003 [86]	ARB Placebo	0
HYVET Pilot, 2003 [49]	D ACEi Placebo	↓

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

(↓) signifikant reduktion, (0) ingen signifikant påvisbar effekt

CHD = kranskärlssjukdom

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

AB = Alfa-blockerare

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0		
0			
↓	0	0	Aktiv terapi bättre
↓	0	0	<80 mm Hg bättre än <90 mm Hg
0	↓	↓	Aktiv terapi bättre
0	0	0	
	0	0	D och ACEi bättre

Tabell 10.6 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier som jämför olika farmakologisk terapi (ej placebo): resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Aktiv farmakologisk terapi mot kontroll		
IPPPSH, 1985 [16]	BB Icke-BB	0
HAPPHY, 1987 [127]	BB D	0
MAPHY, 1988 [126]	BB D	*
Yurenev, 1992 [131]	BB Icke BB	0
MIDAS, 1996 [44]	CCB D + ACEi	0
VHAS, 1997 [101]	CCB D	
NICS-EH, 1999 [32]	CCB D	0
CAPP, 1999 [70,94]	ACEi BB/D	*
STOP-2, 1999 [69,84]	D/BB ACEi CCB	0
NORDIL, 2000 [68]	CCB BB/D	*
INSIGHT, 2000 [47,88]	CCB D	0
LIFE, 2002 [52,85]	ARB BB	*

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0		
0	0		
*	*	*	BB bättre än D
0	*	*	BB bättre än kontroll
0	0	0	
	0	0	
0		0	
0	0	0	BB/D färre slag- anfall än ACEi trots högre blodtryck
*	0	0	ACEi färre hjärt- infarkter än CCB
0	0	0	CCB bättre än BB/D
0	0	0	D färre fatala hjärt- infarkter än CCB
0	0	0	ARB bättre än BB

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.6 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
ALLHAT, 2002 [35,36]	D CCB ACEi AB	*
ELSA, 2002 [133]	BB CCB	
CONVINCE, 2003 [42]	CCB BB/D	0
ANBP2, 2003 [129]	ACEi D	0
INVEST, 2003 [96]	CCB BB	0 ¹
VALUE, 2004 [76]	ARB CCB	0

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

(*) signifikant reduktion, (0) ingen signifikant påvisbar effekt

CHD = kranskärslssjukdom

¹ icke-fatala händelser

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

AB = Alfa-blockerare

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0	0	CCB mer hjärtsvikt än D. ACEi mer hjärtsvikt och slaganfall än D. AB mer slaganfall än D
	0	0	
0	0	0	
*	0	0	ACEi färre hjärtinfarkter än D
0 ¹	0	0	
*	0	0	CCB färre hjärtinfarkter än ARB

Tabell 10.7 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier med multifaktoriell riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi: resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Multifaktoriell riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi		
GPPT, 1986 [128]	Icke-farm + BB/D Sedvanlig terapi	0
MRFIT, 1990 [10,15,17,20,21,24]	Icke-farm + D Sedvanlig terapi	0
Patel, 1985 [95]	Stresshantering + icke-farm Icke-farm	0
Stamler, 1987 [117]	Icke-farm Ingen behandling	0
RIS, 1998 [59]	Icke-farm Sedvanlig terapi	*
TONE, 1998 [125]	Saltreduktion Salt-viktreduktion Sedvanlig terapi	0

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

(*) signifikant reduktion, (0) ingen signifikant påvisbar effekt

CHD = kranskärlssjukdom

BB = Beta-blockerare

D = Diuretika

Icke-farm = Icke-farmakologisk terapi

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0		
0	0		
*	0		Stresshantering bättre än enbart icke-farmakologisk terapi
0	0		
0		*	Icke-farmakologisk bättre än sedvanlig terapi
0			

Tabell 10.8 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier vid komplicerande sjukdomar: resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Hypertonibehandling efter slaganfall		
HSCSG, 1974 [3]	D + reserpin Placebo	0
Dutch TIA, 1993 [28]	BB Placebo	0
TEST, 1995 [56]	BB Placebo	0
PATS, 1995 [29]	Diuretika Placebo	*
PROGRESS, 2001 [34]	ACEi + diuretika Placebo	*
Hypertonibehandling och njursjukdom		
ESPIRAL, 2001 [89]	ACEi CCB	0
AASK, 2002 [130]	Mer intensiv Mindre intensiv	
	ACEi CCB BB	
Hypertoni och diabetes		
UKPDS, 1998 [30]	Mer intensiv Mindre intensiv	*
	BB ACEi	0
FACET, 1998 [119]	ACEi CCB	0

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0		
0	0	0	
0	0	0	
0	0	0	D bättre än placebo
*	0	0	ACEi/D bättre än placebo
0	0	0	
	0	0	
		*	ACEi bättre än både BB och CCB
0	0	*	Intensiv bättre än mindre intensiv
0	0	0	
0	0	0	ACEi bättre än CCB på kombinerade utfallsvariabeln hjärtinfarkt + slaganfall + angina pectoris

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10.8 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
ABCD, 2000 [57,58,102]	ACEi CCB	
	Mer intensiv Mindre intensiv	0
RENAAL, 2001 [45]	ARB Placebo	0
IDNT, 2001 [83]	ARB CCB Placebo	
J-MIND, 2001 [41]	CCB ACEi	0
DIABHYCAR, 2004 [90]	ACEi Placebo	0
Hypertonibehandling och kardiovaskulär risk		
HOPE, 2000 [33,132]	ACEi Placebo	*
EUROPA, 2003 [62]	ACEi Placebo	0

För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

(*) signifikant reduktion, (0) ingen signifikant påvisbar effekt

CHD = kranskärslssjukdom.

BB = Beta-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
*		0	ACEi bättre än CCB
0	*		Mer intensiv bättre än mindre intensiv
0	0	0	
	0	0	
0	0	0	
0	0	0	
*	*	*	ACEi bättre än placebo
*	0	*	ACEi bättre än placebo

Tabell 10.9 Jämförelse av behandlingseffekt med och utan samtidig diabetes mellitus i randomiserade kontrollerade studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll.

Studie, år Referens	Intervention	Relativ riskreduktion, %	
		Diabetes	Icke diabetes
HDFP, 1979 [5,6,8,9,12,13,18, 23,116]	D Sedvanlig terapi	-27	-21
SHEP, 1991 [25,51,60,63,80]	D Placebo	-54	-23
Syst-Eur, 1997 [110,112,113,120]	CCB Placebo	-69	-36
HOT, 1998 [71,77,78]	<90 mm Hg <80 mm Hg	-51	-11
HOPE, 2000 [33,132]	ACEi Placebo	-25	-21

Beräknat på i studien angiven primär utfallsvariabel. För detaljer rörande studierna hänvisas till Volym 2, Appendix 1.

ACEi = ACE-hämmare

D = Diuretika

CCB = Kalciumantagonist

Absolut riskreduktion per 1 000 patientår, %		Primär utfallsvariabel
Diabetes	Icke diabetes	
4,2	−3,0	Total mortalitet
−8,8	−3,1	Slaganfall
−18,3	−4,5	Slaganfall
−12,5	−1,0	Hjärtinfarkt + slaganfall + kardiovaskulär död
−4,5	−2,2	Hjärtinfarkt + slaganfall + kardiovaskulär död

Referenser

1. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA 1970;213:1143-52.
2. Effects of treatment on morbidity in hypertension. 3. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. Circulation 1972;45:991-1004.
3. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. JAMA 1974; 229:409-18.
4. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. Ann N Y Acad Sci 1978;304:267-92.
5. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979;242:2562-71.
6. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race-sex and age. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979;242:2572-7.
7. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980;1:1261-7.
8. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the hypertension detection and follow-up program. N Engl J Med 1982;307:976-80.
9. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1982;247:633-8.
10. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982;248:1465-77.
11. Untreated mild hypertension. A report by the Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Lancet 1982;1:185-91.
12. The effect of antihypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline: the HDFP experience. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Circulation 1984;70:996-1003.
13. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction

- and angina pectoris. 5-Year findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1984;6:1198-206.
14. Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. *Circulation* 1984; 69:668-76.
15. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;55:1-15.
16. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985; 3:379-92.
17. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;55:16-24.
18. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. *Prev Med* 1985;14:312-35.
19. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
20. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1986;58:1-13.
21. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;15:254-73.
22. Coronary heart disease in the Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. *Br Heart J* 1988;59:364-78.
23. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1988;259:2113-22.
24. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82:1616-28.
25. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
26. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies.

- The Treatment of Mild Hypertension Research Group. Arch Intern Med 1991;151:1413-23.
27. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992;304:405-12.
28. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. Stroke 1993;24:543-8.
29. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl) 1995;108:710-7.
30. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:713-20.
31. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-13.
32. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Hypertension 1999;34:1129-33.
33. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-9.
34. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-41.
35. 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.
36. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Hypertension 2003;42:239-46.
37. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. J Hypertens 2004;22:847-57.
38. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P, et al. Influence of antihypertensive drug treatment on morbidity and mortality in patients over the age of 60 years. European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE) results: sub-group analysis on entry stratification. J Hypertens Suppl 1986;4:S642-7.
39. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985;1:1349-54.
40. Amery A, Birkenhager W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al.

Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet* 1986;2:589-92.

41. Baba S. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:191-201.

42. 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.

43. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999;12:665-72.

44. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-91.

45. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.

46. Britton M. [Evidence-based medicine. Grading the scientific values and strength

of conclusions in clinical trials]. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.

47. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.

48. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremiera B, Forette F, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001;18:151-64.

49. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremiera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.

50. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986;293:1145-51.

51. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.

52. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, 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.
53. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
 54. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:798-802.
 55. Ekbom T, Lindholm LH, Oden A, Dahlof B, Hansson L, Wester PO, Schersten B. A 5-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J Intern Med* 1994;235:581-8.
 56. Eriksson S, Olofsson B, Wester PO. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-25.
 57. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.
 58. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
 59. Fagerberg B, Wikstrand J, Berglund G, Samuelsson O, Agewall S. Mortality rates in treated hypertensive men with additional risk factors are high but can be reduced: a randomized intervention study. *Am J Hypertens* 1998;11:14-22.
 60. Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, DiBari M, Williamson JD, Guralnik JM, et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001;104:1923-6.
 61. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
 62. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
 63. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
 64. Fresco C, Avanzini F, Bosi S, Franzosi MG, Maggioni AP, Santoro L, Bellanti G. Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Hypertens* 1996;14:743-50.
 65. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people:

- a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-6.
66. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Kober L, Hildebrandt P. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. TRACE Study Group, Trandolapril Cardiac Event. *J Hypertens* 1997;15:793-8.
67. Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. *Behandla Blodtryck Bättre. Blood Press* 1994;3:248-54.
68. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. 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.
69. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
70. 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 (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
71. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
72. Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993;153:578-81.
73. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725-32.
74. Hoeggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-9.
75. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Brown I, Cameron HL, Clarke J, et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986;4:141-56.
76. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
77. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihyper-

- tensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J Hypertens* 2000;18:629-42.
78. Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Genet Specif Med* 2000;3:35-8.
79. Kostis JB. The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1995;8:909-14.
80. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-6.
81. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274:1846-51.
82. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
83. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
84. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-5.
85. 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.
86. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
87. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
88. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Captopril in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
89. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Díez J. A random com-

- parison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19:1871-6.
90. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495.
 91. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Fries ED, Kochar MS, et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328:914-21.
 92. Miall WE, Greenberg G, Brennan P. Further results of the MRC treatment trial for mild hypertension. *Nephron* 1987;47 Suppl 1:111-4.
 93. Neaton JD, Grimm RH, Jr., Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270:713-24.
 94. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-6.
 95. Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290:1103-6.
 96. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-16.
 97. Poblete PF, Kyle MC, Pipberger HV, Freis ED. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effect on the electrocardiogram. *Circulation* 1973;48:481-90.
 98. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
 99. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.
 100. Rodgers A, Chapman N, Woodward M, Liu LS, Colman S, Lee A, et al. Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: consistency of benefits by age, sex and region. *J Hypertens* 2004;22:653-9.
 101. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators. *J Hypertens* 1997;15:1337-44.
 102. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients

with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1969.

103. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens* 1998;16:963-9.

104. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

105. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.

106. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circ Res* 1977;40:198-105.

107. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991;303:1100-4.

108. Sorkin JD, Andres R, Muller DC, Baldwin HL, Fleg JL. Cholesterol as a risk factor for coronary heart disease in elderly men. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Ann Epidemiol* 1992;2:59-67.

109. Spargias K, Ball S, Hall A. The prognostic significance of a history of systemic

hypertension in patients randomised to either placebo or ramipril following acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *J Hum Hypertens* 1999;13:511-6.

110. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.

111. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.

112. Staessen JA, Thijs L, Celis H, Gasowski J, Wang JG, Fagard RH. Dihydropyridine calcium-channel blockers for antihypertensive treatment in older patients--evidence from the Systolic Hypertension in Europe Trial. *S Afr Med J* 2001;91:1060-8.

113. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:20R-22R.

114. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.

115. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated

- until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21: 1055-76.
116. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensives have higher mortality rates than other hypertensives? Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1991;17:553-64.
 117. Stamler R, Stamler J, Grimm R, Gosch FC, Elmer P, Dyer A, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987;257:1484-91.
 118. Taguchi J, Freis ED. Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in hypertension. *N Engl J Med* 1974;291:329-31.
 119. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
 120. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
 121. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 122. Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22: 164-73.
 123. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160:211-20.
 124. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Svardsudd K, Tibblin G, Wilhelmsen L. Triglycerides and blood glucose are the major coronary risk factors in elderly Swedish men. The study of men born in 1913. *Ann Epidemiol* 1992;2:113-9.
 125. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
 126. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259: 1976-82.
 127. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
 128. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H,

Pennert K, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986;7:279-88.

129. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, 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.

130. Wright JT, Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.

131. Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G, et al. Management of

essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992;5:182S-89S.

132. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

133. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.

11. Effekter av farmakologisk behandling vid vänsterkammarhypertrofi

Slutsatser

1. Vänsterkammarhypertrofi ökar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom (Evidensstyrka 1).
2. Blodtryckssänkande behandling vid hypertoni är förenad med minskning av vänsterkamarmassan (Evidensstyrka 1). En sådan minskning av vänsterkamarmassan reducerar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom (Evidensstyrka 2).
3. En effektiv blodtryckssänkning vid hypertoni är den enskilt viktigaste åtgärden för att minska graden av vänsterkammarhypertrofi (Evidensstyrka 2).
4. Vid jämförbar grad av blodtryckssänkning förefaller beta-blockerare reducera vänsterkamarmassan mindre än andra läkemedelsgrupper. Mellan övriga läkemedelsgrupper finns inga påvisbara skillnader (Evidensstyrka 2).
5. Vid jämförelser av effekten på vänsterkamarmassa mellan olika läkemedelsgrupper baserat enbart på *dubbelblinda* studier föreligger inga statistiskt säkerställda skillnader. Analyserna har relativt låg statistisk styrka då studierna är få (Evidensstyrka 2).

Inledning

Obehandlad hypertoni leder till strukturella förändringar (hypertrofi, förtjockning) i blodkärl och i hjärtmuskulaturen. Epidemiologiska kohortstudier visar klart att förtjockning av vänster hjärtkammare

baserad på EKG [57,109] eller på ekokardiografi [7,27,48,55,108] är en stark riskmarkör för framtida kardiovaskulära händelser och död oavsett orsak, oberoende av andra samtidigt förekommande riskfaktorer. Vänsterkammarhypertrofi har därför kommit att betraktas som en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom [17,105]. Det är också visat att en minskning av vänsterkammarmassan vid behandling av förhöjt blodtryck är förenat med en förbättrad prognos [49,110]. Av intresse är att hypertoni är den viktigaste etiologiska orsaken till att utveckla kronisk hjärtsvikt [56,70]. Vänsterkammarhypertrofi är här en viktig riskfaktor. Man har föreslagit att behandling som minskar vänsterkammarhypertrofi eller förhindrar dess uppkomst skulle kunna motverka insjuknande av kronisk hjärtsvikt och dess komplikationer.

Två olika mekanismer anses befrämja utvecklingen av strukturella förändringar i hjärta och kärl. Kvantitativt viktigast torde direkta effekter av ett stegrat blodtryck vara. En annan mekanism är direkta tillväxtfrämjande effekter genom stimulering av olika neurohormonella system, där bl a renin–angiotensin–aldosteronsystemet har ådragit sig stort intresse. I vad mån olika antihypertensiva läkemedelsgrupper kan påverka strukturella förändringar i hjärta och kärl vid sidan av de blodtryckssänkande effekterna, och på så sätt ha inflytande på framtida risk för hjärt–kärlsjukdom och död, är dock ofullständigt känt.

Vid en genomgång av litteraturen i samband med den föregående rapporten om måttligt förhöjt blodtryck återfanns totalt 26 studier som belyste effekterna av blodtryckssänkande behandling och påverkan på vänsterkammarmassa [1]. I 20 av studierna utvärderades vänsterkammarmassa med ekokardiografi. Av dessa hade 16 en relativt kort uppföljningstid på sex till 18 månader, medan fyra hade en lång uppföljningstid på fyra till fem år. Det konstaterades då att ett relativt stort bortfall vid uppföljning och korta uppföljningstider gjorde resultaten från de ekokardiografiska studierna svårtolkade och det bedömdes vara osäkert om det förelåg några långsiktiga skillnader mellan olika läkemedelsgrupper i fråga om effekter på vänsterkammarhypertrofi. Man framhöll också att det förelåg ett stort behov av välkontrollerade undersökningar där effekter av olika läkemedelsgrupper på vänsterkammarhypertrofi och sjuklighet och död studerades.

Ytterligare 71 studier med en genomsnittlig uppföljningstid överstigande sex månader har publicerats sedan föregående rapport [1]. Flera metaanalyser har även publicerats, senast en av Schmieder och medarbetare [45], som inkluderar studier t o m september 2002. Det får anses klarlagt att blodtryckssänkande behandling vid hypertoni är förenat med minskning av vänsterkammarmassan. Projektgruppen ansåg det emellertid vara av värde att genomföra en egen metaanalys, som enbart avsåg direkta jämförelser inom studier mellan olika farmakologiska behandlingsprinciper på vänsterkammarmassa, och att basera analysen på studier med uppföljningstider på mer än sex månader.

Tidigare metaanalyser

Effekten av blodtryckssänkande behandling på vänsterkammarmassa har undersökts med användande av såväl EKG och ekokardiografi som magnetresonansteknik. En systematisk genomgång av litteraturen identifierar sju metaanalyser [10,14,22,41,45,87,88] av blodtryckssänkande läkemedels effekt när det gäller minskning av vänsterkammarmassa, baserade på ekokardiografi (se även Volym 2, Appendix 2). Ett kritiskt moment vid alla metaanalyser är den vetenskapliga kvaliteten av ingående studier. Flera publicerade metaanalyser har inkluderat randomiserade studier med såväl enkelblind som dubbelblind design samt öppna studier utan kontrollgrupp [10,14,22,41]. Schmieder och medarbetares metaanalyser av olika blodtryckssänkande läkemedels effekt i form av minskning av vänsterkammarmassa har emellertid strikt inkluderat enbart publicerade rapporter av dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier med parallellgruppsdesign, baserat på ekokardiografi [45,87,88].

Kontrollerade randomiserade studier

En systematisk litteraturgenomgång (se Kapitel 4) identifierade 86 studier [2–6,8,9,11–13,15,16,18–21,23–26,28–39,42,44,46,47,50–54, 58–69,71–74,77–81,83–86,89–104,106,107,111,112] med en genomsnittlig uppföljningstid på minst sex månader. Samtliga var kontrollerade, randomiserade studier som studerade effekter av blodtryckssänkande behandling (med läkemedel eller icke-farmakologisk intervention) på

förändring av vänsterkammarmassa (baserat på EKG, ekokardiografi eller magnetresonansmetodik). Sju av dessa publikationer exkluderades från vidare granskning då studiepopulationen enbart involverade patienter med kronisk njursvikt (tre studier, [21,61,94]), njurtransplanterade patienter (två studier, [67,98]) eller personer med svår hypertoni (två studier, [77,79]). En studie exkluderades då den innehöll ofullständiga data [85]. Ytterligare tre studier, som rapporterade redan tidigare publicerat material, exkluderades [5,101,112].

Medeluppföljningstiden var minst 12 månader i 30 av de resterande, inkluderade 75 studierna [6,8,16,18,26,33,36,42,46,47,50,52,53,58,60,63,64,66,68,72,73,78,81,83,85,97,99,100,104,111], och nio studier hade en uppföljningstid om mer än 24 månader [16,18,36,58,66,72,73,78,100]. Tre studier använde EKG [50,66,73] och övriga ekokardiografi för bestämning av vänsterkammarmassa. Två studier har utvärderat effekten av icke-farmakologisk terapi [38,42], och en studie effekten på vänsterkammarmassa av östrogensubstitution hos postmenopausala kvinnor [68].

Aktuell metaanalys utförd av projektgruppen

Den aktuella metaanalysen omfattar endast studier med parallella grupper som utvärderat effekten av farmakologisk behandling med minst en av läkemedelsklasserna diuretika, ACE-hämmare, kalcium-antagonister, angiotensin-receptorblockerare (ARB) och beta-blockerare [2–4,6,9,11–13,15,16,18,19,23–26,31–35,39,44,51–53,58,60,62–65,69,71,74,78,80,81,84,89,90,92,93,95–97,99,100,102–104,107]. Studierna återfinns i detalj i Volym 2, Appendix 2 (Tabell 2, 3, och 4). Studier som jämfört läkemedelseffekter mot icke aktiv behandling (placebo) [8,29,36,37,59,72] eller endast inom samma läkemedelsklass [20,28,30,46,47,54,60,83,91,106,111] exkluderades. Vidare har en subgruppsanalys med enbart strikt dubbelblinda studier utförts [6,9,11–13,15,16,18,19,23,24,26,31–35,39,44,51,58,63,65,80,89,90,93,96,99,100,102,103,107].

Till skillnad från tidigare publicerade metaanalyser har endast inom-studie-jämförelser kombinerats. Det kan förväntas att de olika behandlingsgrupperna i enskilda studier är likartade avseende bakgrundsdata

och blodtryckssänkning. Under förutsättning att så är fallet bör vi genom denna typ av metaanalys minska risken för att fel värdera läkemedelseffekter beroende på att resultaten erhållits från olika, icke fullt jämförbara studier. Varje studie har viktats med det totala antalet patienter. Parvis jämförelse mellan läkemedelsklasser har gjorts oberoende av eventuell farmakologisk tilläggsbehandling. Som primär utfallsvariabel har relativ förändring vänsterkammarmassa använts. För varje jämförelse har en alternativ analys också utförts, där vi tagit hänsyn till effekterna av blodtrycksförändringen.

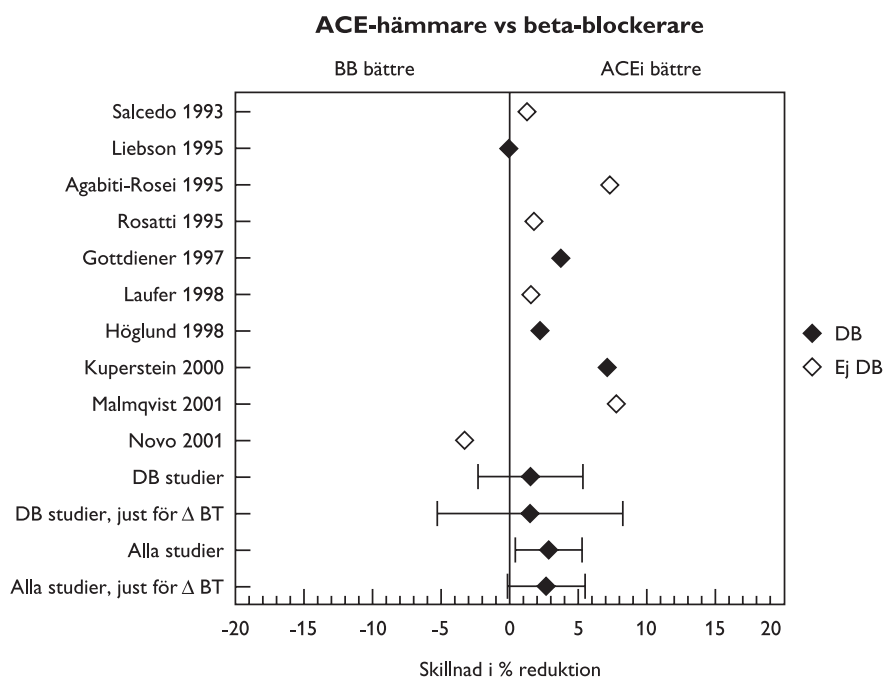
Resultat

Den relativa förändringen av vänsterkammarmassan i den aktuella metaanalysen presenteras som punktskattningen med 95 procent konfidensintervall i Figur 11.1–11.8. Resultat i individuella studier återfinns i Volym 2, Appendix 2 (Tabell 2, 3 och 4).

ACE-hämmare reducerar vänsterkammarmassan mer än beta-blockerare (Figur 11.1). Justering för blodtrycksförändring ger samma resultat. När enbart de få strikt dubbelblinda studierna inkluderas i analysen är dock skillnaden inte statistiskt säkerställd. Vidare tenderar diuretika att minska vänsterkammarmassan mer än ACE-hämmare (Figur 11.2), men skillnaden är inte signifikant. Punktskattningen för såväl de totala jämförelserna som de enbart strikt dubbelblinda studierna ger likartade resultat. Vid jämförelser mellan ACE-hämmare och ARB (Figur 11.3) och kalciumantagonister (Figur 11.4) kan inga skillnader påvisas.

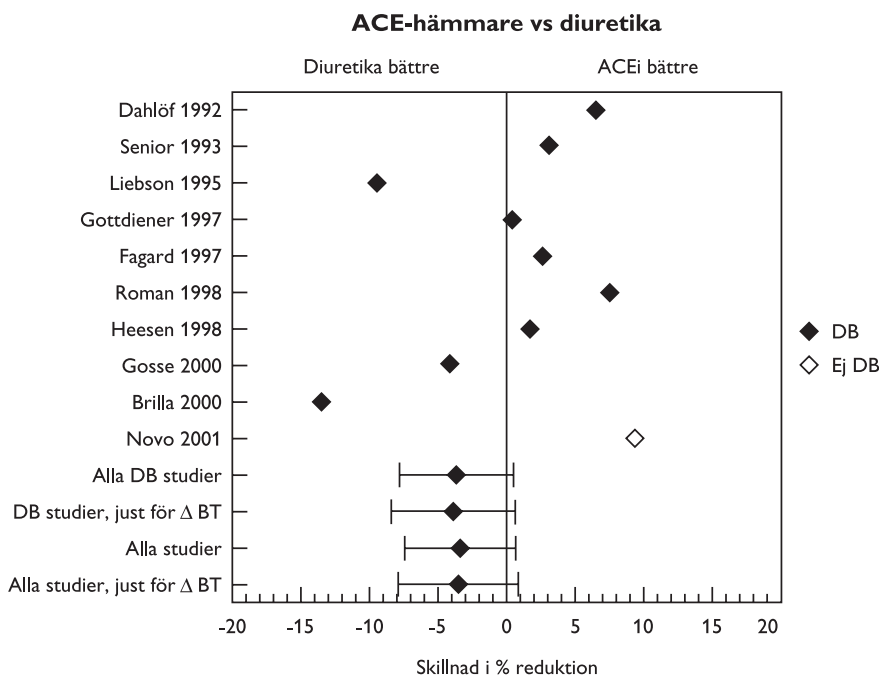
Vid ytterligare jämförelser mellan beta-blockerare och övriga antihypertensiva läkemedelsgrupper ses genomgående en numeriskt mindre reduktion av vänsterkammarmassan med beta-blockerare än med diuretika (Figur 11.5), ARB (Figur 11.6) och kalciumantagonister (Figur 11.7). Antalet undersökningar är dock få och skillnaderna är inte statistiskt säkerställda.

Kalciumantagonister och diuretika (Figur 11.8) har likvärdiga effekter. Det saknas jämförande studier mellan kalciumantagonister och ARB.



Figur 11.1 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan ACE-hämmare och beta-blockerare (BB). Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

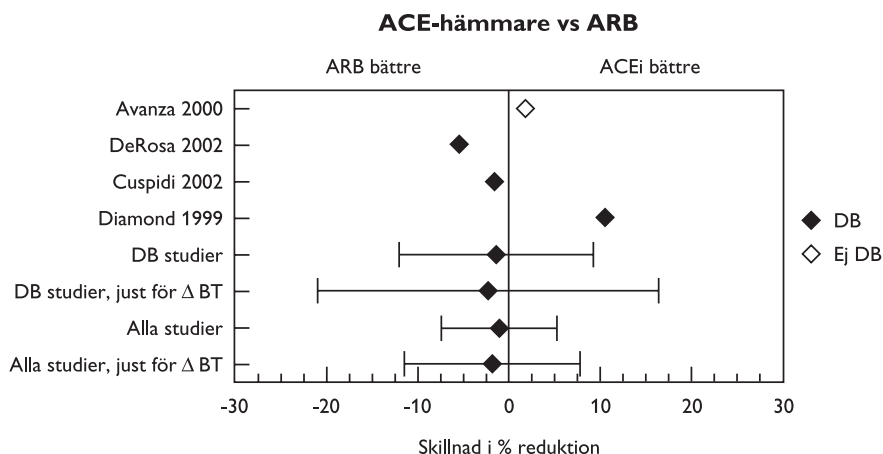
Det finns i nuläget få studier som jämför ARB och övriga läkemedelsgrupper. Inga säkra skillnader föreligger mellan ARB och ACE-hämmare. Punktskattningen kan tala för en kraftigare reduktion av vänsterkammarmassa för ARB än för beta-blockerare (Figur 11.7), i analogi med resultaten för ACE-hämmare. Detta stöds av resultat som erhållits ifrån LIFE, där man studerade förändring av vänsterkammarmassa med EKG [73]. Man kunde påvisa en kraftigare minskning vid behandling baserad på ARB än på beta-blockad. Preliminära fynd från samma studies ekokardiografiska subgruppsanalys ger samma resultat [75].



Figur 11.2 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan ACE-hämmare och diuretika. Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

Diskussion

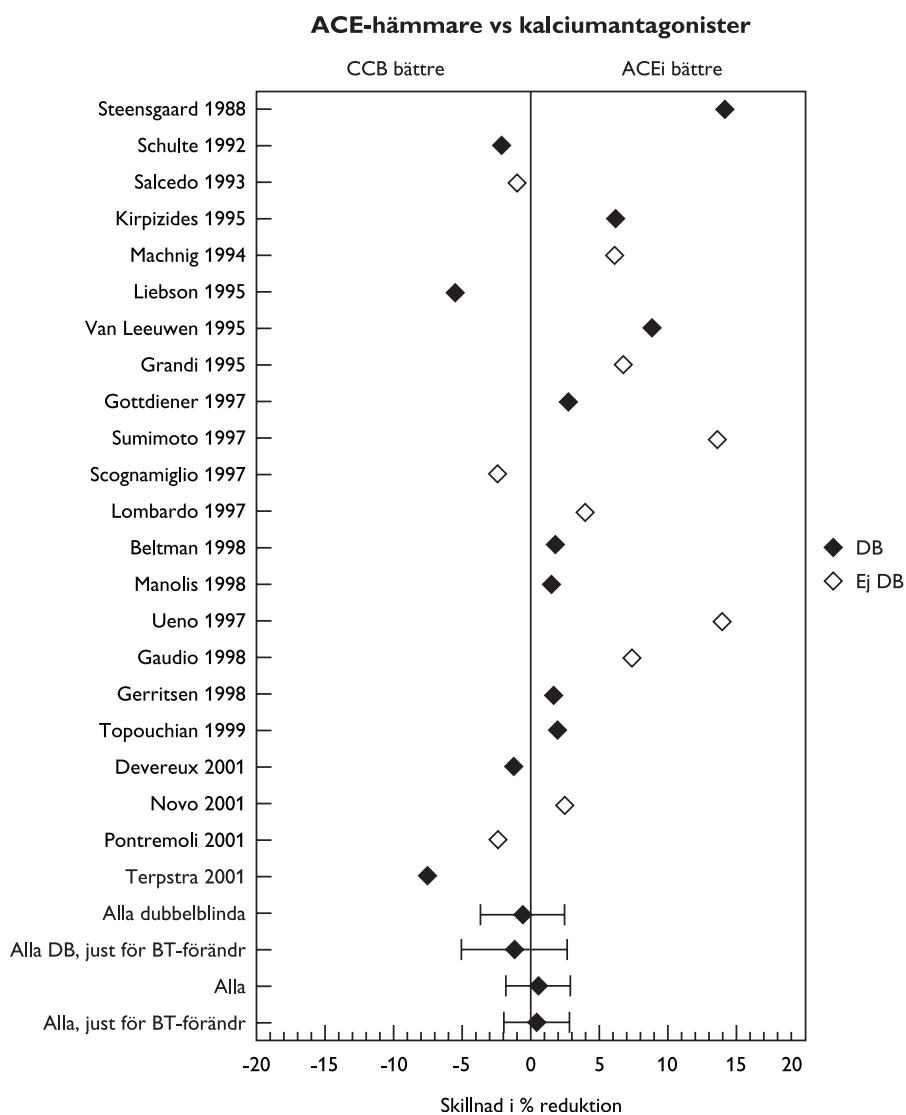
Den senast publicerade metaanalysen av Schmieder och medarbetare innefattade 80 dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier och omfattar mer än 4 000 patienter. Man visade att ACE-hämmare och kalciumantagonister reducerar vänsterkammarmassan med 10–13 procent, medan beta-blockerare och diuretika gav lägre reduktion, 6–8 procent [45]. I parvisa jämförelser befanns ACE-hämmare, ARB och kalciumantagonister vara mer effektiva än beta-blockerare när det gäller att reducera vänsterkammarmassa [45].



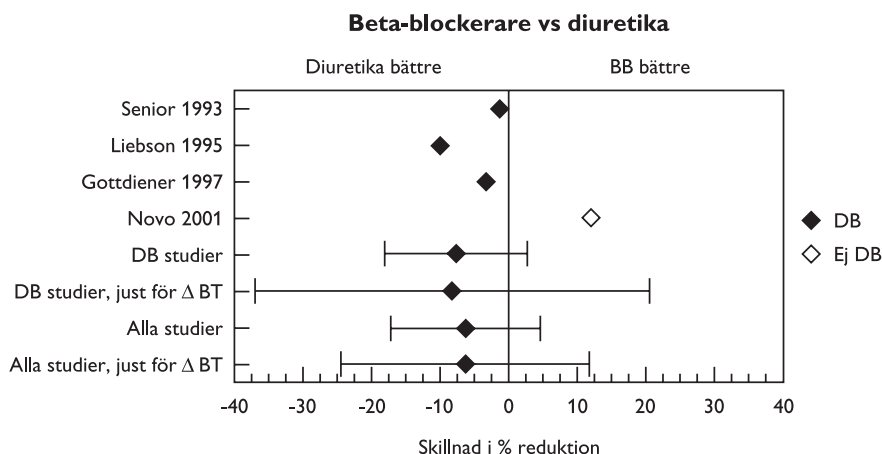
Figur 11.3 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan ACE-hämmare och angiotensin-receptorblockerare (ARB). Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

I den här presenterade metaanalysen som baseras på inomstudie-jämförelse är ACE-hämmare effektivare än beta-blockerare när det gäller att reducera vänsterkammarmassa. Dessa resultat stödjer vad som presenterats i tidigare metanalyser [10,14,22,41,45,87,88]. När *enbart* de få dubbelblinda studierna inkluderas i analysen är skillnaden inte statistiskt säkerställd. Den till synes mindre effekten på vänsterkammarmassa av beta-blockerare jämfört med övriga antihypertensiva läkemedelsgrupper är inte heller signifikant, även om osäkerheten här är större då analyserna baseras på få observationer.

Punktestimatet indikerar att diuretika reducerar vänsterkammarmassan mer än ACE-hämmare och beta-blockerare, men skillnaden är inte statistiskt säkerställd. Dessa gynnsamma effekter av diuretika kan till stor del förklaras av de tydliga resultaten från den relativt stora



Figur 11.4 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan ACE-hämmare och kalciumantagonister (CCB). Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar. Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

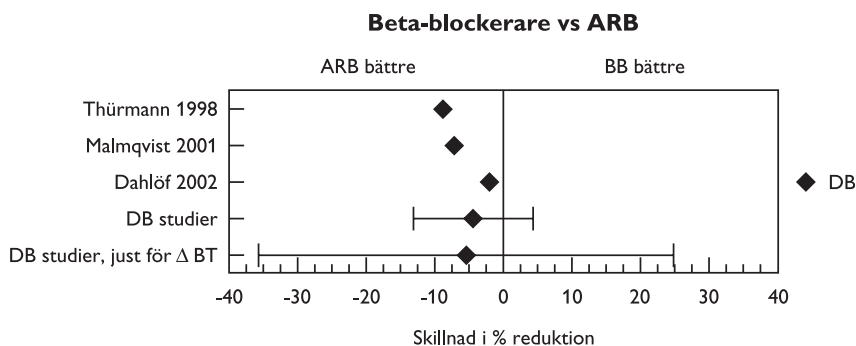


Figur 11.5 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan beta-blockerare (BB) och diuretika. Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

TOMHS [58], en studie som jämförde fem läkemedelsgrupper (klortalidon, acebutolol, doxazosin, amlodipin och enalapril) på 844 hypertoni-patienter, och där även icke-farmakologisk behandling (viktreduktion, saltrestriktion och intensiva program med fysisk aktivitet) ingick.

I metaanalyser av Schmieder och medarbetare [45,87,88] var varken TOMHS (eftersom icke-farmakologisk behandling var ett obligatoriskt moment i den terapeutiska interventionen) eller Brilla och medarbetares studie på 35 patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi [9] inkluderade. Detta kan förklara varför resultaten rörande diuretika skiljer sig mellan den nu aktuella och tidigare [45,87,88] metaanalyser.

De goda effekter som ses med ACE-hämmare (och ARB) på vänsterkammarmassa kan utöver den blodtryckssänkande effekten säkerligen till viss del förklaras av att de tillväxtfrämjande effekterna på hjärtmuskeln blockeras av blockaden av renin–angiotensin–aldosteronsystemet

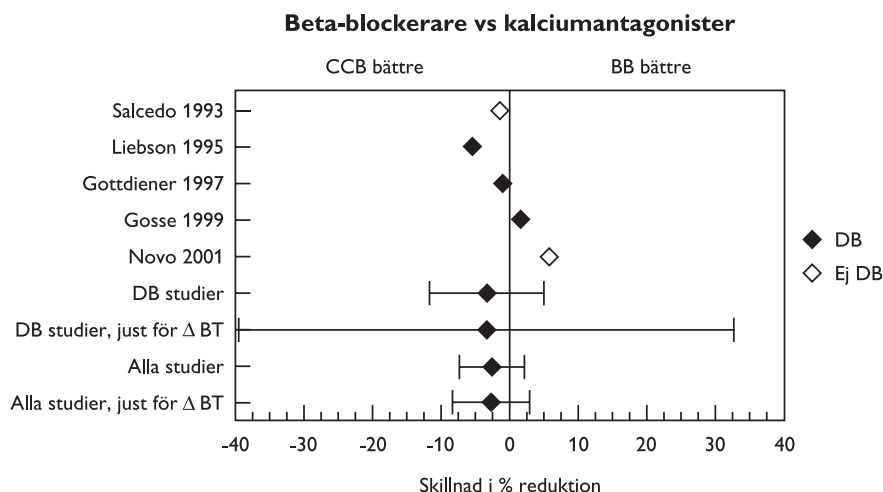


Figur 11.6 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan beta-blockerare (BB) och angiotensin-receptorblockerare (ARB). Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

[40,43,76]. Mekanismerna bakom diuretikas goda effekter är mindre klara. TOMHS-studiens effekter påverkar resultatet i metaanalysen [58]. En förklaring kan vara att klortalidon gav bättre blodtryckssänkning än enalapril i den studien (medelskillnad: 3/1 mm Hg, se Tabell 4 i Volym 2, Appendix 2).

Kvaliteten på en metaanalys bygger på kvaliteten hos de ingående studier som metaanalysen baseras på [82]. Detta diskuteras mer utförligt i Kapitel 7. En skillnad jämfört med tidigare metaanalyser är att vi valt att inkludera såväl strikt dubbelblinda som oblandade studier. De båda analyserna ger dock likartade resultat. En annan skillnad är att vi valt inomstudie-jämförelse i vår metaanalys. Trots detta stämmer resultaten i vår studie överens med resultaten från de tidigare metaanalyserna [10,14,22,41,45,87,88], vilket talar för att de funna resultaten är valida.

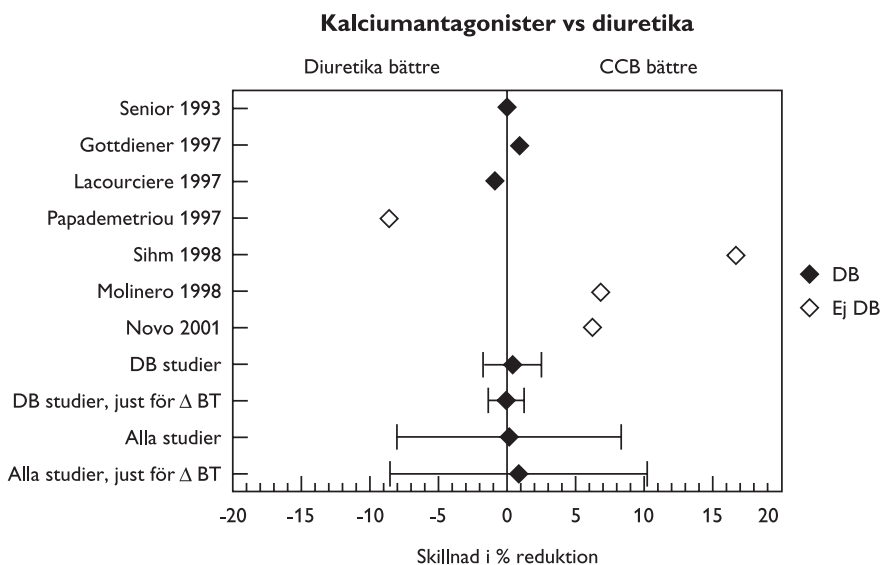
Graden av vänsterkammarförstoring, varaktigheten av blodtrycksbehandlingen och storleken av blodtryckssänkningen har avgörande betydelse för hur mycket vänsterkammarmassan förändras [10,14,22,41,45,



Figur 11.7 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan beta-blockerare (BB) och kalciumantagonister (CCB). Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

87,88]. I vår analys finns endast ett svagt samband ($r=0,15$) mellan blodtrycksförändring och förändringen av vänsterkammarmassa (Figur 11.9). Justering för blodtrycksförändring har inte någon större betydelse för punktskattningen av skillnader i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan läkemedelsgrupperna. För att studera sambandet mellan blodtrycksförändring och förändringen av vänsterkammarmassa behövs troligen data på individnivå. En annan orsak kan vara att vi enbart gjorde inom-studiejämförelser, och därför eliminerade stora skillnader mellan studier avseende bakgrundsfaktorer, behandlingseffekter etc.

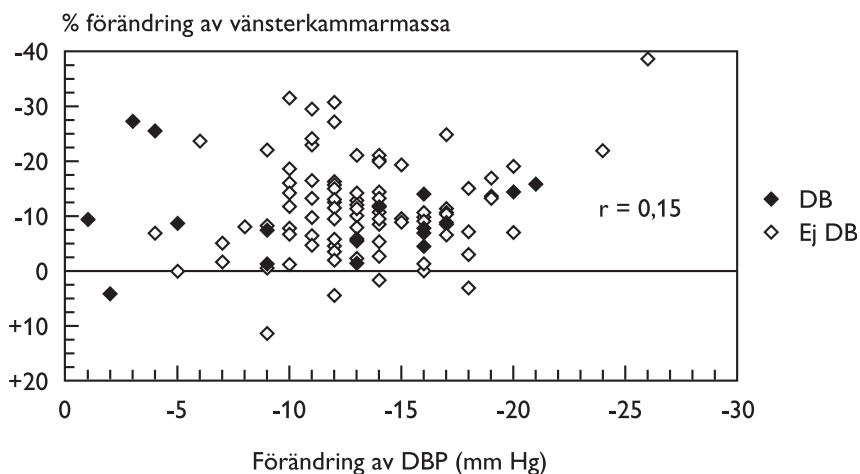
En effektiv blodtryckssänkning är troligen den enskilt viktigaste åtgärden för att motverka effekter på hypertensiva komplikationer som vänsterkammarmhypertrofi. Den lägre reduktionen på vänsterkammarm-



Figur 11.8 Skillnad i relativ förändring av vänsterkammarmassa mellan kalciumantagonister (CCB) och diuretika. Punktskattningen (med 95% konfidensintervall) visas dels för samtliga studier, dels för enbart strikt dubbelblinda studier. Resultaten presenteras för båda grupperna med och utan justering av uppnådda blodtrycksförändringar (Δ BT). Till vänster i figuren visas inkluderade studier. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

massa av beta-blockerare är inte statistiskt säkerställd när hänsyn tas till inomstudie-jämförelse, blodtryckssänkning och uppföljningstid begränsat till mer än sex månader. Samma förhållande gäller mellan beta-blockerare och övriga läkemedelsgrupper.

Sammanfattningsvis förefaller beta-blockerare ge en mindre reduktion av vänsterkammarmassan än övriga läkemedelsgrupper, vid lika blodtrycksreduktion. Baserat enbart på dubbelblinda studier föreligger dock inga statistiskt säkerställda skillnader, men analyserna har relativt låg statistisk styrka då få studier ingår.



Figur 11.9 Korrelationsmatris som visar sambandet mellan förändring av diastoliskt blodtryck och förändring av vänsterkammarmassa (LVM och indexerad LVM). Analysen bygger på 52 studier [2–4,6,9,11–13,15,16,18,19,23–26,31–35, 39,44,51–53,58,60,62–65,69,71,74,78,80,81,84,89,90,92,93,95–97,99,100, 102–104,107]. Strikt dubbelblinda studier (DB) och ej dubbelblinda studier (Ej DB) visas som fyllda respektive ofyllda punkter.

Referenser

1. SBU-rapport nr 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm; 1994.
2. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C, Muiesan ML, Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995;13:1325-34.
3. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R, Calebich S, Castellano M, et al. Cardiovascular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24 Suppl A: S37-43.
4. Avanza AC, Jr, El Aouar LM, Mill JG. Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. *Arq Bras Cardiol* 2000;74:103-17.
5. Beltman F, Heesen W, Smit A, May J, de Graeff P, Havinga T, et al. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S15-9.
6. Beltman FW, Heesen WF, Smit AJ, May JF, de Graeff PA, Havinga TK, et al. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension. *Blood Press* 1998;7:109-17.
7. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;272:33-6.
8. Black HR, Elliott WJ, Weber MA, Frishman WH, Strom JA, Liebson PR, et al. One-year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001;38:1118-23.
9. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
10. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6:85-90.
11. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293-300.
12. Cuspidi S, Lonati L, Sampieri L, Valagussa L, Macca G, Leonetti G, Zanchetti A. Effects of losartan on blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension. *High Blood Press* 1998; 7:75-79.
13. Dahlöf B, Hansson L. Regression of left ventricular hypertrophy in previously

- untreated essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 1992;10:1513-24.
14. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
 15. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-64.
 16. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, Baiano A, de Cristofaro A. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002;16:133-40.
 17. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;88:1444-55.
 18. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248-54.
 19. Diamond JA, Gharavi A, Roychoudhury D, Machac J, Henzlova MJ, Travis A, Phillips RA. Effect of long-term eprosartan versus enalapril antihypertensive therapy on left ventricular mass and coronary flow reserve in stage I-II hypertension. Eprosartan Study Group. *Curr Med Res Opin* 1999;15:1-8.
 20. Diez J, Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S31-6.
 21. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NF, Schukina EV, Taradin GG. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:945-51.
 22. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995;47:173-9.
 23. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493-502.
 24. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Tettamanti F, Lusardi P, Corradi L. Effects of lisinopril vs hydralazine on left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Eur Heart J* 1995;16:1120-5.
 25. Gaudio C, Tanzilli G, Ferri FM, Villatico Campbell S, Bertocchi F,

- Motolese M, Campa PP. Benazepril causes in hypertension a greater reduction in left ventricular mass than does nitrendipine: a randomized study using magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:760-8.
26. Gerritsen TA, Bak AA, Stolk RP, Jonker JJ, Grobbee DE. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 1998;16:689-96.
27. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992;117:831-6.
28. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-9.
29. Gonzalez-Fernandez RA, Rivera M, Rodriguez PJ, Fernandez-Martinez J, Soltero LH, Diaz LM, Lugo JE. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993;6:308-13.
30. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Calvo Gomez C, Amaro Cendon A, Fernandez-Lopez JA, Gil de la Pena M. [Effect of verapamil and nitrendipine on the left ventricular mass and function (systolic and diastolic) in arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:375-83.
31. Gosse P, Gressin V, Clerson P, Lemetayer P, Clementy J. Comparison of bisoprolol and verapamil in hypertension: influence on left ventricular mass and function – a pilot study. *Therapie* 1999;54:217-22.
32. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-75.
33. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997;95:2007-14.
34. Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G, Zanzi P, Guasti L, Venco A. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:737-41.
35. Heesen WF, Beltman FW, Smit AJ, May JF, de Graeff PA, Havinga TK, et al. Effect of quinapril and triamterene/hydrochlorothiazide on cardiac and vascular end-organ damage in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:187-94.
36. Heesen WF, Beltman FW, Smit AJ, May JF, de Graeff PA, Muntinga JH, et al. Reversal of pathophysiologic changes with

- long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:512-21.
37. Henderson RJ, Cranswick RW, Hunyor SN. Structural adaptation of the heart in borderline hypertensives in response to blood pressure lowering with captopril. *J Hypertens* 1994;12:65-72.
38. Hinderliter A, Sherwood A, Gullette EC, Babyak M, Waugh R, Georgiades A, Blumenthal JA. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1333-9.
39. Hoglund C, Cifkova R, Mimran A, Tenczer J, Watt A, Wilkins MR, Lindberg E. A comparison of the effects of mibefradil and atenolol on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Cardiology* 1998;89:263-70.
40. Jacobi J, Schlaich MP, Delles C, Schobel HP, Schmieder RE. Angiotensin II stimulates left ventricular hypertrophy in hypertensive patients independently of blood pressure. *Am J Hypertens* 1999;12:418-22.
41. Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S29-34.
42. Julia AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994;89:1023-31.
43. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S23-9.
44. Kirpizidis HG, Papazachariou GS. Comparative effects of fosinopril and nifedipine on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a double-blind study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:141-3.
45. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
46. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995;98:257-65.
47. Komsuoglu B, Gödeli Ö, Gacar N, Cetinarslan B, Kosuoglu SS, Kulan K. The effects of nitrendipine and verapamil on the index of left ventricular mass in elderly hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Tr J Med Sci* 1994;21:97-102.
48. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
49. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and out-

- come in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:1021-8.
50. Kribben A, Anlauf M, Distler A, Gartner H, Holzgreve H, Michaelis J, et al. Hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment. Influence on LVH, proteinuria and metabolic parameters. The HANE Trial Research Group. *Kidney Int Suppl* 1997;61:S74-6.
 51. Kuperstein R, Sasson Z. Effects of antihypertensive therapy on glucose and insulin metabolism and on left ventricular mass: A randomized, double-blind, controlled study of 21 obese hypertensives. *Circulation* 2000;102:1802-6.
 52. Lacourciere Y, Poirier L, Cleroux J. Physical performance is preserved after regression of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:383-91.
 53. Laufer E, Reid C, Qi XL, Jennings GL. Absence of detectable regression of human hypertensive left ventricular hypertrophy following drug treatment for 1 year. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:208-15.
 54. Leenen FH, Fournay A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996;78:203-7.
 55. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
 56. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
 57. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
 58. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Jr., Neaton JD, Stamler J. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.
 59. Lievre M, Gueret P, Gayet C, Roudaut R, Haugh MC, Delair S, Boissel JP. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group. *Hypertension* 1995;25:92-7.
 60. Lombardo M, Alli C, Broccolino M, Ferrari S, Montemurro L, Zaini G, Zanni D. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on the right and left ventricles in essential hypertension. *Am Heart J* 1997;134:557-64.
 61. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90:2786-96.
 62. Machnig T, Henneke KH, Engels G, Pongratz G, Schmalzl M, Gellert J,

- Bachmann K. Nitrendipine vs. captopril in essential hypertension: effects on circadian blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 1994;85:101-10.
63. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-76.
64. Malmqvist K, Kahan T, Isaksson H, Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism. *Blood Press* 2001;10:101-10.
65. Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, Haralabidis G, Hatzissavas J, Foussas S, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am J Hypertens* 1998;11:640-8.
66. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
67. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A, et al. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 2001;72:107-11.
68. Modena MG, Muia N, Jr, Aveta P, Molinari R, Rossi R. Effects of transdermal 17beta-estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women. *Hypertension* 1999;34:1041-6.
69. Molinero E, Murga N, Sagastagoitia JD, Fernandez R, Garrido J. Treatment of diastolic dysfunction in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 1998;12:21-7.
70. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
71. Novo S, Abrignani MG, Novo G, Nardi E, Dominguez LJ, Strano A, Barbagallo M. Effects of drug therapy on cardiac arrhythmias and ischemia in hypertensives with LVH. *Am J Hypertens* 2001;14:637-43.
72. Ofili EO, Cohen JD, St Vrain JA, Pearson A, Martin TJ, Uy ND, et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. *JAMA* 1998;279:778-80.
73. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684-90.
74. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, Cushman WG, Zachariah PK, Gottdiener PS, Chase GA. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. The Isradipine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1802-8.
75. Papademetriou V, Wachtell K, Gerds E, Narayan P, Palmieri V, Hecht Olsen M, et al. Left ventricular mass changes in patients with isolated systolic

- or combined hypertension and echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am Heart J* 2003;16:P-246.
76. Pitt B. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1998;98:1987-9.
77. Pogatsa-Murray G, Varga L, Varga A, Abraham G, Nagy I, Forster T, et al. Changes in left ventricular mass during treatment with minoxidil and cilazapril in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 1997;11:149-56.
78. Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M, Leoncini G, Berruti V, Bezante GP, et al. Long term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2001;14:19-26.
79. Radevski I, Skudicky D, Candy G, Satheke S, Strugo V, Sareli P. Antihypertensive monotherapy with nisoldipine CC is superior to enalapril in black patients with severe hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:194-203.
80. Roman MJ, Alderman MH, Pickering TG, Pini R, Keating JO, Sealey JE, Devereux RB. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1998;11:387-96.
81. Rosatti F, Lunardi M, Mangrella M, Filippelli A, Lampa E, Rossi F. Effect of atenolol and ramipril on regression of left ventricular hypertrophy: comparative echocardiographic assessment. *Adv Ther* 1995;12:147-55.
82. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
83. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, Kubasik A, Januszewicz W, Krupa-Wojciechowska B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S55-62.
84. Salcedo A, Lekuona I, Laraudogoitia E, Echevarria P, Madariaga JA, Palomar S, et al. [The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass and diastolic filling in light and moderate hypertension]. *Med Clin (Barc)* 1993;100:646-50.
85. Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Arch Intern Med* 2001;161:965-71.
86. Schmieder RE, Langenfeld MR, Gatzka CD, Weidinger G, Schobel HP. Impact of alpha- versus beta-blockers on hypertensive target organ damage: results of a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Am J Hypertens* 1997;10:985-91.
87. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
88. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in

- essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564-9.
89. Schobel HP, Langenfeld M, Gatzka C, Schmieder RE. Treatment and post-treatment effects of alpha- versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension. *Am Heart J* 1996;132:1004-9.
90. Schulte KL, Meyer-Sabellek W, Liederwald K, van Gemmeren D, Lenz T, Gotzen R. Relation of regression of left ventricular hypertrophy to changes in ambulatory blood pressure after long-term therapy with perindopril versus nifedipine. *Am J Cardiol* 1992;70:468-73.
91. Schussheim AE, Diamond JA, Phillips RA. Left ventricular midwall function improves with antihypertensive therapy and regression of left ventricular hypertrophy in patients with asymptomatic hypertension. *Am J Cardiol* 2001;87:61-5.
92. Scognamiglio R, Nosadini R, Marin M, Nisti S, Fasoli G, Palisi M, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nitrendipine in reducing both pressure and left ventricular mass in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1997;20:1290-2.
93. Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 6: S106-10.
94. Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 2002;90:256-61.
95. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, Mulvany MJ, Thygesen K, Lederballe O. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998;11:263-71.
96. Steensgaard-Hansen F, Carlsen JE. Effects of long term treatment with pinacidil and nifedipine on left ventricular anatomy and function in patients with mild to moderate systemic hypertension. *Drugs* 1988; 36 Suppl 7:70-6.
97. Sumimoto T, Ochi T, Ito T, Joh T, Muneta S, Hiwada K. Both a calcium antagonist and ACE inhibitor reverse hypertrophy in hypertension but a calcium antagonist also depresses contractility. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:27-32.
98. Suwelack B, Gerhardt U, Hausberg M, Rahn KH, Hohage H. Comparison of quinapril versus atenolol: effects on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation. *Am J Cardiol* 2000;86:583-5, A10.
99. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, Limongelli G, di Salvo G, Mennella S, et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998;12:505-10.
100. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and

diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19:303-9.

101. Thurmann PA. Angiotensin II antagonism and the heart: valsartan in left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33 Suppl 1:S33-6; discussion S41-3.

102. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037-42.

103. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, Rudnicki A, Benetos A, Bacri AM, Safar ME. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999;30:1056-64.

104. Ueno H, Takata M, Tomita S, Oh-hashii S, Yasumoto K, Inoue H. The effects of long-term treatment on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: relation to changes in neurohumoral factors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:643-8.

105. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.

106. Wambach G, Grimm U, Jacob R. Influence of the cardioselective beta blockers celiprolol and atenolol on 24-h blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Nieren-Hochdruckkr* 1994;23:167-69.

107. van Leeuwen JT, Smit AJ, May JF, ten Berge BS, Hamer HP, Havinga TK, et al. Comparative effects of diltiazem and lisinopril on left ventricular structure and filling in mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:983-9.

108. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.

109. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Porcellati C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:383-90.

110. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.

111. Vyssoulis GP, Kouremetis MT, Valioli MA, Michaelides AP, Toutouzas PK. Effect of beta-blockade on exercise capacity in hypertensive subjects: a one-year double-blind study of celiprolol and metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:133-9.

112. Vyssoulis GP, Valioli MA, Karpanou EA, Toutouzas PK. Left ventricular and aortic root structure and function changes with beta blocker antihypertensive therapy. A one-year double blind study of celiprolol and metoprolol. *Int J Cardiol* 1995;49:45-54.

12. Läkemedel mot högt blodtryck och effekter på metabola riskfaktorer

Slutsatser

1. Blodtryckssänkande läkemedel som tillhör grupperna kalciumantagonister, ACE-hämmare, angiotensin-receptorblockerare (ARB) och alfa-blockerare saknar negativa metabola effekter (Evidensstyrka 1).
2. Tiaziddiuretika påverkar såväl lipidmetabolismen som glukosmetabolismen negativt med förändring i framför allt LDL-kolesterol, triglycerider och glukos–insulinvariabler. Då ett tiaziddiuretikum ges i monoterapi är förändringarna kvantitativt små. (Evidensstyrka 1)
3. Beta-blockerare påverkar också lipidmetabolismen och glukosmetabolismen negativt med förändring av framför allt LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider och av glukos–insulinvariabler. Då en beta-blockerare ges i monoterapi är förändringarna kvantitativt små. (Evidensstyrka 1)
4. De metabola långtidseffekterna av olika kombinationer av blodtryckssänkande läkemedel är mycket ofullständigt studerade. De negativa effekterna på triglycerider och glukosmetabola variabler tycks förstärkas då en beta-blockerare och ett tiaziddiuretikum ges i kombination. (Evidensstyrka 2)
5. Ett lägre nyinsjuknande i diabetes mellitus typ 2 har observerats under blodtrycksbehandling som baserats på metabolt neutrala läkemedel som har direkt interaktion med renin-angiotensin-aldosteronsystemet, ACE-hämmare och ARB, i jämförelse med blodtrycksbehandling baserad på tiaziddiuretikum eller beta-blockerare eller behandling baserad på kalciumantagonist (Evidensstyrka 2).

6. Den prognostiska innebörden av förändringar i lipidmetabolismen och glukosmetabolismen som uppträder i samband med farmakologisk blodtryckssänkande terapi är fortfarande oklar.

Bakgrund

Den blodtryckssänkande behandlingens effekt på kranskärslsjukdom har i de randomiserade behandlingsstudierna inte blivit lika stor som man förväntat sig utifrån erfarenheterna från epidemiologiska observationsstudier [12]. Olika förklaringar till denna skillnad mellan förväntad och uppnådd effekt har diskuterats. En förklaring som förts fram är att vissa blodtryckssänkande läkemedel skulle påverka metabolismen av blodfetter och/eller socker (glukos) negativt. Dessa negativa effekter på den metabola riskprofilen för hjärt-kärlsjukdom skulle då motverka, och till viss del upphäva, den positiva effekten av den rena blodtryckssänkningen i sig.

Det är idag väl känt att ett för högt blodtryck kan ingå som del i ett syndrom, i vilket flera metabola kardiovaskulära riskfaktorer ingår. Det ”metabola syndromet”, har definierats på lite olika sätt av olika nationella myndigheter eller internationella organisationer. En operativ definition togs fram av WHO 1999 [4]:

- Blodtryck över 140/90 mm Hg
- Blodsocker över 6,1 mmol/l
- En eller fler av följande:
 - a) Plasma-triglycerider över 1,7 mmol/l och/eller HDL-kolesterol under 0,9 mmol/l hos män, under 1,0 mmol/l hos kvinnor
 - b) Body mass index (BMI, kg/m² kroppsytan) över 30.

Andra liknande definitioner för det metabola syndromet har också föreslagits [16].

Som framgår av definitionen ingår såväl förändringar i blodfetter som i blodsocker i syndromet. Effekterna av blodtryckssänkande läkemedel på

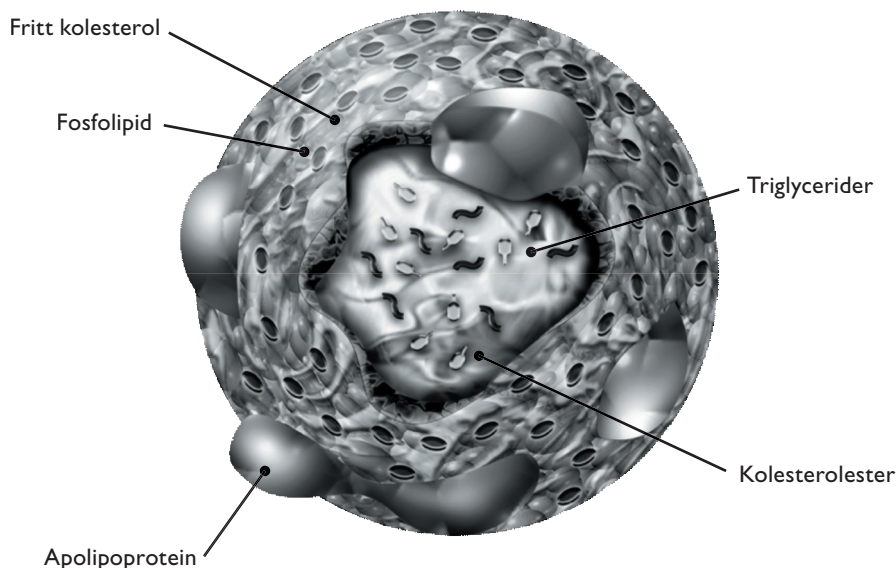
omsättning av blodfetter, *lipoproteinmetabolismen*, och av socker, *glukosmetabolismen*, är därför av stort potentiellt intresse då den metabola riskprofilen teoretiskt skulle kunna påverkas i såväl negativ som positiv riktning. Det föreligger ett starkt samspel mellan metabolism av fett och socker och känslighet för hormonet insulins effekter. Nedan kommer dock de olika läkemedelsgruppernas effekter på metabola riskfaktorer att diskuteras separat med avseende på lipoproteinmetabolismen respektive glukosmetabolismen. Detta kapitel baseras på en systematisk litteratursökning som närmare beskrivs i Kapitel 4.

Metabolism av fett

Lipoproteinmetabolismen, är mycket komplex. Fett är en av kroppens viktiga energikällor och en stor del av denna energi tillförs kroppen som fett i födan. I tarmen tas det upp och där bildas stora klotformade partiklar som framför allt innehåller *triglycerider* men även en del *kolesterol*. För att kunna transporteras via lymfan, ut i blodet och sedan till fettväven kopplas speciella proteiner på fettmolekylerna och så kallade lipoproteinpartiklar bildas med en relativt stor central kärna av flera fettmolekyler (triglycerider och kolesterolmolekyler). Dessa partiklar kallas för kylomikroner. Ute i fettväven avlämnas triglycerider och en restpartikel ("remnant") transporteras vidare till levern där den tas upp.

Utan protein på ytan av partikeln skulle inte fett kunna transporteras och omhändertags i en vattenfas (såsom lymfa och blod). Dessa proteiner kallas för *apolipoproteiner* och spelar en central roll i omsättningen av kroppens fett (se nedan). Apolipoproteiner är av olika typ och benämnes i bokstavsordning A, B, C, D, E etc. Utöver att de är viktiga för lipoproteinpartikelns struktur, se Figur 12.1, och fysikaliska egenskaper har de även stor betydelse för hur olika partiklar hanteras i lipoproteinmetabolismen, och hur de tas upp via receptorer in i celler [9].

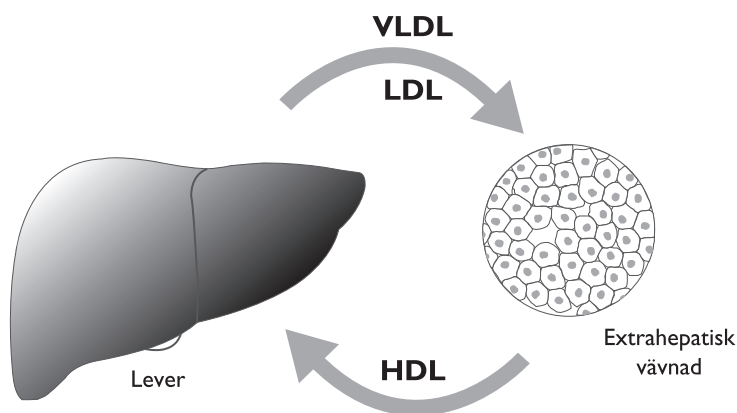
I levern bildas nya lipoproteinpartiklar [36]. De är mindre än kylomikronerna men ändå relativt stora och lätta. På grund av sin relativt låga täthet kallas de för "very low density lipoproteins", VLDL. I sin kärna har de en stor andel triglycerider men även en mindre mängd kolesterol. När dessa partiklar når ut i cirkulationen bryts de successivt ned



Figur 12.1 Strukturell uppbyggnad av lipoproteinpartikel.

och minskar sitt innehåll av triglycerider. De blir då mindre och tätare och får relativt sett en allt större andel kolesterol i sin kärna. Även deras proteinsammansättning på partikelytan ändras till viss del under denna omsättning. Via så kallade "intermediate density lipoproteins", IDL, bildas "low density lipoproteins", LDL. Lipoproteinpartiklar av sådan täthet, dvs LDL, innehåller huvudsakligen kolesterol och nu en mindre andel triglycerider. Detta kolesterol använder kroppens celler bl a till att bilda cellmembran, hormoner etc. De LDL som inte tas upp ute i kroppens olika vävnader tas sedan åter upp i levern. Gemensamt för dessa lipoproteinpartiklar som produceras i levern är att varje partikel har endast *en* apolipoprotein B-molekyl på sin yta [36]. Dessutom kan andra apolipoproteiner finnas på partikeln [9].

Levern producerar sålunda triglycerider och kolesterol som transporteras ut till olika vävnader i kroppen (Figur 12.2). Levern är också det enda organ som kan bryta ned kolesterol. Därför sker det hela tiden en återtransport av kolesterol till levern. Detta kolesterol transporteras återigen



Figur 12.2 Very low density lipoproteiner (VLDL) bildas i levern och bryts till stor del ned till low density lipoproteiner (LDL) som transporterar ut kolesterol till kroppens olika vävnader. High density lipoproteiner (HDL) transporterar tillbaka kolesterolet till levern [33].

via blodet i form av lipoproteinpartiklar. De partiklar som kan leverera kolesterol till levern kännetecknas av att de är än mindre och än tätare än de som producerats i levern. De kallas för "high density lipoproteins", HDL. Gemensamt för dessa partiklar är att de alltid har apolipoprotein A som ett apolipoprotein på sin yta. Däremot finns aldrig apolipoprotein B på dessa partiklar [9].

Man kan mäta mängden kolesterol i vardera av huvudgrupperna VLDL, LDL och HDL. Totalkolesterol är allt kolesterol som finns sammanlagt i dessa täthetsklasser. Epidemiologiska studier och randomiserade interventionsstudier har klart visat att ökad koncentration av totalkolesterol och LDL-kolesterol är associerat med en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, och att den kardiovaskulära sjukligheten sjunker om LDL-kolesterol sänks [2,5,7,47]. Vi vet även att en låg HDL-kolesterolkoncentration också är förenat med ökad kardiovaskulär sjuklighet [2,14,40]. Låga HDL-koncentrationer är dock vanligen associerade med förhöjda nivåer av triglyceridrika lipoproteiner (HDL är "the memory box" av triglycerid-metabolismen) [15]. Det är därför lätt att förstå att det är klarlagt att en ökad serumkoncentration av (vissa) triglyceridrika lipoproteiner också är förenat med ökad risk för ateroskleros och klinisk hjärt-kärlsjukdom

[15,20,21,37]. En gemensam egenskap hos dessa "aterogena" lipoproteinpartiklar (i de olika täthetsklasserna VLDL, IDL och LDL) är att de har en apolipoprotein B-molekyl *per partikel* på sin yta. Koncentrationen av apolipoprotein B i serum blir därmed ett mått på antalet aterogena partiklar i blodet [43,46]. Det är klart dokumenterat att en förhöjd serumkoncentration av apolipoprotein B och en kvot mellan apoB/apoA över 1,0 är riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom [26,27,35,45].

Metabolism av glukos

Insulin är det hormon som styr transporten av glukos (druvsocker) in i cellen. Om känsligheten för insulin sjunker krävs högre insulinkoncentrationer för att hålla blodsockret reglerat på en normal nivå. Ju sämre känsligheten för insulin blir, ju mer insulin krävs och till slut utvecklas först så kallad patologisk glukostolerans och sedan diabetes mellitus av typ 2. I det skedet har individen ständigt förhöjda nivåer av glukos i blodet. Såväl nedsatt glukostolerans som diabetes mellitus innebär en markant ökad risk för framtida hjärt-kärlsjukdom.

Nedsatt insulinkänslighet (eller uttryckt omvänt, en ökad insulinresistens) är en central komponent i det metabola syndromet (se ovan) [10,25]. De ökade insulinnivåerna hos individer med nedsatt insulinkänslighet påverkar inte bara metabolismen av socker utan även metabolismen av fett. Effekterna på lipoproteinmetabolismen är negativa ur riskprofilaspekt, då VLDL och den totala triglyceridnivån i blodet ökar samtidigt som HDL-koncentrationen sjunker.

Erfarenheter från korttidsstudier

Dokumentationen av olika antihypertensiva läkemedelsgruppers effekter på lipoproteinmetabolismen och glukosmetabolismen under korta behandlingstider, upp till några månader, är omfattande. Sammanfattningsvis har tiaziddiuretika och beta-blockerare rapporterats utöva negativa effekter på såväl lipoprotein- som på glukosmetabolismen, medan kalciumantagonister inte visat sig utöva vare sig några positiva eller negativa effekter utan har varit metabolt neutrala. ACE-hämmare har i en del studier rapporterats förbättra insulinkänsligheten och därmed

utöva positiva effekter på glukosmetabolismen, medan de i andra studier varit neutrala härvidlag. Den enda läkemedelsgrupp som rapporteras ha positiva effekter på lipoproteinmetabolismen är alfa-blockerare.

Erfarenheter från kontrollerade långtidsstudier

Eftersom blodtryckssänkande läkemedelsbehandling i de flesta fall är att betrakta som livslång (eller åtminstone mångårig) är det självklart av stor vikt att klargöra dels om de metabola förändringar som uppkommer i anslutning till behandlingen kvarstår över lång tid, och dels om de är av prognostisk betydelse. Studier som kan besvara frågan om läkemedelsassocierade förändringar också påverkar risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom är svåra att göra då de kräver stora patientmaterial och långa uppföljningstider. Däremot kan vi från kontrollerade behandlingsstudier med tillräckligt lång duration få klarlagt om olika läkemedelsgrupper påverkar omsättningen av fett och socker långsiktigt.

I den föregående rapporten om Måttligt förhöjt blodtryck granskades alla sådana studier som hade en duration på ett år eller mer och som publicerats fram till september 1993 [1]. Denna granskning sammanfattas nedan och kompletteras med studier av metabola effekter av anti-hypertensiva läkemedel, som publicerats därefter och fram till maj 2003, så som beskrivits i Kapitel 4.

Förändringar i totalkolesterol

Av 42 identifierade randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier som granskades i den föregående rapporten om Måttligt förhöjt blodtryck var 33 läkemedelsstudier och nio studier av icke-farmakologisk intervention [1].

Tolv av studierna av läkemedel hade en duration på fyra år eller längre och med ett undantag var tiaziddiuretika och/eller beta-blockerare förstahandsmedel. I TOMHS jämfördes dessa två grupper med parallella grupper med kalciumantagonster, ACE-hämmare, alfa-blockerare och placebo. Alla sex behandlingsgrupperna fick omfattande råd om livsstilsförändringar (dvs icke-farmakologiska åtgärder). Sammantaget

visade dessa studier att de förändringar i kolesterol som kunde noteras var mycket små. En marginell ökning på i storleksordning 0,2 mmol/l observerades i vissa studier men mönstret var inte entydigt. De små, men kvalitativt sett negativa, effekterna som vissa läkemedel kunde åstadkomma synes kunna motverkas av livsstilsmodifierande åtgärder.

Fram till maj 2003 har ytterligare 13 randomiserade, kontrollerade läkemedelsstudier publicerats (se Tabell 12.1). I 11 av dem har antingen en kalciumantagonist, en ACE-hämmare eller en ARB använts som förstahandsmedel. Uppföljningstiden har varit 1–5 år, Tabell 12.1. Av de nya studierna listade i Tabell 12.1 är det viktigt att notera att i VA Cooperative Study från 1999, där mycket små förändringar noterades i totalkolesterol, LDL- och i HDL-kolesterol, var bortfallsfrekvensen hög i samtliga randomiserade behandlingsgrupper under den ett år långa studien. Cirka 50 procent av alla randomiserade patienter fullföljde inte studien enligt protokoll och fördelningen av detta bortfall var i stort sett lika i alla grupperna med undantag av placebogruppen, där bara en knapp tredjedel stod kvar på randomiserad behandling vid studiens slut. I rapporten från SHEP, som publicerades 1998, ingick bara den subgrupp där metabola variabler hade mätts vid såväl start som vid ett- och treårskontrollen. I Tabell 12.1–12.3 har bara patienter utan känd diabetes mellitus vid randomiseringstillfället tagits med. Det är viktigt att notera att även i SHEP användes en hel del tilläggsterapi i gruppen som randomiserats till tiazididuretikum och tillägg av aktiv läkemedelsbehandling till cirka 30 procent av de som randomiserades till placebo-gruppen.

Mönstret i dessa 13 nya studier överensstämmer med bilden från studier-na som granskades i föregående rapport [1]. Omfattningen av ökningen i kolesterolnivåer varierar mellan olika studier men är i storleksordningen 0,1–0,3 mmol/l då tiazididuretikum eller beta-blockerare ges i monoterapi. En del av dessa effekter synes motverkas av samtidiga icke-farmakologiska (livsstilsmodifierande) åtgärder. Ett fynd från genomgången av granskningen i föregående rapport och studierna i Tabell 12.1–12.3 är att i de studier där tiazididuretikum och beta-blockerare används i kombination är förhöjningen i totalkolesterol över 0,4 mmol/l i två av tre studier [1]. Bland de olika typerna av beta-blockerare förefaller

icke-selektiva beta-blockerare utan egenstimulerande effekt utöva en mer uttalad kvalitativt negativ effekt, medan effekterna t o m var gynnsamma i den studie där en höggradigt β_1 -selektiv beta-blockerare med egen β_2 -stimulerande effekt jämförts med andra typer av beta-blockerare.

Behandling med ACE-hämmare eller ARB är inte förenad med några negativa eller positiva effekter på totalkolesterol, medan bilden för kalciumantagonister inte är helt entydig. De flesta studierna av kalciumantagonister har dock haft ett neutralt utfall.

Förändringar i LDL-kolesterol

Endast i 12 av de 42 studierna publicerade fram till september 1993 följdes LDL-kolesterol. Förändringarna i LDL-kolesterol överensstämde med de som sågs i totalkolesterol i respektive studie, dvs endast en marginell ökning eller ingen förändring alls i de olika behandlingsgrupperna. TOMHS (se ovan) var den enda studie där effekten av olika läkemedel jämfördes och efter fyra års behandling observerades t o m en liten minskning i LDL-kolesterol.

Fram till maj 2003 har ytterligare tio randomiserade, kontrollerade läkemedelsstudier publicerats (se Tabell 12.1). I sju av dem har antingen en kalciumantagonist, en ACE-hämmare eller en ARB använts som förstahandsmedel. Uppföljningstiden har varit 1–1,5 år. Mönstret i de förändringar som ses i dessa studier stämmer väl överens med de som observerades för totalkolesterol. Omfattningen av ökningen i LDL-kolesterolnivåer varierar mellan olika studier men är i storleksordningen 0,1–0,2 mmol/l då tiaziddiuretikum, eller beta-blockerare ges i monoterapi. En del av dessa effekter synes motverkas av samtidiga icke-farmakologiska (livsstilsmodifierande) åtgärder. Inga negativa effekter har rapporterats på behandling med ACE-hämmare, ARB eller kalciumantagonister.

Förändringar i HDL-kolesterol

I 14 av de granskade studierna i föregående rapport följdes HDL-kolesterol [1]. Mönstret var inte enhetligt men endast marginella förändringar observerades i vissa studier. Utifrån dåvarande dokumentation kunde man inte säkerställa om någon läkemedelsgrupp utövade några påtagligt negativa effekter på HDL-kolesterol.

Fram till maj 2003 har ytterligare 14 randomiserade, kontrollerade läkemedelsstudier publicerats, se Tabell 12.1. I 11 av dem har antingen en kalciumantagonist, en ACE-hämmare eller en ARB använts som förstahandsmedel. Uppföljningstiden har varit 1–5 år. Behandling med icke-selektiva beta-blockerare eller de med måttlig β_1 -selektivitet har i allmänhet varit förenad med en sänkning av plasmanivåerna med upp mot cirka 0,1 mmol/l. Endast marginella förändringar eller inga negativa förändringar alls har observerats i studier av andra läkemedelsgrupper.

Förändringar i triglycerider

Tjugoen studier med behandlingstider mellan 1 och 6 år granskades i förra rapporten [1]. Icke-farmakologisk intervention resulterade i oförändrade eller endast marginellt reducerade triglyceridnivåer. I de studiegrupper som behandlats med tiaziddiuretikum eller en beta-blockerare observerades små ökningar i storleksordningen 0,1–0,3 mmol/l. I den enda jämförande studien av olika läkemedel, TOMHS, observerades marginella sänkningar av triglyceriderna i samtliga behandlingsgrupper.

Till granskningen av nya studier fram till maj 2003 har 14 studier tillkommit, se Tabell 12.1. Resultaten från dessa bekräftar de tidigare fynden att triglyceridnivåerna ökar med i storleksordningen 0,1–0,3 mmol/l respektive 0,1–0,5 mmol/l under behandling med tiaziddiuretika eller beta-blockerare, givet i monoterapi. Ökningen har varit mer påtaglig då dessa två läkemedelsgrupper givits i kombination, i en studie noterades en ökning med 0,9 mmol/l då en icke-selektiv beta-blockerare gavs i kombination med ett tiaziddiuretikum.

Förändringar i apolipoproteiner

Fem randomiserade behandlingsstudier med ett års duration har rapporterat effekter på apolipoprotein A-1 och apolipoprotein B, se Tabell 12.2. Dokumentationen avseende långtidseffekterna av farmakologisk behandling på apolipoproteiner är sålunda fortfarande mycket begränsad. I VA Cooperative Study observerades endast mycket marginella förändringar på båda dessa metabola variabler. Den studien hade dock, som nämnts ovan, ett stort bortfall av patienter under studiens gång. ACE-hämmare förefaller vara neutrala även avseende effekter på apolipoprotein A och B. I behandlingsstudier med beta-blockerare i monoterapi eller i kombination med ett tiaziddiuretikum har man observerat en ökning av apolipoprotein B-nivåerna och av kvoten Apo B/Apo A-1.

Förändringar i metabolismen av glukos och insulin

I åtta av behandlingsstudierna med upp till fem års uppföljning som granskades i föregående rapport var den blodtryckssänkande behandlingen baserad på tiaziddiuretikum eller beta-blockerare [1]. Samtliga observerade en ökning i nivån av fasteblodsocker på 0,1–0,6 mmol/l. I TOMHS ändrades inte blodsockernivåerna i någon av de sex behandlingsgrupperna efter fyra års behandling.

Fram till maj 2003 hade ytterligare 10 randomiserade, kontrollerade läkemedelsstudier publicerats, se Tabell 12.3. I nio av dem har antingen en kalciumantagonist, en ACE-hämmare eller en ARB använts som förstahandsmedel. Uppföljningstiden har varit 1–4 år. Dessa nya studier visar resultat som stämmer överens med de studier som granskades i den föregående rapporten och som visade att fasteblodsockernivåerna ökade med 0,1–0,6 mmol/l under behandling med tiaziddiuretikum eller beta-blockerare i monoterapi [1]. Bilden är inte lika entydig när det gäller behandling med kalciumantagonister eller ACE-hämmare, där det fåtal studier som finns visat divergerande resultat.

Tre studier har undersökt svaret på glukosbelastning eller utfört så kallat euglykemisk insulin-clamp [8,31,38]. De är samstämmiga i att blod-

tryckssänkande läkemedelsbehandling som är direkt riktad mot blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet, dvs ACE-hämmare och ARB, inte påverkar insulinsvaret negativt utan är neutrala härvidlag. Däremot har behandling med beta-blockerare i monoterapi eller kombinerad med ett tiaziddiuretikum resulterat i förändringar i glukos–insulinspegeln, förenliga med en minskad insulinkänslighet/ökad insulinresistens, Tabell 12.3.

I den föregående granskningen framkom att det inte fanns någon kontrollerad studie med längre duration än sex månader som studerat förändringar av insulinnivåer och insulinkänslighet [1]. Fram till maj 2003 har ytterligare ett flertal studier med duration 1–6 månader rapporterat varierande resultat avseende effekter på insulinkänslighet. Endast en studie med duration på ett år har utförts [38]. I den studien mättes insulinkänslighet med euglykemisk insulin-clamp-metodik och man observerade att ACE-hämmaren trandolapril var neutral med avseende på glukosmetabola effekter med oförändrad insulinkänslighet under 12 månaders behandling.

Utveckling av diabetes mellitus

Tio av de stora behandlingsstudierna av högt blodtryck med en duration av 3–6 år, och en (1) studie med ett års duration, har rapporterat nyinsjuknande i kliniskt manifest diabetes mellitus, se Tabell 12.4. Som framgår av tabellen har de olika studierna använt något olika definitioner för diagnosen diabetes mellitus. Sex av dessa studier har jämfört behandling baserad på en ACE-hämmare eller en ARB med behandling baserad på ett tiaziddiuretikum och/eller en beta-blockerare. Under 2004 publicerades ytterligare en stor behandlingsstudie i vilken en angiotensin-receptorblockerare jämfördes med en kalciumantagonist [24]. Mönstret är entydigt med en lägre frekvens nyinsjuknande hos de grupper som erhållit terapi grundad på ACE-hämmare eller ARB. Också då en ARB jämförs mot en kalciumantagonist finner man en lägre frekvens av nydebuterad typ 2-diabetes i en stor studie.

I två av studierna har behandling baserad på en kalciumantagonist jämförts med behandling baserad på ett tiaziddiuretikum och/eller en

beta-blockerare. Utifrån dessa studier kan man inte fastställa att den förstnämnda behandlingen skiljer sig från den andra avseende nyinsjuknande i diabetes mellitus.

Avslutande kommentar

Gemensamt för de allra flesta av de kontrollerade studier vars huvudsyfte har varit att undersöka långtidseffekter på lipid- och glukosmetabola variabler av olika typer av blodtryckssänkande läkemedel är, att de studerat effekter av monoterapi, dvs effekterna av en läkemedelskategori var för sig. Endast ett par studier har studerat kombinationsterapi. Detta är en brist i vår dokumentation då det är väl känt att de allra flesta patienter med högt blodtryck kräver mer än ett läkemedel för att sänka blodtrycket ned till behandlingsmålet. De metabola långtidseffekterna av olika kombinationsterapier, för såväl de idag etablerade kombinationerna som nya möjliga kombinationer av olika läkemedelsgrupper, är därför av stor vikt att klarlägga.

Sammantaget är erfarenheterna från de studier som utförts och granskats samstämmiga i att läkemedel som tillhör grupperna kalciumantagonister, alfa-blockerare, ACE-hämmare och ARB är metabolt neutrala i det att vare sig lipidmetabolismen eller glukosmetabolismen påverkas negativt av läkemedel som tillhör dessa läkemedelsgrupper. Det bör dock påpekas att blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet med ACE-hämmare eller ARB leder till ett lägre insjuknande i typ 2-diabetes.

Blodtryckssänkande behandling med tiaziddiuretika påverkar såväl lipid- som glukosmetabolismen. De förändringar som observerats är kvalitativt negativa, framför allt med avseende på lipidvariablerna LDL-kolesterol och triglycerider, men också på glukos–insulinvariabler. Med undantag av en studie saknas dokumentation avseende tiaziddiuretikas långtidseffekter på apolipoproteiner. De observerade förändringarna i lipid- och glukosmetabola variabler då ett tiaziddiuretikum använts i monoterapi är emellertid kvantitativt små.

Även beta-blockerare ger kvalitativt negativa effekter på lipid- och glukosmetabola variabler. Av lipidvariabler förändras såväl LDL-kolesterol,

HDL-kolesterol som triglycerider. Ur kvantitativ aspekt är förändringarna små då beta-blockerare användes som monoterapi. Beta-blockerare är dock en heterogen grupp läkemedel med olika grad av selektivitet på de två olika beta-receptorerna β_1 och β_2 . De lipidmetabola effekterna synes vara minimala eller saknas helt hos beta-blockerare med mycket uttalad grad av β_1 -selektivitet eller hos de med β_1 -selektivitet och samtidig β_2 -stimulerande effekt. Dokumentationen av effekter på apolipoproteiner vid behandling med beta-blockerare är begränsad. Små förhöjningar har observerats av apolipoprotein B under behandling med beta-blockerare med viss grad av β_1 -selektivitet. Liksom tiaziddiuretika påverkas även glukosmetabolismen kvalitativt negativt av beta-blockad i monoterapi.

Beta-blockerare och tiaziddiuretikum är sedan länge en väl etablerad läkemedelskombination för behandling av hypertoni. De studier som utvärderat långtidseffekterna på olika metabola variabler visar att de negativa effekterna på framför allt serumkoncentration av triglycerider och på glukosmetabola variabler förefaller förstärkas och accentueras då dessa två läkemedelstyper kombineras jämfört med vad som observerats under behandling med respektive läkemedelsgrupp i monoterapi.

Negativa effekter på glukos–insulinomsättningen kan resultera i manifest diabetes mellitus typ 2. Erfarenheterna från senare års stora blodtrycksstudier visar ett tydligt mönster avseende uppkomst av diabetes mellitus under pågående blodtryckssänkande behandling. I de studiegrupper som fått behandling baserad på läkemedel som direkt interagerar med renin–angiotensin–aldosteronsystemet, ACE-hämmare och ARB, har man observerat ett lägre nyinsjuknande i diabetes mellitus än i jämförande behandlingsgrupper som erhållit terapi baserad på tiaziddiuretikum eller beta-blockerare. Uppföljningstiden för individerna med nydebuterad diabetes mellitus har inom studiernas tidsram varit relativt kort, varför den prognostiska innebörden av denna ökade diabetesförekomst inte har kunnat utvärderas.

Tabell 12.1 Effekter på kolesterol och triglycerider.

Studie, år Referens	Läkemedel	n	Duration, år	Kolesterol vid start, mmol/l
Saku, 1995 [41]	Lisinopril	24	1,0	5,7
	Bisoprolol	28		5,5
Jennings, 1995 [22]	Felodipin	13	1,0	6,0
	Hydroklortiazid + amilorid	9		5,8
Åberg, 1995 [8]	Enalapril	220	1,0	6,1
	Atenolol	218		5,8
Johnston, 1995 [23]	Celiprolol	85	0,9	6,7
	Metoprolol	86		6,5
Rosei, 1995 [39]	Verapamil	707	2,0	5,8
	Klortalidon	707		6,0
Hakamäki, 1997 [17]	Spirapril	19	1,0	6,3
	Atenolol	18		6,0
Middeke, 1997 [34]	Kaptopril + hydroklortiazid	21	1,0	6,1
	Sotalol + hydroklortiazid	19		6,1
SHEP, 1998 [42]	Klortalidon	1 687	3,0	6,2
	Placebo	1 618		6,1
Thulin, 1999 [44]	Diltiazem	127	1,0	5,8
	Atenolol	129		5,8
Fogari, 1999 [13]	Propranolol	37	1,5	7,3
	Atenolol	38		7,2
	Bisoprolol	39		7,2
	Celiprolol	38		7,3

Δ	LDL-kolesterol vid start, mmol/l	Δ	HDL-kolesterol vid start, mmol/l	Δ	Triglycerider vid start, mmol/l	Δ
+0,05 -0,08			1,5 1,3	-0,03 -0,09	1,2 1,4	-0,10 +0,24
+0,38 +0,34					1,7 2,1	+0,15 +0,20
+0,09 +0,21*	4,0 3,7	+0,13 +0,19*	1,5 1,4	-0,04 -0,10*	1,2 1,3	-0,04 +0,15*
+0,12 +0,17	4,9 4,7	-0,28* +0,07	1,3 1,3	+0,05 -0,02	1,7 1,7	+0,12 +0,55*
-0,17 -0,17			1,3 1,3	+0,04 ± 0	1,6 1,7	-0,05 +0,02
-0,1 +0,1	4,4 4,0	± 0 +0,1	1,2 1,3	± 0 -0,1	1,7 1,7	-0,1 +0,3
+0,31 +0,46	4,0 4,0	+0,18 +0,28*	1,2 1,3	-0,2* -0,1*	1,8 2,1	+0,4* +0,9*
-0,06* -0,13*			1,4 1,4	-0,06* -0,04*	1,6 1,6	+0,23* +0,14*
± 0 ± 0	4,1 4,1	-0,1 -0,1	1,1 1,0	+0,1* ± 0	1,6 1,6	-0,1 +0,1
-0,16 -0,16 -0,23 -0,57*	5,2 5,2 5,1 5,2	-0,06 -0,18 -0,18 -0,65*	1,2 1,1 1,2 1,1	-0,28* -0,13* -0,03 +0,2*	2,1 2,1 2,1 2,1	+0,4* +0,3 +0,03 -0,46*

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12.1 fortsättning

Studie, år Referens	Läkemedel	n	Duration, år	Kolesterol vid start, mmol/l
VA C S, 1999 [28]	Hydoklortiazid	78	1,0	
	Atenolol	84		
	Kaptopril	74		
	Clonidin	81		
	Diltiazem	95		
	Prazosin	66		
	Placebo	41		
NICS-EH, 1999 [3]	Triklormethiazid	204	5,0	5,5
	Nicardipin	210		5,3
Reneland, 2000 [38]	Atenolol	26	48 v	
	Trandolapril	27		
ALPINE, 2003 [31]	Hydroklortiazid + atenolol	196	1,0	5,8
	Candesartan + felodipin	196		5,9

* = $p < 0,05$

Δ	LDL-kolesterol vid start, mmol/l	Δ	HDL-kolesterol vid start, mmol/l	Δ	Triglycerider vid start, mmol/l	Δ
+0,04		+0,08		-0,03		+0,12
+0,03		-0,01		-0,07		+0,16
+0,10		-0,12		-0,02		+0,20
+0,04		+0,08		-0,08		+0,03
+0,03		+0,05		-0,02		+0,06
-0,10		+0,04		-0,06		-0,13
-0,10		-0,05		+0,04		-0,20
-0,07			1,3	+0,14		
-0,08			1,3	+0,06		
	3,4	+0,19	1,3	-0,20	1,4	+0,37
	4,0	-0,23	1,3	+0,03	1,5	-0,19
+0,04	3,7	-0,06	1,4	-0,07*	1,5	+0,44*
-0,14	3,8	-0,14	1,4	-0,02	1,6	+0,05

Tabell 12.2 Effekter på apolipoproteiner.

Studie, år Referens	Läkemedel	n	Duration, år
Saku, 1995 [41]	Lisinopril	24	1,0
	Bisoprolol	28	
Johnston, 1995 [23]	Celiprolol	85	0,9
	Metoprolol	86	
Hakamäki, 1997 [17]	Spirapril	19	1,0
	Atenolol	18	
VA C S, 1999 [28]	Hydroklortiazid	78	1,0
	Atenolol	84	
	Kaptopril	74	
	Clonidin	81	
	Diltiazem	95	
	Prazosin	66	
	Placebo	41	
ALPINE, 2003 [31]	Hydroklortiazid + atenolol	196	1,0
	Candesartan + felodipin	196	

* = $p < 0,05$

Apo A-1 vid start, g/l	Δ	Apo B vid start, g/l	Δ	Apo B/ Apo A-1 vid start	Δ
145	-8,4	103	+2,1		
138	-8,9	103	+4,2		
147	+4,4	132	-3,2	0,9	-0,04
142	+3,0	127	+9,8*	0,9	+0,06*
127	-3,8	107	-0,9		
134	-7,5	101	+1,1		
	-1,9		+1,3		
	+0,1		+2,4		
	+2,4		+0,7		
	-8,3		+3,8		
	+2,0		+0,2		
	+2,2		-1,6		
	+3,4		+1,4		
139	+3,9	96	+14,9*	0,71	+0,08*
135	+8,1	102	+5,0	0,77	-0,02

Tabell 12.3 Effekter på glukos och insulin.

Studie, år Referens	Läkemedel	n	Duration, år
Rosei, 1995 [39]	Verapamil Klortalidon	707 707	2,0
Åberg, 1995 [8]	Enalapril Atenolol	220 218	1,0
Middeke, 1997 [34]	Kaptopril + hydroklortiazid Sotalol + hydroklortiazid	21 19	1,0
Thulin, 1999 [44]	Diltiazem Atenolol	127 129	1,0
VA C S, 1999 [28]	Hydroklotiazid Atenolol Kaptopril Clonidin Diltiazem Prazosin Placebo	78 84 74 81 95 66 41	1,0
SHEP, 1998 [42]	Klortalidon Placebo	1 231 1 181	3,0
NICS-EH, 1999 [3]	Triklormethiazid Nicardipin	204 210	5,0
Reneland, 2000 [38]	Atenolol Trandolapril	26 27	0,9
ALLHAT, 2002 [6]	Klortalidon Amlodipine Lisinopril	2 606 1 567 1 464	4,0
ALPINE, 2003 [31]	Hydroklortiazid + atenolol Candesartan + felodipine	196 196	1,0

* = $p < 0,05$

fB-glukos vid start, mmol/l	Δ	2 tim- glukos vid start, mmol/l	Δ	2 tim- insulin vid start, mU/l	Δ
5,4	-0,07				
5,4	+0,10				
4,7	-0,03	5,3	-0,08	45,1	-1
4,7	+0,10*	5,4	+0,55*	46,4	+8*
5,2	-0,03				
5,1	+0,4*				
5,0	+0,1				
5,0	+0,2*				
	+0,45				
	+0,03				
	±0				
	+0,46				
	+0,27				
	-0,07				
	-0,25				
5,6	+0,47*				
5,6	+0,29*				
5,4	+0,41				
5,6	+0,15				
5,7	-0,04			M/I: Insulin sensitivity index	-28%*
5,5	+0,21				-2%
5,2	+0,63*				
5,2	+0,55				
5,2	+0,41				
5,3	+0,13	5,6	+0,73*	55	+26*
5,2	-0,06	5,6	-0,36	58	-6

Tabell 12.4 Nyinsjuknande i diabetes mellitus i kontrollerade behandlingsstudier av hypertoni.

Studie, år Referens	Läkemedel	Antal utan diabetes vid start	Uppföljning, år
HAPPY, 1987 [48]	Bendroflutiazid eller hydroklortiazid Atenolol eller metoprolol	3 272 3 297	3,8
SHEP, 1998 [42]	Placebo Klortalidon		3,0
CAPP, 1999 [19]	Kaptopril Hydroklortiazid/ atenolol	5 183 5 230	6,1
STOP2, 2000 [29]	ACEi CCB Beta-blockerare	1 970 1 965 1 960	5,0
NORDIL, 2000 [18]	Diltiazem Hydroklortiazid eller atenolol	5 069 5 095	4,5
INSIGHT, 2000 [11]	Nifedipin Hydroklortiazid + amilorid	2 508 2 511	3,5
HOPE, 2000 [49]	Ramipril Placebo	2 837 2 883	4,5
LIFE, 2002 [30]	Losartan Atenolol	4 019 3 979	4,8
ALLHAT, 2002 [6]	Klorthalidon	5 842 5 725 9 727	4,9

Definition av diabetes mellitus²	Nyinsjuk- nande i diabetes, %	Absolut skillnad i diabetes- incidens, %	NNT/NNH¹ (1 års behandling)	p-värde
	2,3 2,6	−0,3	–	NS
fB-Glukos ≥7,8 mmol/l eller diabetesmedicine- ring eller händelse- rapport ²	7,5 8,6	−1,1	270	NS
fB-Glukos x 2 >6,7 mmol/l eller patol OGTT	6,5 7,3	−0,8	762	<0,05
fB-Glukos x 2 >6,7 mmol/l			–	NS
	4,3 4,9	−0,6	750	0,14
B-Glukos >11,0 mmol/l eller diabetesmedicine- ring	5,4 7,0	−1,6	219	<0,05
	3,6 5,4	−1,8	250	<0,001
fB-Glukos x 2 >6,7 mmol/l eller händelserapport ²	6,0 8,0	−2,0	240	<0,001
fB-Glukos >6,1 mmol/l	11,6 9,8 8,1	−3,5 −1,8	140 272	<0,05

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 12.4 fortsättning

Studie, år Referens	Läkemedel	Antal utan diabetes vid start	Uppföljning, år
ALPINE, 2003 [31]	Candesartan Hydroklortiazid	196 196	1,0
SCOPE, 2003 [32]	Candesartan Hydrokortiazid/ placebo	2 477 2 460	3,7
VALUE, 2004 [24]	Valsartan Amlodipin	7 649 7 596	4,2

¹ NNT = Numbers Needed to Treat, NNH = Numbers Needed to Harm. I detta fall avses det antal patienter som måste behandlas med alternativet till referensläkemedlet i respektive studie för att undvika 1 fall av nyinsjuknande i diabetes mellitus.

² Med händelserapport avses att diagnosen diabetes mellitus ställdes av klinisk provare eller annan läkare och rapporterades som händelse i studien.

³ Vid studiens slut.

Definition av diabetes mellitus²	Nyinsjuknande i diabetes, %	Absolut skillnad i diabetesincidens, %	NNT/NNH¹ (1 års behandling)	p-värde
fB-Glukos >6,1 mmol/l eller diabetesmedicinering eller händelse-rapport ²	0,5 4,1	-3,6	28	<0,05
Händelse-rapport ²	4,3 5,3	-1,0	370	0,09
Pos AE-rapport ¹ eller fB-Glukos >7,8 mmol/l ³	13,1 16,4	-3,3	111	<0,0001

Referenser

1. SBU-rapport nr 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm; 1994.
2. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
3. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999; 34:1129-33.
4. World Health Organization (WHO). Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva; 1999.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
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.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
8. Aberg H, Morlin C, Lithell H. Different long-term metabolic effects of enalapril and atenolol in patients with mild hypertension. *EGTA Group. J Hum Hypertens* 1995;9:149-53.
9. Alaupovic P. Apolipoprotein composition as the basis for classifying plasma lipoproteins. Characterization of ApoA- and ApoB-containing lipoprotein families. *Prog Lipid Res* 1991;30:105-38.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
11. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
12. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
13. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Mugellini A, Lusardi P. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:534-9.

14. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
15. Fruchart JC, Duriez P. HDL and triglyceride as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:605-16.
16. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
17. Hakamaki T, Lehtonen A. Metabolic effects of spirapril and atenolol: results from a randomized, long-term study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:227-30.
18. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. 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.
19. 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 (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
20. Haynes WG. Triglyceride-rich lipoproteins and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:153-5.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
22. Jennings GL, Sudhir K, Laufer E, Korner P, Reid C. Assessment of effects of two anti-hypertensive regimens on overall cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 1995;9:181-6.
23. Johnston GD, Vyssoulis G, Feely J, Holden RD, Radley DR. Effect of celiprolol and metoprolol on lipids, fibrinogen and airways function in hyperlipidaemic hypertensives: a randomised double-blind long-term parallel group trial. *J Hum Hypertens* 1995;9:123-9.
24. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
25. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002;8:S635-53; quiz S54-7.
26. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137 Suppl:S65-73.

27. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709-16.
28. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999;159:551-8.
29. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-5.
30. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof 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.
31. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Anti-hypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21: 1563-74.
32. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
33. Lithell H, Vessby B. Att förebygga hjärt-kärlsjukdom. Läroboken Uppsala. Reklam & Katalogtryck; 1987.
34. Middeke M, Richter WO, Schwandt P, Holzgreve H. The effects of antihypertensive combination therapy on lipid and glucose metabolism: hydrochlorothiazide plus sotalol vs. hydrochlorothiazide plus captopril. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:231-4.
35. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med* 2003;163:33-40.
36. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
37. Rapp RJ. Hypertriglyceridemia: a review beyond low-density lipoprotein. *Cardiol Rev* 2002;10:163-72.
38. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000;14:175-80.
39. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators. *J Hypertens* 1997;15:1337-44.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention

- of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
41. Saku K, Liu K, Takeda Y, Jimi S, Arakawa K. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Ther* 1995;17:1136-46.
 42. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
 43. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.
 44. Thulin T, Lehtonen A, Dahlof C, Nilsson-Ehle P, Engqvist L, Lagerstedt C, Berglund E. Long-term effects of diltiazem and atenolol on blood glucose, serum lipids, and serum urate in hypertensive patients. Swedish-Finnish Study Group. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:28-33.
 45. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:241-9.
 46. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
 47. Waters DD. Are we aggressive enough in lowering cholesterol? *Am J Cardiol* 2001;88:10F-5F.
 48. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
 49. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

13. Effekter på njurarna av mild till måttlig blodtrycksförhöjning hos personer med primär hypertoni

Slutsatser

1. Primär hypertoni av mild till måttlig svårighetsgrad kan påverka njurarna och leda till uppkomst av äggvita i urinen och sänkt njurfunktion (Evidensstyrka 1).
2. Individer med primär hypertoni av mild till måttlig svårighetsgrad och samtidig njurpåverkan har en ökad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom (Evidensstyrka 1).
3. Effektiv blodtryckssänkande behandling av mild till måttlig primär hypertoni motverkar utvecklingen av kliniskt relevant försämring av njurfunktionen (Evidensstyrka 1).
4. Det är inte visat någon skillnad mellan olika blodtryckssänkande läkemedelsgrupper avseende långtidseffekter på njurfunktionen för patienter med mild till måttlig primär hypertoni utan samtidig annan komplicerande njursjukdom (Evidensstyrka 1).
5. Mikroalbuminuri är en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom vid primär hypertoni, men bestämning av mikroalbuminuri har inte någon etablerad roll i det kliniska omhändertagandet av individer med primär hypertoni.

Bakgrund

De flesta medicinska njursjukdomar har högt blodtryck som ett centralt symtom och fynd [34]. Denna typ av hypertoni utvecklas sekundärt till sjukdomens engagemang av njurarna, men kan därefter förvärra njurskadan om den inte behandlas effektivt.

Blodtrycksstegring pga njursjukdom kallas *sekundär renal hypertoni*. Denna orsak till ett för högt blodtryck omfattar emellertid en mycket liten andel, cirka 5 procent, av all hypertoni i befolkningen och kommer inte att närmare beröras här [7]. Inte heller kommer blodtrycksstegring och den speciella form av njurengagemang som uppkommer i samband med diabetes mellitus, så kallad diabetesnefropati, att diskuteras i detta kapitel.

Hos den övervägande delen av personer med högt blodtryck kan vi inte identifiera någon bakomliggande sjukdomsorsak. Denna typ av blodtrycksförhöjning kallas *primär hypertoni*, (tidigare essentiell hypertoni) och utgör mer än 90 procent av all hypertoni i befolkningen [7]. Under utvecklingen och det tidiga förloppet av primär hypertoni kan man kliniskt inte upptäcka något engagemang av eller skada på njurarna. Ett okontrollerat högt blodtryck leder dock till slut till njurskada, och kan t o m helt slå ut njurfunktionen [38]. En sådan olycklig utveckling hos patienter med högt blodtryck kunde man se innan effektiva blodtryckssänkande läkemedel introducerades på 1950-talet. Efter introduktionen av tiaziddiuretika, och därefter andra typer av blodtryckssänkande läkemedel, är ovanstående typ av patienter mycket ovanliga [44].

När det gäller behandling av högt blodtryck och dess påverkan på njurarna är två frågeställningar centrala för den kliniskt verksamme läkaren:

- Är skada på njurarna till följd av ett primärt milt eller måttligt förhöjt blodtryck ett kliniskt problem idag?
- Spelar det någon roll ur njurarnas aspekt hur vi behandlar individer med mild och måttlig primär hypertoni?

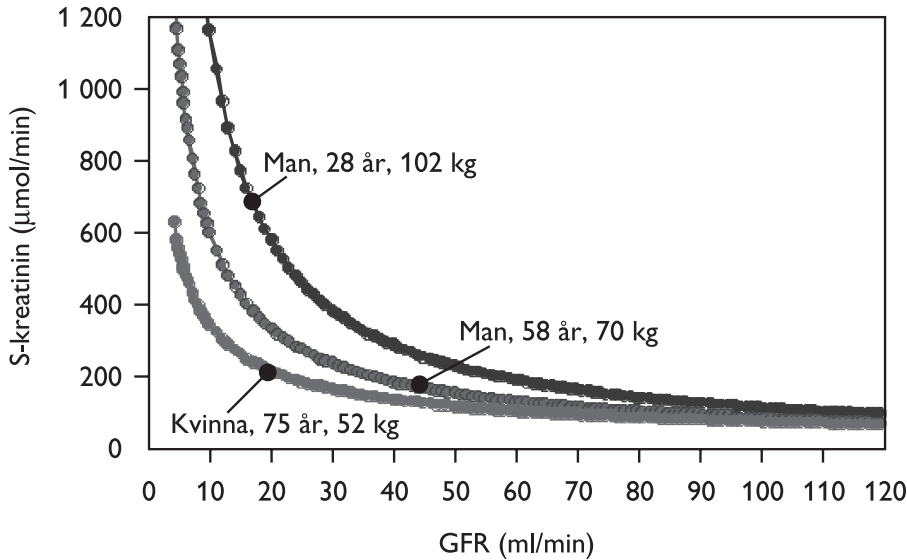
Slutsatser avseende dessa frågeställningar baseras på en systematisk sökning i litteraturen som närmare beskrivs i Kapitel 4. Innan svaren på ovanstående två frågor diskuteras måste det klargöras hur man kliniskt definierar tecken på njurskada till följd av ett för högt blodtryck.

Kliniska tecken till njurskada

Njurarna har en lång rad olika funktioner. I klinisk rutin är den viktigaste funktionsvariabeln den så kallade *glomerulära filtrationen* (GFR = "glomerular filtration rate"). GFR anger den totala volym plasmavatten som per tidsenhet filtreras i njurarna och anges vanligen i enheten ml/min. Ju högre GFR, ju bättre är njurfunktionen. Normalvärdet för en 20–30 årig frisk individ är $80\text{--}125\text{ ml/min} \times 1,73\text{ m}^2$ kroppsyta ("Body Surface Area" = BSA), och sjunker långsamt med normalt åldrande med cirka 1 ml/min per år [8]. GFR kan mätas noggrant med särskilda metoder, så kallade clearance-metoder. Dessa metoder lämpar sig emellertid inte för studier med många patienter och långa uppföljningstider, eftersom de tar tid och är relativt resurskrävande. I stora studier, som t ex studier av effekterna av blodtrycksbehandling, tvingas man i stället använda sig av indirekta och mindre exakta mätmetoder. Den mest använda indirekta mätmetoden, vilken dessutom är lätt att utföra, är bestämning av serumkoncentration av ämnet kreatinin. Det är ett ämne som bildas vid omsättningen av våra muskler och som kontinuerligt och till nästan 100 procent utsöndras från kroppen via njurarnas glomerulära filtration. Ju sämre njurfunktion, desto mindre mängd blod renas per tidsenhet, vilket leder till högre serumkoncentration av kreatinin. Sambandet mellan serumkoncentrationen av kreatinin och njurfunktionen, dvs GFR, är dock inte linjärt och illustreras i Figur 13.1.

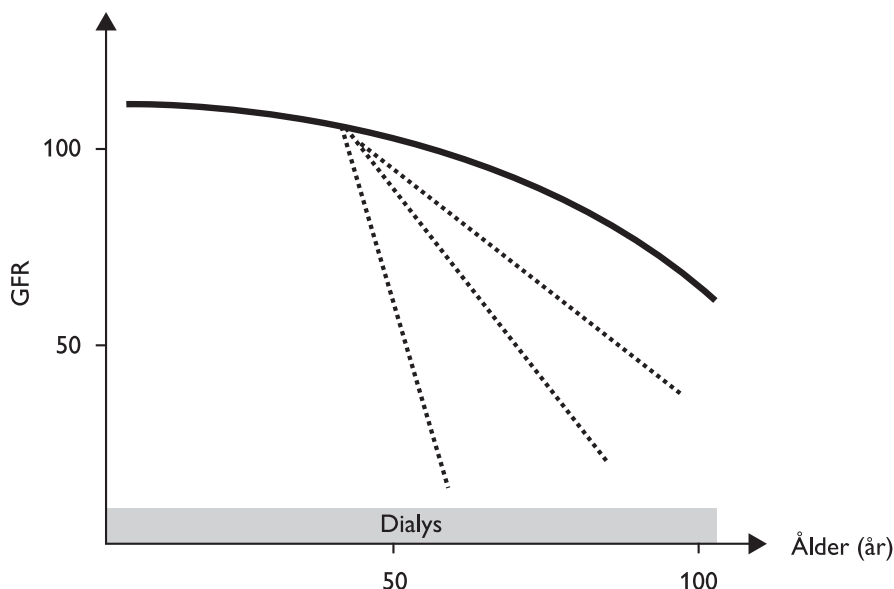
Av Figur 13.1 framgår att serumkoncentrationen av kreatinin inte är ett exakt mått på njurfunktionen, då variationen mellan olika personer är stor (interindividuell variabilitet som huvudsakligen beror på muskelmassans storlek) och sambandet mellan GFR och kreatinin är kurvlinjärt [48]. Ett bättre mått på njurfunktionen erhålls om GFR uppskattas med hjälp av serumkreatinin tillsammans med uppgifter om kön, ålder och kroppsvikt. Den idag mest använda formeln för detta ändamål togs fram av Cockcroft och Gault 1976 [16].

Inverkan av muskelmassan på sambandet mellan GFR och s-kreatinin



Figur 13.1 Sambandet mellan serumkoncentration av kreatinin och njurfunktion, mätt som glomerulär filtration (GFR) hos tre olika människotyper (från A Alvestrand, personlig kommunikation). Den övre linjen visar sambandet hos individer med stor muskelmassa, den undre hos de med liten muskelmassa och den mittersta hos de med en muskelmassa däremellan.

Njurarna har en stor reservkapacitet och individer med sjunkande njurfunktion uppvisar i de allra flesta fall inga symtom på detta under en stor del av förloppet. Först då njurfunktionen sjunkit till under cirka 20 procent av det normala (motsvarar cirka 20–25 ml/min $\times$ 1,73 m² BSA) kan allmänna trötthetssymtom komma smygande. Som ett grovt riktvärde kan gälla att serumkreatinin då vanligen är över 200 μ mol/l hos de flesta patienter. Behov av dialys uppkommer som regel inte förrän mindre än 10 ml blod renas per minut (= GFR), vilket motsvarar cirka 5–8 procent av normal njurfunktion. Detta tillstånd kallas i engelskspråkig litteratur för "End-Stage Renal Disease" (= ESRD). När den kliniska betydelsen av olika blodtrycksbehandlingar ska värderas och jämföras med varandra är det väsentligt att komma ihåg att utvecklingen av



Figur 13.2 Njurfunktionen avtar normalt med åldern (helfylld linje). Om njurarna skadas av en sjukdomsprocess eller av annan orsak kan njurfunktionen avta med olika så kallade *progresstakt*, vilket exemplifieras med de tre prickade linjerna.

kronisk njursvikt (njurinsufficiens) ofta är ett långdraget och symtomfritt förlopp. Figur 13.2 illustrerar tre olika tidsförlopp av utvecklingen av kronisk njursvikt (njurinsufficiens), jämfört med vad som sker vid ett normalt åldrande.

Då olika behandlingars effekt på njurfunktionen ska studeras används två huvudvariabler. Den säkraste och mest robusta variabeln är inciden-sen av ESRD, dvs antalet individer som under behandlingstiden utveck-lar så grav njursvikt att de behöver dialys eller transplantation. Eftersom detta är ett slutstadium och vanligen sker sent, efter ett mångårigt för-lopp, väljer man ofta att studera en annan variabel, förlust av njurfunk-tion, som ett kontinuerligt effektmått. För detta ändamål används i stora studier av praktiska skäl förändringen i serumkreatinin. Som framgår av ovanstående är detta en metod med stor osäkerhet när resultaten ska

översättas i klinisk betydelse. I mindre studier kan man studera GFR med noggranna mätmetoder.

Ett annat tecken till njurskada hos individer med högt blodtryck är uppträdande av äggvita i urinen, benämnt *proteinuri*. Eftersom äggviteämnet albumin är det protein som dominerar, mäter man framför allt dess läckage i njurarna och beteckningen blir därför *albuminuri*. I klinisk vardag upptäcker man proteinuri med så kallade ”dip-stick”-tester (urinsticka). Det är semikvantitativa metoder som reagerar om det finns albumin i urinen. På grundval av hur stor mängd albumin som utsöndras i njurarna delar man in albuminuri i så kallad *makroalbuminuri* och *mikroalbuminuri*. *Makroalbuminuri* innebär att vanliga urinstickor ger positivt utslag på förekomst av albumin i urinen. Dessa tests nedre känslighetsgräns infaller vid en koncentration av albumin på 200–300 mg/l. I vardagligt tal brukar man säga att individen har proteinuri om urinstickeprovet är positivt, men egentligen innebär det att individen har albumin i urinen över denna givna koncentration. Definitionen av makroalbuminuri är därmed tydlig och klar, och metoden att upptäcka den är enkel då endast koncentrationen av albumin i ett enstaka urinprov behöver påvisas med en enkel semikvantitativ metod. *Mikroalbuminuri* innebär att njurarna utsöndrar en viss mängd albumin per dygn, men inte så mycket att vanliga urinstickor kan upptäcka dess förekomst. Denna definition kan även den tyckas enkel vid första påseendet. Emellertid finns idag olika definitioner, antingen baserade på vilken mängd albumin som utsöndras per tidsperiod (per 24 timmar eller under natten) eller på urinkoncentrationen av albumin i ett enstaka urinprov [40]. På senare tid används alltmer en definition där man räknar ut kvoten mellan urinkoncentrationen av albumin och kreatinin i ett enstaka urinprov. Detta förkortas i anglosaxisk litteratur som ACR = ”Albumin Creatinine Ratio” [24,55]. Olika studier har använt olika numeriska värden på ACR, eller för andra bestämningsmetoder, som gränsvärden för mikroalbuminuri när denna variabel studerats i epidemiologiska sammanhang eller i kliniska provningar. Utsöndringen av albumin i urinen varierar mycket från dag till dag [35,36]. Detta innebär att standardisering av mätmetodik och upprepad provtagning är helt nödvändigt för att få säkra bestämmningar hos en enskild individ [24,32,55]. Idag saknas såväl en klar och koncis definition av mikroalbuminuri som en stan-

dardiserad metod att mäta det. Bestämning av denna variabel är därför ännu inte användbar för kliniskt bruk vid omhändertagande av primär hypertoni.

Till skillnad från förhållandet vid njurengagemang vid diabetes mellitus ser man dessutom ingen tydlig koppling mellan utveckling av albuminuri och senare förlust av njurfunktion (sjunkande GFR) hos personer med primär hypertoni.

Patienter med primär hypertoni som har proteinuri och/eller nedsatt njurfunktion, vanligen upptäckt i form av ett förhöjt serumkreatinin, och hos vilka man inte kan påvisa någon annan specifik bakomliggande njursjukdom, sägs ha utvecklat en *hypertensiv njurskada*.

Hypertensiv njurskada som kardiovaskulär riskfaktor

Patienter med för högt blodtryck och samtidigt ett eller flera symtom eller fynd som visar att hjärtat, hjärnan, eller den perifera arteriella cirkulationen har utsatts för skada av det höga blodtrycket, dvs patienter med hypertensiv organskada, har en klart förhöjd risk att drabbas av framtida nya komplikationer från hjärt-kärlsystemet. Detta gäller för personer med ett obehandlat högt blodtryck, men också för dem som får aktiv behandling för sin hypertoni [3]. Det innebär att även om blodtrycket normaliseras av den blodtryckssänkande behandlingen så kvarstår en klart ökad risk att drabbas av akut hjärtinfarkt eller slaganfall hos denna kategori av hypertonipatienter jämfört med dem som vid behandlingsstart saknar tecken på hypertensiv organskada.

Även hypertensiv njurskada, manifesterad som njurfunktionsnedsättning eller proteinuri, är en viktig riskfaktor för framtida hjärt-kärlsjukdom.

Nedsatt njurfunktion och hjärt-kärlsjukdom

I de stora behandlingsstudier av hypertoni där njurfunktionen värderats med hjälp av serumkoncentrationen av kreatinin har man funnit att nedsatt njurfunktion är en viktig markör (riskfaktor) för framtida

hjärt-kärlkomplikationer. Den första studie som dokumenterade detta var HDFP [49]. Fyndet från HDFP har bekräftats i HOT [45]. Båda studierna visade att patienter med mild till måttlig hypertoni och med moderat grad av njurfunktionsnedsättning (godtyckligt definierat som serumkreatinin mer än 150 $\mu\text{mol/l}$ respektive 133 $\mu\text{mol/l}$) hade 2–3 gånger ökad risk att insjukna i någon hjärt-kärlkomplikation eller att dö i hjärt-kärlsjukdom. HOT visade att denna risk var graderad, vilket innebar att patienter med ett normalt serumkreatinin hade en lägre risk än de med ett lätt förhöjt serumkreatinin och att de med högst serumkreatinin (dvs med en mer uttalad njurskada) också hade den högsta kardiovaskulära risken [45]. Även hos äldre patienter som behandlas pga isolerad systolisk hypertoni är en måttligt nedsatt njurfunktion förenad med en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och död, vilket visats i såväl SHEP [37] som i Syst-Eur [19]. Båda studierna visade, liksom HOT, att sambandet mellan nedsatt njurfunktion och kardiovaskulär risk är graderad hos äldre patienter med högst risk hos de med störst påverkan på njurfunktionen.

Proteinuri och hjärt-kärlsjukdom

Det är ytterst sällsynt att utsöndringen av protein från njurarna är mer än 1 gram per dygn hos patienter med hypertensiv njurpåverkan. I de fall proteinläckaget är större måste man misstänka att det även pågår någon annan sjukdomsprocess i njurarna.

Vid mild till måttlig hypertoni förekommer proteinuri (makroalbuminuri) hos 5–10 procent av patienterna, medan det ses hos endast 0–4 procent av individer med normalt blodtryck [49]. Tvärsnittsundersökningar visar att prevalensen proteinuri är korrelerad till blodtrycksnivån [3]. Även om prospektiva långtidsuppföljningar saknas av naturalförloppet vid primär hypertoni, med undantag av Pereras klassiska rapport från 1955, är det sannolikt att förhöjt blodtryck under längre tid och/eller på en högre nivå ökar förekomsten av proteinuri som tecken på hypertensiv njurskada. Undersökningar avseende mikroalbuminuri har visat att sådan kan upptäckas hos 25–55 procent av patienterna med primär hypertoni [31]. Graden av mikroalbuminuri korrelerar direkt till blodtrycksnivån.

Patienter med proteinuri i form av makroalbuminuri bär också på en ökad risk att drabbas av framtida hjärt–kärlkomplikationer, i likhet med patienter med annan typ av organengagemang. Det gäller vid såväl obehandlad [2,10,28] som behandlad hypertoni [15,46,56]. Den kardiovaskulära risken är 2–3 gånger större än den är hos dem som inte har proteinuri, och den är oberoende av andra kardiovaskulära riskfaktorer.

Även mikroalbuminuri är förenat med en ökad risk för hjärt–kärlsjukdom. Det gäller för patienter med diabetes mellitus, för individer med primär hypertoni och i den allmänna populationen [6,9,11,12,17,22,23,25–27,29,31,41,42,58]. Studierna av den prognostiska betydelsen av mikroalbuminuri i rena hypertonipopulationer är emellertid relativt få och har stora metodologiska olikheter när det gäller storlek, definition av mikroalbuminuri, mätmetoder, rapportering av blodtrycksnivåer, tidssamband etc [6,9,11,23,26,27,29,31,52,58]. Förekomst av mikroalbuminuri hos en individ med primär hypertoni kan idag betraktas som en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom, men på basen av ovanstående oklarheter har bestämning av mikroalbuminuri ännu så länge inte någon plats i det kliniska omhändertagandet av individer med primär hypertoni [20,55].

Primär hypertoni och progress av njurskada

Vid malign hypertoni och hos patienter med sekundär hypertoni till följd av njursjukdom skadas njurarna av det höga blodtrycket och njurfunktionen påverkas negativt. Hypertoni leder vid dessa tillstånd till en progredierande njurskada med en successivt alltmer betydelsefull förlust av njurfunktionen. Detta kan till slut leda till så uttalad njursvikt att behov av dialys eller njurtransplantation uppkommer (ESRD). Analyser av tvärsnittsdata från register av ESRD i både USA och Europa har tolkats så att även primär hypertoni skulle vara en viktig bakomliggande orsak till ESRD. Enligt dessa uppskattningar skulle 10–30 procent av all ESRD idag orsakas av primär hypertoni [1,4,14]. Dessa registerstudier har emellertid stora metodologiska felkällor [21,53,59]. Bland annat är diagnosen ”hypertensiv njurskada” i dessa register nästan alltid en uteslutningsdiagnos, där noggrannare utredning inte sällan visar att den är felaktigt ställd [21,53,59]. Uppgifterna att primär hypertoni skulle

orsaka 10 procent upp till 30 procent av all ESRD idag måste därför anses vara en felaktig överskattning av de faktiska förhållandena.

Både epidemiologiska observationsstudier [30,39,43] och interventionsstudier [49,54] har visat ett statistiskt samband mellan blodtrycksnivå vid start av observationsperioden och försämrad njurfunktion, uppskattad med hjälp av bestämning av koncentrationen av serumkreatinin, under studietiden. Dessa statistiska sambands kliniska signifikans är dock obetydliga då den kvarstående njurfunktionen hos individer som har stått på blodtryckssänkande behandling pga primär hypertoni under lång tid fortfarande är tillräckligt hög för att inte ge några som helst symtom eller skäl till behandling i sig. Detta visades tydligt i en 20 år lång uppföljning av knappt 700 medelålders män med måttlig (primär) hypertoni som huvudsakligen behandlades med konventionell antihypertensiv behandling (dvs terapi baserad på beta-blockerare och tiaziddiuretika). Under den långa observationstiden inträffade inga fall av ESRD [50]. Ingen patient utvecklade heller under denna tid någon kliniskt betydelsefull försämring i sin njurfunktion, här definierat som ett serumkreatinin över 200 $\mu\text{mol/l}$. Att progredierande njurfunktionsnedsättning inte är något väsentligt problem vid behandlad (primär) hypertoni stöds av erfarenheterna från andra studier som följt behandlade hypertonipopulationer under flera år [33,51], och av de stora kontrollerade behandlingsstudier av hypertoni som har följt och rapporterat förändring i njurfunktion eller incidens av ESRD [5,19,37,45,47,56].

I den äldre patientkategorin var incidensen avancerad njurinsufficiens mycket låg i EWPHE, SHEP och Syst-Eur [18,37,47,56]. I EWPHE observerade man att serumkreatinin steg något i såväl den aktivt behandlade gruppen som i kontrollgruppen med placebo, med ett något större antal patienter som nådde över 180 $\mu\text{mol/l}$ i den aktivt behandlade gruppen. Bara 10 fall av svårare grad av njurinsufficiens (död i ESRD eller dubblering av serumkreatinin) inträffade bland 840 patienter under fem år, varav 8 i den aktivt behandlade gruppen och 2 i placebogruppen [18].

Ingen av de äldre patienter som inkluderades i SHEP (isolerad systolisk hypertoni) hade ett serumkreatinin över 212 $\mu\text{mol/l}$ vid start av

randomiserad behandling. Efter 4,5 års uppföljning hade 0,4 procent i placebogruppen och 0,2 procent i den aktiva behandlingsgruppen (tiazidbaserad terapi) ett serumkreatinin över 265 $\mu\text{mol/l}$ [37]. Detta motsvarar 2 respektive 1 fall av måttlig njurinsufficiens hos 500 behandlade patienter under 4,5 års uppföljning. I medeltal steg serumkreatinin från 93 till 96 $\mu\text{mol/l}$ under studien, vilket är en marginell förändring inom normala nivåer [47]. Det föreligger inte uppgifter om någon patient utvecklade ESRD.

Även i Syst-Eur (isolerad systolisk hypertoni) var njurpåverkan ovanlig. Liksom i SHEP exkluderades de patienter som hade mild till moderat njurinsufficiens från deltagande i Syst-Eur, med en övre exklusionsgräns för serumkreatinin på 177 $\mu\text{mol/l}$ (= 2,0 mg/dL). GFR (beräknat utifrån serumkreatininvärde) var 60 ml/min $\times$ 1,73 m² BSA vid studiens start. Under en uppföljningstid av i medeltal två år inträffade inget fall av ESRD i den aktivt behandlade gruppen och ingen patient utvecklade kreatinintegring över 353 $\mu\text{mol/l}$ (= 4,0 mg/dL). Hos den kohort patienter som följdes i fem år sjönk GFR (beräknat från serumkreatinin) med 1,2 ml/min $\times$ 1,73 m² BSA per år, vilket är den normala åldersförlusten hos äldre individer (se Figur 13.2).

I ALLHAT följdes under fem år drygt 33 000 hypertonipatienter och alla dessa hade, utöver högt blodtryck, ytterligare minst en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom [5]. Mer än hälften av patienterna var äldre än 65 år vid start (medelålder 67 år). ESRD drabbade 448 patienter, vilket kan jämföras med att 8 887 insjuknade i hjärt-kärlsjukdom. Omräknat och uttryckt på annat sätt innebär det att av 100 behandlade högriskpatienter med hypertoni i pensionsåldern kommer 3 att tvingas starta dialys eller bli njurtransplanterade under en tioårsperiod, vilket är en tjugonedel av risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Njurfunktionen, beräknad från serumkreatininnivån, sjönk från ett medelvärde på 78 till cirka 70 ml/min per 1,73 m² BSA. Detta är näst intill normal njurfunktion i denna åldersgrupp och innebär en stor marginal till den grad av njursvikt som ger kliniska symtom.

I HOT rapporterades effekterna på serumkreatinin under i genomsnitt 3,8 års behandling hos 15 601 hypertoniker, vilka randomiserades till

att behandlas till en av tre olika nivåer av diastoliskt blodtryck. Oavsett vilket blodtrycksmål patienterna randomiserats till förändrades inte serumkreatinin under behandlingstiden i någon av de tre målgrupperna. Hos alla patienter sammantaget steg kreatinivärdet över 177 $\mu\text{mol/l}$ (= 2,0 mg/dL) hos endast 0,4 procent av dem som vid studiestart hade ett serumkreatinin lägre än 132 $\mu\text{mol/l}$ (= 1,5 mg/dL). Inget fall av ESRD har rapporterats [45]. Lika låg incidens av kreatininstegring till över 200 $\mu\text{mol/l}$ observerades i vardera behandlingsgruppen i INSIGHT, i vilken patienter med en medelålder av 65 år med hypertoni och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor randomiserades till antingen kalciumantagonist eller diuretika och följdes i 3,5 år [13]. Inte heller i INSIGHT har något fall av ESRD rapporterats.

Resultaten från AASK-studien, i vilken en högriskgrupp för progredierande njurinsufficiens (afro-amerikaner med nefroskleros och redan nedsatt njurfunktion sannolikt orsakad av hypertoni) följdes, ger inte heller något stöd för att blockad av RAAS med ACE-hämmare är bättre än beta-blockerare när det gäller att skydda njurarna hos patienter med primär hypertoni [57].

Avslutande kommentar

Man kan idag på säker grund dra slutsatsen att patienter som behandlas för primär hypertoni av mild till måttlig svårighetsgrad (och som inte samtidigt har diabetes mellitus) inte löper någon ökad risk att utveckla kliniskt relevant försämring av sin njurfunktion. Således är njurskada till följd av mild till måttlig primär hypertoni inte ett kliniskt problem idag under förutsättning att patienten erhåller effektiv blodtryckssänkande behandling.

Frågan huruvida någon grupp av antihypertensiva läkemedel, såsom ACE-hämmare eller ARB, är bättre än andra när det gäller att bevara njurfunktionen (ha en njurskyddande eller renoprotektiv effekt) vid primär mild eller måttlig hypertoni har därmed inte någon praktisk betydelse.

Referenser

1. Svenskt register för aktiv uremivård (srau), 2002. Socialstyrelsen. Medicinsk faktabas. <http://www.sos.se/mars/kva023/kva023.htm>.
2. Society of Actuaries. Build and blood pressure study. Vol 1. Chicago; 1959.
3. Moderately elevated blood pressure. A report from SBU, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med* 1995;238 Suppl 737:1-225.
4. US Renal data system, in USRDS 1997 Annual Data Report.: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Disease; 1997.
5. 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.
6. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80: 164-9.
7. Andersson O, Samuelsson O, Granérus G, Aurell M. Screening for curable hypertension. Handbook of Hypertension. In: F. Böhrer and J. Laragh, editors. The Management of Hypertension: Elsevier Science Publishers B.V.; 1990. p 67-89.
8. Aurell M. *Njurmedicin*. Stockholm: Liber AB; 1997.
9. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:219-23.
10. Bechgaard P. Arterial hypertension. A follow-up study of 1000 hypertonics. *Acta Med Scand* 1946;suppl 172:3-358.
11. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33.
12. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
14. Brunner F, Selwood N. On behalf of the EDTA Registration Committee. Profile of patients with on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992;42 (suppl 38): s4-s15.
15. Bulpitt CJ, Beevers DG, Butler A, Coles EC, Hunt D, Munro-Faure AD, et al. The survival of treated hypertensive patients and their causes of death: a report from the DHSS hypertensive care computing project (DHCCP). *J Hypertens* 1986; 4:93-9.

16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
17. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.
18. de Leeuw PW. Renal function in the elderly: results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991;90:45S-49S.
19. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213-22.
20. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege JL, de Jong PE, Rouleau JL, van Gilst WH. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: A review. *Can J Cardiol* 2002;18:525-35.
21. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207-21.
22. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
23. Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990;10:727-31.
24. Harwell TS, Nelson RG, Little RR, McDowall JM, Helgersson SD, Gohdes D. Testing for microalbuminuria in 2002: Barriers to implementing current guidelines. *Am J Kidney Dis* 2003;42:245-8.
25. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
26. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617-24.
27. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
28. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984;108:1347-52.
29. Kristjansson K, Ljungman S, Bengtsson C, Bjorkelund C, Sigurdsson JA. Microproteinuria and long-term prognosis with respect to renal function and survival in normotensive and hypertensive women – a 24-year follow-up of a representative

- population sample of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:63-70.
30. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-8.
 31. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:956-60.
 32. Lydakis C, Lip GY. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Qjm* 1998;91: 381-91.
 33. Madhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995;345: 749-51.
 34. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21:146-56.
 35. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
 36. Mogensen CE, Viberti GC, Peheim E, Kutter D, Hasslacher C, Hofmann W, et al. Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1642-6.
 37. Pahor M, Shorr RI, Somes GW, Cushman WC, Ferrucci L, Bailey JE, et al. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1998;158:1340-5.
 38. Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33-42.
 39. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA* 1993;269: 488-93.
 40. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-5.
 41. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:3057-61.
 42. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42:466-73.
 43. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990;150:2073-6.
 44. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:684-8.
 45. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in

- hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
46. Samuelsson O. Proteinuria as a prognostic factor during long term hypertensive care. *Drugs* 1988;35 Suppl 5:48-54.
47. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
48. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
49. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blafox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13:180-93.
50. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3084-90.
51. Tomson CR, Petersen K, Heagerty AM. Does treated essential hypertension result in renal impairment? A cohort study. *J Hum Hypertens* 1991;5:189-92.
52. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-6.
53. Valderrabano F, Gomez-Campdera F, Jones EH. Hypertension as cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S60-6.
54. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085-91.
55. Weiner DE, Sarnak MJ. Microalbuminuria: A marker of cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2003;42:596-8.
56. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19:511-9.
57. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and

antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421-31.

58. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular

disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. Lancet 1988;2:530-3.

59. Zucchelli P, Zuccala A. The kidney as a victim of essential hypertension. J Nephrol 1997;10:203-6.

14. Ekonomisk utvärdering av hypertoni behandling

Slutsatser

1. En adekvat behandling av samtliga personer med hypertoni skulle innebära dels att fler än idag behandlas, dels att fler läkemedel per person används, vilket ger större läkemedelskostnader än de nuvarande (Evidensstyrka 2).
2. Beräkningar av kostnadseffektivitet bygger på olika empiriska underlag såsom läkemedelsprövningar, epidemiologiska studier och kostnadsanalyser. Dessutom görs antaganden om bl a läkemedels långsiktiga effekter och livskvalitet vid hjärt-kärlsjukdom. Beräkningarna är därför osäkra.
3. Valet av läkemedel har stor betydelse för läkemedelskostnader och kostnadseffektivitet. Att – där så är möjligt – använda det billigaste av likvärdiga läkemedel skulle sänka läkemedelskostnaderna och öka kostnadseffektiviteten jämfört med dagens förskrivningsmönster (Evidensstyrka 2).
4. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår minskar när risken för hjärt-kärlsjukdom ökar, dvs det är mer kostnadseffektivt att behandla patienter med hög risk (Evidensstyrka 1).
5. Det finns ingen överenskommelse om vad värdet av ett kvalitetsjusterat vunnet levnadsår är och det finns därmed ingen allmänt vedertagen gräns för vilka behandlingar som är kostnadseffektiva. Det finns inte heller någon enighet om hur mycket samhället bör satsa för att vinna ett kvalitetsjusterat levnadsår.

6. Behandling av okomplicerad hypertoni med de billigaste av de likvärdiga läkemedlen är *kostnadsbesparande* i grupperna äldre kvinnor och män (65 år och äldre) samt medelålders män (50 år och äldre) (Evidensstyrka 2).
7. Behandling av högt blodtryck är *kostnadseffektivt* jämfört med många andra insatser i sjukvården. Sådana jämförelser av kostnadseffektivitet mellan olika typer av insatser i olika patientkategorier är emellertid mycket osäkra.
8. Att ytterligare sänka blodtrycket hos individer med måttlig eller hög risk är mer kostnadseffektivt än att sänka blodtrycksgränser för att påbörja behandling och därmed behandla fler patienter med låg risk (Evidensstyrka 2).

Inledning

I kapitlet belyses ekonomiska aspekter av blodtrycksbehandling. Ett inledande avsnitt beskriver förutsättningarna för ekonomiska analyser och de nyckelbegrepp som används. I en andra del redovisas den ekonomiska analys som genomfördes i SBU:s tidigare rapport om Måttligt förhöjt blodtryck från 1994 [3] samt en systematisk översikt av den ekonomiska litteratur om kostnadseffektivitet vid blodtrycksbehandling som tillkommit sedan dess. I en tredje del redovisas beräkningar som gjorts i en modellstudie, baserad på svenska riskdata. Dessa beräkningar inbegriper inte icke-farmakologisk behandling. Ekonomiska analyser av livsstilsförändringar som viktnedgång, rökstopp, fysisk aktivitet finns dock redovisade i andra SBU-rapporter, t ex Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl [4], Metoder för rökavvänjning [6] eller Fetma – problem och åtgärder [7].

Principer för analys av kostnadseffektivitet

Hälso- och sjukvårdens resurser är begränsade, vilket innebär att alla behandlingar med en positiv hälsoeffekt inte kan genomföras. Ekonomiska utvärderingar av olika behandlingar är därför motiverade, och medför att nytta och kostnader för en behandling kan jämföras med

nytta och kostnader för andra behandlingar. Sådana utvärderingar har ett värde vid olika typer av beslutsfattande, såsom när resurser ska fördelas t ex mellan hypertonibehandling och annan behandling och när behandlingsriktlinjer utformas.

Det råder konsensus om att höga blodtryck ska behandlas och en viktig del av den behandlingen är läkemedel, men det kan råda delade meningar om vilket läkemedel som ska användas. Vid mindre förhöjningar av blodtrycket är beslutsproblemet tvådelat: för det första *om* behandling med läkemedel ska sättas in och, om så är fallet, *vilket* läkemedel som ska användas.

Målet med blodtrycksbehandling är att minimera risken för hjärt-kärlsjukdom såsom stroke och hjärtinfarkt. För att förbättra effekterna av behandlingen, dvs ytterligare minska antalet fall av hjärt-kärlsjukdom i en population, kan två strategier följas. Den ena innebär att sänka gränsen för aktiv behandling, vilket betyder att fler personer kommer att behandlas. Den andra strategin innebär att sätta in ytterligare resurser för att åstadkomma en större sänkning av blodtrycket hos personer med hög eller måttlig risk för hjärt-kärlsjuklighet. Dessa två strategier kan givetvis kombineras om resurserna är tillräckliga, men resursbegränsningar kan också tvinga fram en prioritering mellan dem.

Blodtryck och risk är kontinuerliga variabler och vid någon punkt sätts en gräns mellan ”normalt” och ”behandlingskrävande”. Gällande eller diskuterade gränser är meningsfulla att analysera med hälsoekonomiska metoder. Skälen till detta är flera. För det första försämras kostnadseffektiviteten när risken sjunker. För det andra ökar de totala kostnaderna påtagligt när behandlingsgränsen sänks, eftersom blodtrycksnivån i en befolkning är approximativt normalfördelad. För det tredje väger eventuella biverkningar relativt sett tyngre när behandlingsvinsten minskar.

Behandling av personer med höga eller måttliga risker är också relevant att analysera med hälsoekonomiska metoder. Här är givet att läkemedelsbehandling ska ges men alternativen är flera. Ett eller flera läkemedel kan ges i olika kombinationer och dessa är förenade med olika effekter och kostnader. I många fall ger inte *ett* läkemedel tillräcklig

blodtryckskontroll, utan ett andra och i vissa fall ett tredje måste läggas till.

I denna rapport har vi begränsat den ekonomiska analysen till farmakologisk behandling av hypertoni. Icke-farmakologiska behandlingar borde också bli föremål för ekonomisk analys och vissa sådana analyser har tidigare gjorts inom ramen för andra SBU-projekt [4,6,7]. Med undantag för rökning är dock det vetenskapliga underlaget begränsat, vad gäller långtidseffekter i form av förändrad sjuklighet och dödlighet. Det är därför svårt att göra rättvisande jämförelser av farmakologisk och icke-farmakologisk behandling.

För att kunna beräkna kostnadseffektiviteten i blodtrycksbehandling, med olika läkemedel och i olika riskgrupper, samt dessutom kunna jämföra den med behandling av andra sjukdomar, krävs en generell metodik. För det första måste *kostnaderna* för de olika alternativen beräknas på ett likartat sätt. För det andra måste *effekterna av behandling* beräknas på ett likartat sätt. Effektens storlek bestäms i princip av hur svår sjukdom som behandlingen förebygger. Generellt gäller att ju svårare sjukdom som förebyggs, desto större blir effekten av behandlingen. En rättvisande analys måste därför använda ett effektmått som tar hänsyn till sjukdomens konsekvenser, såsom ålder vid sjukdomsdebut, duration, lidande och andra inskränkningar i livskvalitet samt mortalitetsrisk.

Effektmått

Ett vanligt effektmått är *vunna levnadsår* som mäter behandlingseffekten såsom förändring av förväntad livslängd. Om en person utan behandling skulle avlida vid 50 års ålder men genom behandling lever till 70 år är antalet vunna levnadsår 20. Nackdelen med vunna levnadsår som mått är att bara förändringar i mortalitetsrisk fångas.

Ett annat vanligt mått i hälsoekonomiska analyser är *kvalitetsjusterade vunna levnadsår*, ofta förkortade QALY efter engelskans "Quality Adjusted Life Years". QALY bygger på antagandet att tid fri från sjukdom föredras framför tid av sjukdom. Tid fri från sjukdom ges därför kvalitetsvikten 1,0 medan tid i sjukdom ges en vikt mindre än 1,0. Ju svårare

sjukdom, desto lägre vikt. QALY är en produkt av hälsorelaterad livskvalitet och tid, t ex ett år fritt från sjukdom är lika med 1 QALY (vikt $1,0 \times 1$ år). Om en sjukdom skulle ges vikten 0,7 och pågå under ett år så motsvarar det året 0,7 QALY. Nackdelen med QALY-måttet är att det inte råder konsensus om hur kvalitetsvikterna ska beräknas. Det finns ett flertal metoder och jämförelser mellan dem visar att de systematiskt ger olika vikt för ett och samma tillstånd [11,26].

Behandlingsstudier (se Kapitel 10) använder i regel *antalet förebyggda fall* som effektmått och uppföljningstiden är cirka fem år. Det betyder bl a att det saknas ett helt tillförlitligt underlag för att beräkna vunna levnadsår och kvalitetsjusterade vunna levnadsår. Studierna visar att det vid studietidens utgång lever fler i behandlingsgruppen än i placebogruppen, men den skillnaden kommer att utjämnas om uppföljningstiden är tillräckligt lång. Tidpunkten när skillnaden jämnas ut beror bl a på läkemedlens långsiktiga effektivitet och den är inte studerad i kontrollerade försök. Det är därför inte visat hur många levnadsår som vinnas. Den hälsoekonomiska analysen står därmed inför ett dilemma. Det empiriska underlaget är gott för att beräkna kostnad per förebyggt fall men användbarheten av det måttet är mycket begränsad. Mer heltäckande och därmed mer användbara mått såsom vunna levnadsår eller kvalitetsjusterade levnadsår kan å andra sidan inte uteslutande baseras på behandlingsstudier utan kompletterande antaganden är nödvändiga, och därmed byggs en osäkerhet in i analysen.

Kostnader

Kostnadssidan bör utgöras av direkta kostnader minskade med direkta besparingar. Det bör observeras att många studier också inkluderar så kallade indirekta kostnader. Indirekta kostnader är ett mått på de produktionsförluster som orsakas av sjukdom och omvänt – den produktion som vinnas om sjukdom förebyggs. En nackdel med att inkludera indirekta kostnader är att det leder till att rangordningen av interventioner till en del påverkas av arbetsinkomstens storlek. Så kan t ex yrkesverksamma yngre personer med låg risk rankas före pensionerade med högre risk, eftersom besparingen till följd av fall som förebyggs blir större för

de yrkesverksamma. En sådan rangordning står dock inte i överensstämmelse med värdegrunden i svensk hälso- och sjukvårdslagstiftning.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet uttryckt som kostnad per vunnet QALY är ett relativt mått. Så är 100 000 kronor per vunnet QALY mer kostnadseffektivt än 200 000 kronor per vunnet QALY etc. En brist med detta relativa mått är att någon gräns för vad som är "acceptabel" kostnadseffektivitet inte är klarlagd. I en rapport från Socialstyrelsen har en kostnadseffektkvot lägre än 100 000 kronor per QALY betecknats som "låg", 100 000–500 000 som "måttlig", 500 000–1 000 000 som "hög" och över 1 000 000 som "mycket hög" [1]. Det bör också observeras att dessa kvoter är beräknade i ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Teorin bakom kostnadseffektivitetsanalys kan kortfattat beskrivas enligt följande: Det är rimligt att anta att samhällets mål för hälso- och sjukvården är att åstadkomma största möjliga bidrag till folkhälsan utifrån de resurser som avdelats. Det kan bara åstadkommas om interventioner rangordnas efter stigande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår och genom att interventionerna implementeras i den ordningen, tills alla tillgängliga resurser har förbrukats. Om idén praktiseras konsekvent, och tillräcklig information finns, skulle värdet av ett vunnet kvalitetsjusterat levnadsår indirekt framgå. Om de anvisade resurserna vore tillräckliga för att finansiera alla interventioner som kostar 100 000 eller mindre per kvalitetsjusterat levnadsår, men inga som kostade mer än 100 000 kronor per vunnet levnadsår, skulle detta indikera att gränsen för acceptabel kostnadseffektivitet är 100 000 kronor, givet de resurser som vid tidpunkten är anvisade till hälso- och sjukvård. Beroende på vad som kan respektive inte kan finansieras då en sådan gräns fastställts skulle den säkert ifrågasättas och kanske omförhandlas. Om en stark opinion skulle agera för mer resurser till hälso- och sjukvården, och mindre till annan konsumtion, skulle kanske skatten höjas. Därigenom skulle de tillgängliga resurserna öka och något dyrare interventioner inkluderas – gränsen förskjuts till låt säga 110 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Det omvända vore förstås också möjligt – skatten sänks och resurserna minskar. Kostnadseffektivitetsanalyser

kan därför ses som ett av flera beslutsunderlag i ett institutionellt sammanhang, som karakteriseras av huvudsakligen offentligt finansierad sjukvård, styrd av folkvalda, vars mandat omprövas i allmänna val. Analyserna torde dessutom vara ett värdefullt underlag vid investeringsbeslut för t ex läkemedelstillverkare och försäkringsgivare.

Översikt av den vetenskapliga litteraturen

Litteratursökning och -granskning

I Kapitel 4 redovisas hur litteratursökningen och granskningen gjorts. Tidigare sökstrategi och litteratur för SBU-rapporten om Måttligt förhöjt blodtryck som presenterades 1994 återfinns där. De beräkningar som gjordes i den förra rapporten har även publicerats separat i vetenskapliga artiklar [16,17,19,21,23].

De ekonomiska beräkningarna i SBU-rapporten från 1994

I rapporten gjordes en analys dels av kostnaderna för hypertoni behandling i Sverige, dels beräkningar av kostnadseffektiviteten i behandling för olika åldersgrupper, män, kvinnor samt för olika läkemedel. De totala kostnaderna för blodtrycksbehandling i Sverige uppskattades till 1,6 miljarder kronor. Den genomsnittliga årliga kostnaden per patient uppskattades till 3 000 kronor. Data om hur många i befolkningen som har hypertoni är osäker, men antalet som behandlades med läkemedel uppskattades till 500 000 personer.

En modell för beräkning av kostnadseffektivitet användes för olika grupper. Beräkningarna gjordes för män och kvinnor indelade i tre olika åldersgrupper: under 45 år, 45–70 år och över 70 år. Dessutom gjordes en indelning i fyra grupper med olika diastoliska blodtryck: 90–94 mm Hg, 95–99 mm Hg, 100–104 mm Hg samt 105 mm Hg och däröver.

För riskberäkningarna användes data från Framingham-studien. En svaghet i beräkningarna är att Framinghams riskekvation inte är helt

tillämpliga på svenska förhållanden. Risken för stroke är ungefär densamma medan risken för hjärt-kärlsjuklighet är högre än i Sverige. Detta leder till en viss överskattning av kostnadseffektiviteten.

Beräkningarna visade att kostnaden per vunnet levnadsår minskar med stigande ålder och högre initialt blodtryck. Det är enligt beräkningarna mer kostnadseffektivt att behandla män än kvinnor. Vid ett initialt diastoliskt blodtryck över 105 mm Hg var behandlingen kostnadsbesparande genom de kostnader för vård och produktionsbortfall som därmed kan förebyggas. Dessa resultat baseras på en årlig genomsnittlig behandlingsskostnad på 3 000 kronor per patient, samt en antagen riskreduktion i samtliga grupper med 38 procent för stroke och 16 procent för kranskärlssjukdom.

Känslighetsanalyser har genomförts avseende risken för slaganfall (stroke) och kranskärlssjukdom, andra riskfaktorer, sjukdomskostnader, behandlingsskostnader, och diskontering. Analysen visar att kostnaderna per vunnet levnadsår varierar kraftigt i yngre åldersgrupper, men är mer stabilt i den äldsta gruppen. Kostnaderna för olika läkemedel varierar kraftigt, med mer än tiofaldiga skillnader mellan dyraste och billigaste läkemedel. Vid tidpunkten för analysen (1994) fanns ingen dokumentation för nyare medicingrupper vad gäller effekter på sjukdom och död. Beräkningarna visade att diuretika och beta-blockerare är de mest kostnadseffektiva läkemedlen.

Studier om blodtrycksbehandling som tillkommit efter 1993

Den litteratur som tillkommit efter 1993 har sökts i två omgångar (se Kapitel 4), med sammanlagt 369 träffar i datasökningen. I första hand har sökts efter kostnadseffektivitetsanalyser av blodtrycksbehandling. Efter genomgång av titlar och abstrakt har sammanlagt 97 artiklar beställts för noggrannare granskning. Härtill tillkommer 2 artiklar som framkommit på andra sätt. Totalt har slutligen 12 ekonomiska analyser inkluderats och redovisas i Tabell 14.1. Övriga studier har exkluderats pga bristande relevans för frågeställningen. Vissa studier fokuserar andra sjukdomar (t ex njursjukdom, kognitiva störningar, fetma) medan andra

värderar organisationsfrågor, t ex ambulatorisk blodtrycksmätning. Studier som avser blodtrycksbehandling av personer med diabetes mellitus har dock inkluderats. Några studier har exkluderats av kvalitetsskäl.

I en svensk ekonomisk studie baserad på HOT-studien (se Kapitel 10) jämförs kostnader och kostnadseffektivitet för blodtrycksbehandling av olika intensitet, samt med eller utan tillägg av acetylsalicylsyra [22]. Behandlingskostnaderna ökar när målblodtrycket sänks. För diabetespatienter är den intensivare behandlingen kostnadseffektiv. Det kunde inte visas att tillägget av acetylsalicylsyra var kostnadseffektivt. Studien är välgjord och relevant, men de beräknade kostnadseffektkvoterna är mycket osäkra, vilket gör resultaten svårtolkade.

En kanadensisk-schweizisk studie har analyserat kostnadseffektiviteten hos ACE-hämmare som förstahandsmedel vid blodtrycksbehandling [28]. Det är en modellberäkning, baserad på en tänkt kohort av 40-åriga män. Endast direkta sjukvårdskostnader inkluderas. Fyra strategier för behandling har utvärderats:

- 1) alla får ACE-hämmare
- 2) alla får konventionell behandling (50 procent diuretika/
50 procent beta-blockerare)
- 3) individualiserad terapi beroende på förekomst av vänsterkammarehypertrofi baserat på EKG
- 4) som alternativ 3, men baserat på ekokardiografi.

Kostnadsdata hämtades från litteraturen och fokusgrupper, livskvalitetsvärden från blodtryckspatienter i monoterapi och data om effekter från observationsstudier. Skillnaden i effekt mellan de fyra strategierna var marginell. Den beräknade inkrementella kostnadseffektkvoten (skillnaden i kostnad dividerat med skillnaden i effekt, se även Figur 14.3) var aldrig lägre än 100 000 USD per QALY, och författarna drar slutsatsen att ACE-hämmare inte bör förskrivas som förstahandsmedel om det inte föreligger hjärt-kärlsjukdom. Till en del förklaras resultaten av att ACE-hämmaren i beräkningarna är sex gånger dyrare än de konventionella jämförelsemedlen.

I England har en beräkning gjorts av vilken betydelse olika faktorer har för beslutet att behandla eller inte behandla högt blodtryck [27]. Studiedesignen är en modellanalys med 20 hypotetiska grupper, indelade efter ålder, kön, och risk för hjärt-kärlsjukdom. Uppgifter om sannolikheter att drabbas av sjukdom har hämtats från publicerad litteratur, upplevd nytta ("utility") från en observationsstudie och en randomiserad blodtrycksstudie. Kostnadsdata hämtades från litteraturen och räknades upp till 2002 års prisnivå. Beräkningarna visade att blodtrycksbehandling ökade livslängden i alla grupper. De totala kostnaderna ökar också i alla grupper vid behandling utom för de allra äldsta åldersgrupperna med hög risk. Kostnad per QALY varierade från GBP 1 030 till GBP 3 304 i grupper med låg risk och mellan GBP 34 och 265 i högriskgrupper. I de äldsta högriskgrupperna var behandling kostnadsbesparande. Det är kostnadseffektivt att behandla högriskpatienter, men vinsten i ökad livslängd blir större om man behandlar yngre. Den upplevda nyttan av behandling kan dock upplevas som låg hos en patient med låg risk, vilket måste vägas in i en total bedömning.

I en ekonomisk genomgång baserad på HOPE-studien (se Kapitel 10) undersöktes kostnadseffektiviteten hos ramipril och dess förmåga att minska risken för hjärt-kärlsjukdomar [24]. I denna studie ingick patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Endast direkta kostnader har beaktats, dvs studien har gjorts ur sjukvårdens perspektiv. Den visar att ramipril är kostnadseffektivt för patienter som har en vaskulär sjukdom och för patienter med diabetes med en ytterligare riskfaktor. Även för patienter med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom kan behandling med ramipril vara kostnadseffektivt. Studien är en modellstudie med goda empiriska data, men kostnadsdata är mer översiktligt framtagna.

En liknande ekonomisk analys har gjorts baserad på den svenska delen av HOPE-studien (se Kapitel 10) [8]. Kostnadsdata har insamlats prospektivt vid 18 av de 19 svenska centra som ingick i studien, sammanlagt för 537 patienter. Effektdata har hämtats ur huvudstudien, där sammanlagt 9 297 patienter ingick. Kostnadseffektiviteten har beräknats dels per vunnet år av liv, dels per undviken hjärt-kärlhändelse. I båda dessa beräkningar har endast direkta sjukvårdskostnader relaterade till kardiovaskulär sjukdom inkluderats. I en tredje analys har alla direkta

och även alla indirekta kostnader inkluderats. Den genomsnittliga kostnaden per vunnet år av liv var 16 600 kronor om endast direkta medicinska kostnader för hjärt-kärlsjukdom inkluderas och 54 600 om alla indirekta och direkta kostnader inkluderades. Studien har fördelen att kostnadsdata har insamlats i studien prospektivt i Sverige, men den är relativt liten, vilket gjort det svårt att påvisa signifikanta kostnadsskillnader mellan grupperna.

En kostnadsanalys av tillämpningen av amerikanska riktlinjer för blodtrycksbehandling (JNC guidelines) baserades på de kliniska resultaten från TOMHS-studien [31]. Endast direkta kostnader beaktades. Vid behandling av förhöjt blodtryck svarar läkemedelskostnaderna för den största kostnadsandelen. Studien visar att de läkemedelstyper som länge rekommenderats som förstahandsval, diuretika och beta-blockerare, också ur ekonomisk synvinkel är de mest fördelaktiga.

En amerikansk kostnadsminimeringsanalys (CMA) jämför kostnadseffektiviteten hos olika läkemedelsgrupper baserat på metaanalyser av 15 stora blodtrycksstudier och beräkningar av NNT ("number needed to treat") [29]. De utfall som beaktas är hjärtinfarkt, stroke och mortalitet. Endast direkta kostnader jämförs. Studien visar att diuretika är mest kostnadseffektivt och att behandlingskostnaderna med diuretika och beta-blockerare är lägre än med ACE-hämmare, kalciumantagonister eller alfa-blockerare.

En analys av kostnadseffektiviteten hos ett program som behandlar flera riskfaktorer samtidigt, jämfört med traditionell blodtrycksbehandling, redovisas i en randomiserad studie på svenska medelålders män [18]. Kostnaderna var högre i det mer intensiva behandlingsprogrammet med 4 903 kronor per patient. Den ökade inkrementella kostnadseffektivkvoten varierade från 4 000 kronor per räddat år av liv till 163 000 kronor utifrån olika antaganden. Studien är en välgjord modellstudie med kliniska data från en randomiserad studie på män med hög risk för hjärt-kärlsjuklighet.

Behandling av högt blodtryck hos patienter med diabetes mellitus

Flera ekonomiska analyser har baserats på den brittiska stora diabetesstudien UKPDS. En ekonomisk utvärdering har gjorts av atenolol jämfört med kaptopril hos patienter som har diabetes typ 2 [15]. Data både för effekter och resursförbrukning har hämtats från 20 centra i Storbritannien som ingår i den stora studien. Totalt 758 patienter som hade diabetes och högt blodtryck ingick, varav 400 fick kaptopril och 358 atenolol. Ingen signifikant skillnad fanns mellan grupperna vad gäller överlevnad. Den genomsnittliga kostnaden per patient under studien var GBP 6 485 i kaptoprilgruppen och GBP 5 550 i atenololgruppen. Skillnaden i kostnad var statistiskt signifikant. Studien är välgjord och baserad på data som hämtats från UKPDS 54.

I en studie från England och Italien undersöktes kostnadseffektiviteten av att intensifiera behandlingen för att uppnå god blodtryckskontroll jämfört med mindre god hos personer med typ 2-diabetes [9]. Undersökningen avsåg i första hand effektiviteten hos doxazosin (en alfa-blockerare) i kombinationsbehandling jämfört med fyra andra blodtryckssänkande läkemedel i kombination. Beräkningarna gjordes med två Markov-modeller, en för varje land. Riskdata hämtades ur UKPDS 38. Riskförändringar pga ålder och blodfettförändringar justerades med hjälp av Framingham-data. Kostnadsdata hämtades ur flera olika källor, separat för varje land. Resultaten visade att kombinationerna med doxazosin var de dyraste, men de bedömdes ändå som relativt kostnadseffektiva. Studien är välgjord, men bygger som alla modellberäkningar på antaganden och förenklingar.

En annan genomgång har gjorts i Storbritannien baserad på data från UKPDS 40, där man beräknat kostnadseffektiviteten av en striktare blodtryckskontroll med hjälp av ACE-hämmare eller beta-blockerare [5]. Kostnadsdata har insamlats i studien, men en alternativ beräkning har också gjorts på engelska genomsnittssiffror. Totalt ingick 1 148 patienter från 20 olika sjukhuskliniker. Resultaten visade att den striktare blodtryckskontrollen inom studien var kostnadsbesparande. När engelska genomsnittskostnader istället användes minskade kostnadseffektiviteten, men det var fortfarande relativt sett kostnadseffektivt med den intensivare behandlingen jämfört med många andra åtgärder inom

sjukvården. Studien är en välgjord ekonomisk studie där kostnadsdata insamlats prospektivt inom ramen för den nämnda studien.

Även i en amerikansk modellstudie har kostnadseffektiviteten av att sänka målblodtrycket för patienter med diabetes mellitus till under 130/85 mm Hg beräknats [12]. Beräkningarna baseras på en modell med 24 celler som tar hänsyn till relativa risker, åldersrelaterad dödlighet och fyra utfall: slaganfall, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och terminal njursvikt. Data om kostnader och risker har hämtats från olika publicerade studier. I beräkningarna ingår endast direkta medicinska kostnader. Beräkningarna har gjorts för en tänkt kohort av 60-åriga personer med typ 2-diabetes. Resultaten visar att sänkningen av målblodtrycket för denna grupp skulle leda till en genomsnittlig förlängning av förväntad återstående livslängd från 16,5 till 17,4 år. De diskonterade framtida vårdkostnaderna minskar något, dvs förändringen är kostnadsbesparande för denna grupp av patienter. Studien är en välgjord modellberäkning baserad på goda empiriska data.

Sammanfattning av litteraturgenomgången

Sammanfattningsvis visar litteraturgenomgången att hypertoni-behandling är en relativt sett kostnadseffektiv behandling. Kostnadseffektiviteten är bättre om risken för hjärt-kärlsjukdom är högre. Behandling av patientgrupper med hög risk kan leda till kostnadsbesparingar för sjukvården genom att insjuknanden i främst stroke och hjärtinfarkt kan förebyggas. En strikt blodtryckskontroll, som oftast innebär behandling med flera läkemedel medför högre kostnader, men kan ändå vara kostnadseffektiv, speciellt i högriskgrupper. Diuretika och beta-blockerare har visats vara de mest kostnadseffektiva preparatgrupperna. Det kan förklaras av att alla preparat har likartad effekt, varför läkemedel som har ett lägre pris därmed blir mer kostnadseffektiva.

Tabell 14.1 Sammanställning av ekonomiska studier publicerade 1994–2003.

Författare År Land Referens	Population	Undersöknings- område	Analysmetod
Jönsson 2003 Internationell [22]	HOT-studien Multicenter 26 länder 18 790 pat	Felodipin (CCB), ASA och hjärt- kärlsjukdomar. Jämförelse av effekten vid olika målblodtryck	CE Inkrementell analys. Direkta kostnader i SEK
Nordmann 2003 Kanada, Schweiz [28]	Konstruerad kohort av 40-åriga män	ACE-hämmare som förstahandsalterna- tiv vid blodtrycks- behandling jämfört med behandling med diuretika eller beta- blockerare i 4 olika strategier	CE Markov-modell Endast direkta kost- nader Tidshorisont: livstid
Montgomery 2003 UK [27]	–	Beräkning av kostnadseffektivitet för alternativen att behandla eller inte behandla högt blodtryck	CE Markov-modell, 20 olika strata av patienter, ålder kön, hög och låg risk Data om risker och kostnader från publi- cerade studier
Björholt 2002 Sverige [8]	Sub-studie inom HOPE, 537 svenska patienter vid 18 centra (267/270)	Beräkning av kostnadseffektivitet vid behandling med ramipril hos patien- ter med hög risk för hjärt-kärlsjuklighet. Jämförelse placebo	CE Svenska kostnads- data prospektivt insamlade i studien, medicinska data från huvudstudien Diskontering 3%

Utfallsmått	Uppföljningstid, år	Resultat	Studiekvalitet
Direkta hälso- och sjukvårdskostnader, hjärtinfarkt, stroke, CV-dödlighet. Kostnad per undviken CV-händelse	3,8	Kostnaderna ökar om lägre målblodtryck utan motsvarande vinster i form av lägre sjukvårdskostnader. Högre kostnadseffektivitet för diabetiker. Inga signifikanta skillnader i övrigt. Inga slutsatser kan dras om CE för tillägg av ASA	Hög
Medicinska data hämtade från randomiserade studier och observationsstudier, kostnadsdata från litteraturen, fokusgrupper, nyttovärdet från patienter på monoterapi. Kostnad per QALY	–	Skillnaderna i effekt mellan de olika behandlingsalternativen var marginella. Kostnadseffektiviteterna blev därmed mycket höga och det var inte kostnadseffektivt att välja ACE-hämmare som förstahandsalternativ	Hög
Förväntad livslängd, kostnader. Inkrementell kostnad/QALY	–	Ökningen av förväntad livslängd var högst hos unga individer och hos patienter med hög risk. Behandlingsalternativet var mer kostnadseffektivt men kostade också mer. Endast för de äldsta högriskpatienterna sänktes kostnaderna. CE låg risk: 1 030–3 304 BP hög risk: 34–265 BP	Hög
Direkta medicinska kostnader, samt totala direkta kostnader och indirekta kostnader per räddat år av liv och per undviken hjärt-kärlhändelse	4,5 i HOPE-studien	Kostnad per räddat år av liv var 16 600 SEK när endast direkta medicinska kostnader relaterade till hjärt-kärlsjukdom inkluderades, samt 54 600 SEK när alla direkta och indirekta kostnader inkluderades	Hög

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 14.1 fortsättning

Författare År Land Referens	Population	Undersöknings- område	Analysmetod
Malik 2001 UK [24]	Baserad på HOPE-studien. 9 297 kvinnor och män, i genomsnitt 66 år	Ramipril (ACE-hämmare), riskreduktion av hjärt-kärlsjukdomar i grupper med måttlig (HOPE-studien), samt låg och hög risk. Jämfört med placebo	CE Modellberäkning "life-tables" för beräkning av mortalitet
Ramsey 1999 USA [31]	TOMHS-studien, unga och medelålders med mild hypertoni utan komplikationer	Beräkning av ekonomiska effekter (kostnader per patient) av tillämpning av JNC "Guidelines for mild hypertension"	CA (kostnadsanalys) beslutsanalysmodell
Pearce 1998 USA [29]	Metaanalys av 15 stora blodtrycksstudier, totalt 219 000 patienter	Jämför kostnader för olika läkemedelsgrupper	CMA (kostnadsminimeringsanalys) baserad på beräknad NNT
Johannesson 1995 Sverige [18]	508 män, 50–72 år, med högt blodtryck och minst en av tre riskfaktorer • högt kolesterol • rökning • diabetes	Ekonomisk utvärdering av behandling av flera riskfaktorer jämfört med konventionell blodtrycksbehandling	CE, inkrementell analys, samhällsperspektiv. Framinghams risk-ekvationer

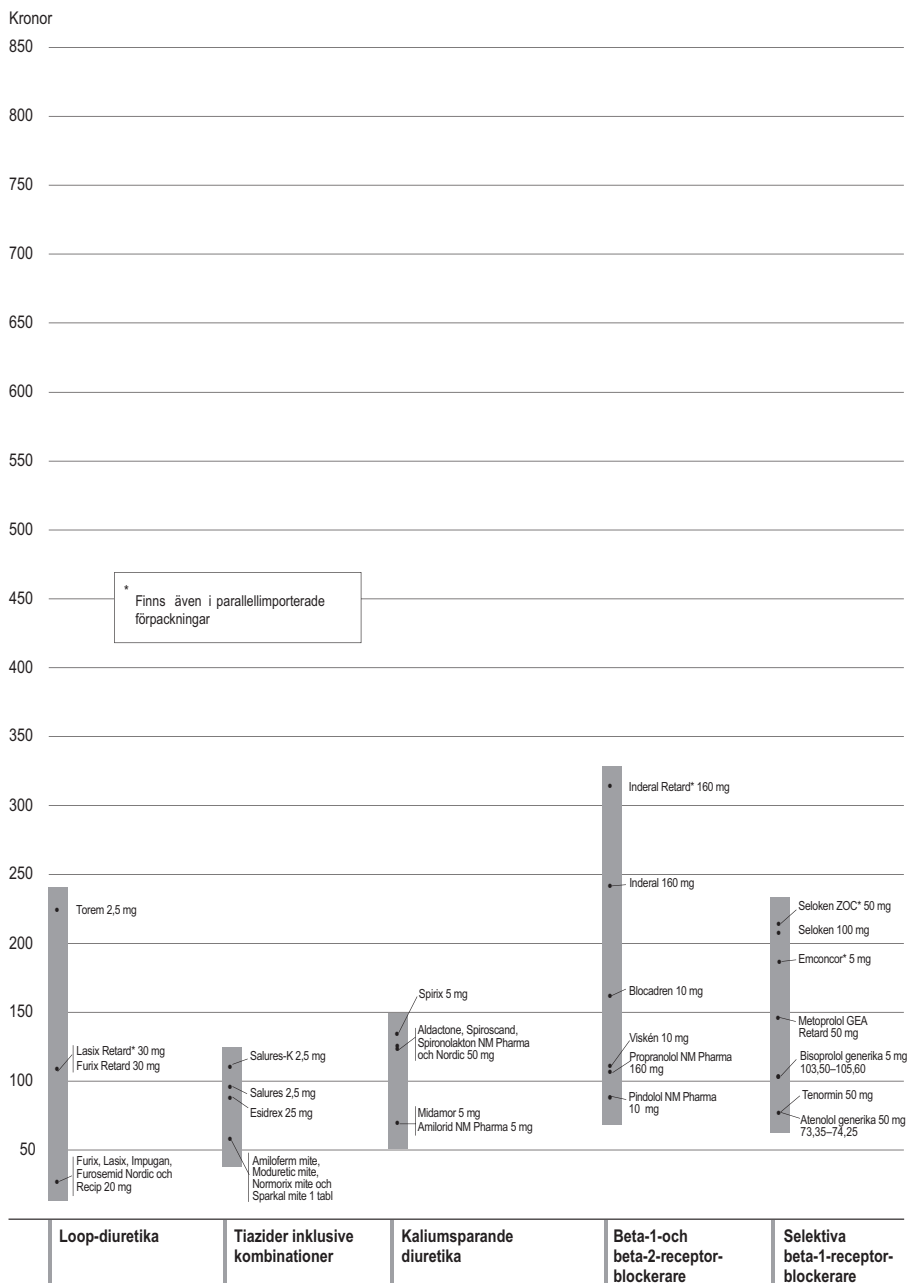
Utfallsmått	Uppföljningstid, år	Resultat	Studiekvalitet
Direkta nettokostnader per räddat år av liv	4,5 i HOPE-studien	Kostnadseffektivt om behandling 5 år för grupper med medelhög och hög risk. Kostnaden per räddat år av liv sjunker med längre behandlingstid	Hög
Kostnader år 1, 3 och 5 för olika typer av läkemedel	–	β-blockerare och diuretika är de bästa medlen ur ett ekonomiskt perspektiv. Läkemedelskostnaderna dominerar kostnadsbilden	Hög
Kostnad per undviket fall under 5 år, hjärtinfarkt, stroke, mortalitet	–	Diuretika mest kostnadseffektivt, behandlingskostnaderna lägre med β-blockerare och diuretika än med ACEi, CCB och ARB	Hög
Nettokostnad per vunnet levnadsår. Plötslig död, akut hjärtinfarkt, tyst infarkt, angina pectoris, hjärtsvikt	3	Kostnaderna ökade med 4 903 SEK per patient. Den marginella C/E-kvoten varierade från 4 000 SEK i den observerade studien till 163 000 baserat på olika antaganden	Hög

Tabellen fortsätter på nästa sida.

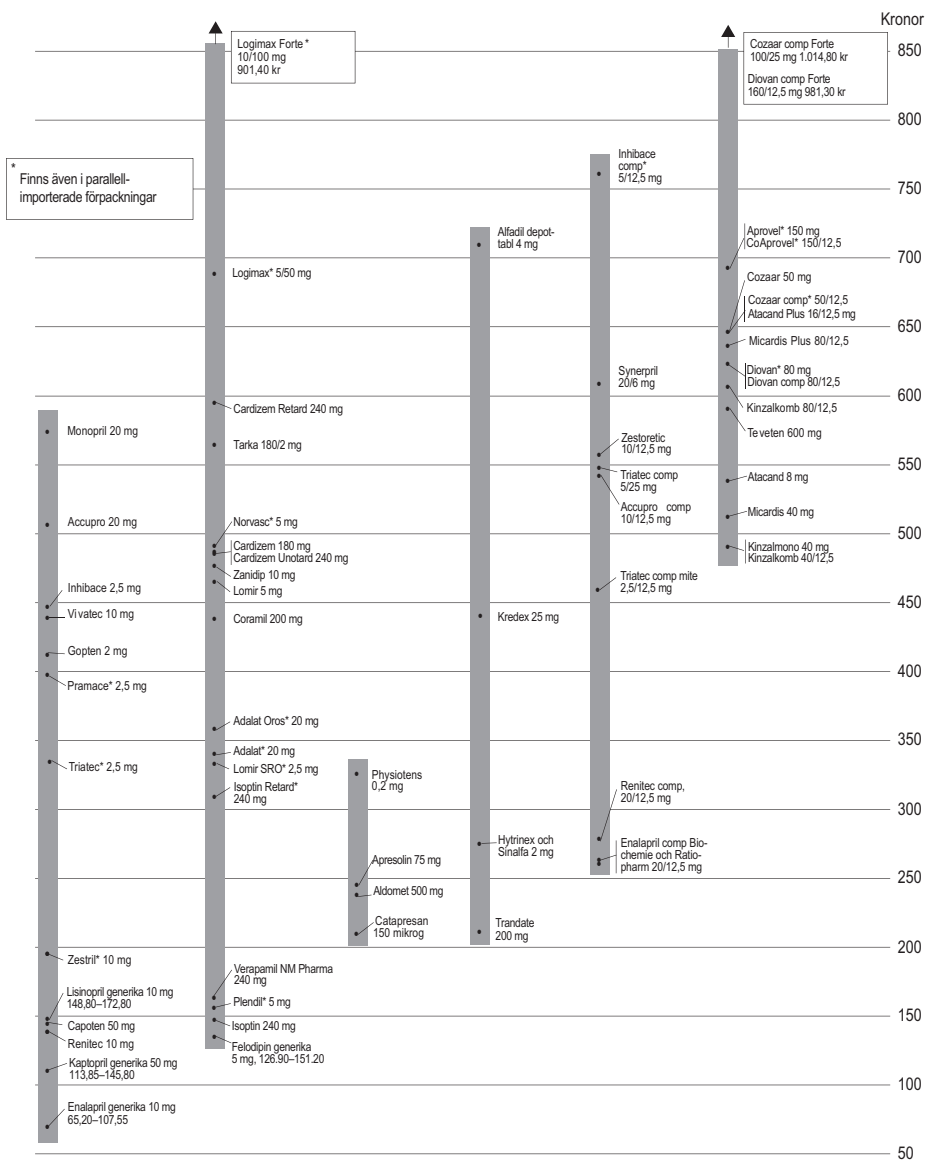
Tabell 14.1 fortsättning

Författare År Land Referens	Population	Undersöknings- område	Analysmetod
Behandling vid diabetes med eller utan njursvikt			
Gray 2001 UK [15]	758 individer med diabetes typ 2 och högt blodtryck vid 20 centra i UK, medelålder 56 år, medelblodtryck 159/94 mm Hg (UKPDS 54)	Ekonomisk utvärdering av strikt blodtryckskontroll med atenolol (BB) (n=358) jmf med kaptopril (ACEi) (n=400)	CE Direkta sjukvårdskostnader
Casciano 2001 UK och Italien [9]	–	Beräkning av kostnadseffektiviteten av att behandla patienter med diabetes typ 2 med strikt blodtryckskontroll med inklusion av doxazosin (minst tre läkemedel)	CE Marginell Markov-modell. Data från UKPDS 38, riskförändring pga ålder och lipidnivåer från Framinghams risk-ekvationer
Elliott 2000 USA [12]	–	Jämför skillnader i kostnadseffektivitet mellan olika behandlingsmål (JNC VI) för diabetiker	Markov-modell 24 celler, tänkt kohort med typ 2 diabetes. Diskontering 3%
UKPDS Group 1998 UK [5]	1 148 patienter med högt blodtryck och diabetes randomiserade till strikt blodtryckskontroll resp mindre strikt 758/390 20 sjukhuskliniker i UK	Ekonomisk effektivitet av behandling med ACE-hämmare eller beta-blockerare jmf med mindre strikt kontroll	CE inom studie

Utfallsmått	Uppföljningstid, år	Resultat	Studiekvalitet
Förväntad livslängd och genomsnittlig kostnad per patient i de två behandlingsgrupperna	10	Det fanns ingen skillnad i effekt mellan de båda grupperna, men den genomsnittliga kostnaden under studietiden i atenololgruppen var signifikant lägre än i kaptoprilgruppen: 5 550 jmf med 6 485 BP	Hög
Kostnad per räddat år av liv	–	Kombinationsbehandlingar med doxazosin var dyrast. Inkrementell CE UK: 3 225–7 057 USD Italien: 818–4 159 USD. Doxazosin i kombinationsbehandling bedömdes ändå som kostnadseffektivt vid behandling av denna patientgrupp	Hög
Kostnader, RR, risker för död, stroke, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, ESRD	–	För personer som är 60 år, med diabetes och hypertoni är behandling med det lägre behandlingsmålet (130/85 mm Hg) kostnadsbesparande	Medelhög
CE-kvoter, resursförbrukning, tid utan diabeteskomplikationer, vunna levnadsår	Median i år: 8,4 (0–10)	En strikt blodtryckskontroll för denna patientgrupp reducerar kostnaderna för komplikationer, ökar överlevnaden och tiden fram till komplikationer. CE-kvoten är lägre än den för många andra rekommenderade terapier	Hög



Figur 14.1 Källa: Läkemedelsboken 2003/2004. Uppdaterad per den 1 mars 2004 av S Bogtoft. Läkemedelskostnad för 90 dagars behandling med olika preparat. Lägsta rekommenderade underhållsdos enligt FASS. Förpackningsstorleken kan påverka kostnadsbilden något.



ACE-hämmare

Kalcium-antagonister inkl komb

Sympatikus-dämpande medel samt hydralazin

Alfa-1-blockerare, alfa-1- och betablockerare

ACE-hämmare kombinationer

Angiotensin II-receptorblockerare inkl komb

Modell för beräkning av kostnadseffektivitet

Kostnader för hypertoni-läkemedel i Sverige

De faktiska kostnaderna för olika slags blodtrycksmediciner framgår av Figur 14.1, som visar kostnadsläget den 1 mars 2004. Kostnaderna är beräknade för 90 dagars behandling. De kostnadsantaganden som använts i modellberäkningarna framgår i det följande.

Nuvarande resurser och resursbehov vid behovstäckning

Antalet personer med hypertoni i Sverige kan uppskattas till 1,8 miljoner. År 2001 försålde cirka 128 DDD per 1 000 invånare och dag på indikationen hypertoni. Kostnaderna för läkemedlen uppgick år 2002 till 1 656 miljoner kronor.

Tabell 14.2 Beräknat antal personer med mild, måttlig och svår hypertoni i Sverige år 1999 och den relativa fördelningen i varje åldersgrupp.

Ålder	Mild		Måttlig		Svår	
	Andel i %	Antal	Andel i %	Antal	Andel i %	Antal
30–39	85	122 926	12	17 742	3	3 802
40–49	71	148 925	22	46 921	7	14 280
50–59	66	251 491	27	102 227	8	28 849
60–69	57	217 117	30	116 743	13	49 110
>70	44	282 715	37	241 890	19	123 496
Totalt		1 023 173		525 523		219 538

Om det antas att alla individer som har högt blodtryck borde behandlas med läkemedel och att ett av förstahandsmedlen (1 krona per person och dygn) används blir den totala kostnaden cirka 645 miljoner. Om vi dess-

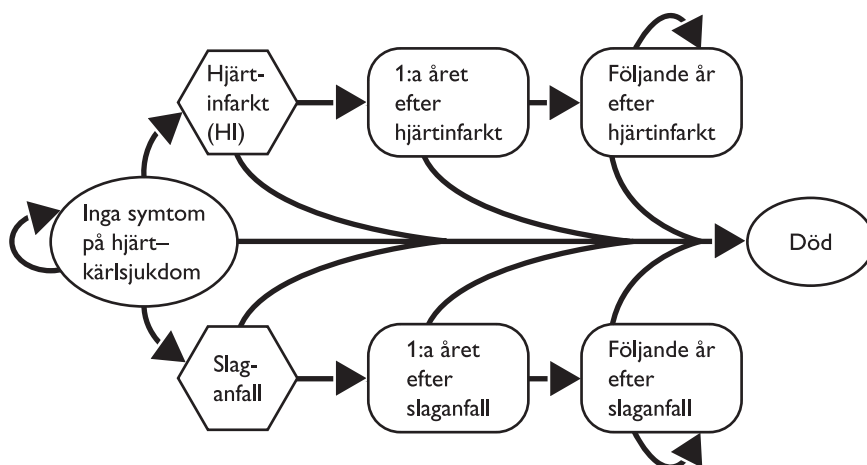
utom antar att patienterna med hög eller måttlig risk fordrar ytterligare ett läkemedel (5 kronor per person och dygn) för att nå blodtryckskontroll ökar den totala läkemedelskostnaden till cirka 3,3 miljarder kronor per år. För riskgruppering, se även Kapitel 3, Tabell 3.3.

I en studie av Persson beräknades den faktiska läkemedelskostnaden till 1 804 kronor per patient och år, och patienterna fick i genomsnitt 1,59 läkemedel [30]. I den studien jämfördes den faktiska utskrivningen med den optimala baserad på en datoriserad beslutsmodell som sammanförde patientkaraktistika och information i olika riktlinjer (guidelines). Det läkemedelsval som beslutsmodellen rekommenderade ledde till en sänkt läkemedelskostnad per patient och år från 1 804 till 1 076 kronor. Om dessa siffror används för att skatta behandlingskostnaden för hela den svenska hypertonipopulationen blir kostnaden enligt nuvarande praxis cirka 3,2 miljarder och enligt beslutsmodellen 1,9 miljarder kronor. Det är med andra ord troligt att en adekvat behandling av hela hypertonipopulationen skulle medföra väsentligt ökade läkemedelskostnader, samtidigt som kostnaden per patient sjunker.

Modellens konstruktion

Utgångspunkten är en tänkt kohort av individer utan kardiovaskulär sjukdom. Varje år exponeras kohorten för en risk för hjärtinfarkt, en för stroke och en för död i "övriga" dödsorsaker. Den som drabbas av hjärtinfarkt eller stroke kan antingen leva vidare med sjukdomen eller avlida, dock ej bli fri från kardiovaskulär sjukdom. Inte heller kan den som har hjärtinfarkt drabbas av stroke, eller tvärtom, vilket är ett modellförenklande antagande men inte helt korrekt, då i själva verket den ena sjukdomen ökar risken för den andra.

Risikfunktionen bygger på den årliga incidensen av hjärtinfarkt och stroke och predikterar det totala insjuknandet i respektive sjukdom. Incidensen är köns- och åldersspecifik, och uppgifterna är hämtade från Socialstyrelsens register över slutenvård. I nästa steg beräknas antalet avlidna bland dem som insjuknade i hjärtinfarkt och stroke på basis av Socialstyrelsens dödsorsaks- och slutenvårdsregister.



Figur 14.2 Schematisk beskrivning av modellen för de ekonomiska beräkningarna av kostnadseffektivitet.

För att beräkna risken för en specificerad grupp (kön, ålder) tas hänsyn till hur den gruppens riskfaktorer avviker från medelvärdet i populationen. Riskförändringen till följd av att en riskfaktor avviker från medelvärdet är baserad på resultat från NORA-studien [10]. Medelvärdena för kolesterol, systoliskt blodtryck och rökning är hämtade från MONICA-studien i Göteborg [34]. I beräkningarna används endast systoliskt blodtryck, då det tycks vara starkare associerat med insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom än vad det diastoliska trycket är. Sjukvårdens kostnader för hjärtinfarkt och slaganfall är de som gäller för Sverige [2,20] och ges i prisnivå för år 2000. Livskvalitetsvikterna är hämtade från en sammanställning över publicerade studier [32].

Behandlingsstrategier som utgångspunkt för kostnadseffektivitetsberäkningar

De allra flesta riktlinjer (guidelines) i olika länder rekommenderar beta-blockerare och diuretika som förstahandsmedel. I Tabell 14.4 beräknas kostnaden per vunnen QALY om dessa ”billiga” läkemedel används. I vissa fall finns medicinska skäl att inte använda beta-blockerare eller

Tabell 14.3 Antaganden i beräkningar av kostnadseffektivitet.

Konsultations- och resekostnad	1 540 kr per år
Sjukvårdens kostnader:	
Hjärtinfarkt första året	58 624 kr
Hjärtinfarkt följande år	7 739 kr
Stroke första året	72 392 kr
Stroke följande år	54 033 kr
Livskvalitetsvikter:	
Hjärtinfarkt första året	0,75
Hjärtinfarkt följande år	0,95
Stroke första året	0,50
Stroke följande år	0,75

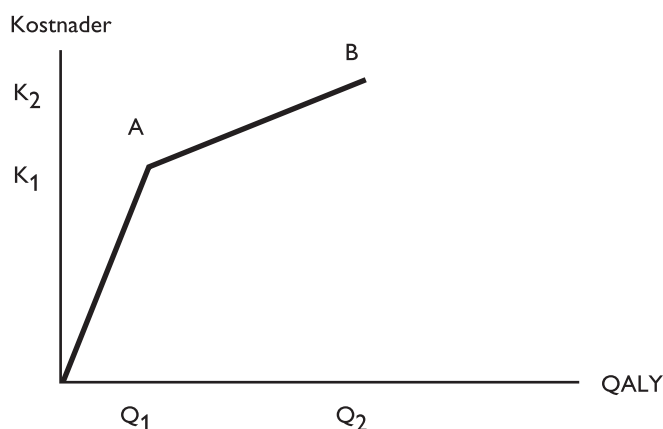
diuretika, varför ACE-hämmare eller kalciumantagonister bör användas. I Tabell 14.5 beräknas kostnaden per vunnen QALY för ett dyrare läkemedel om diuretika och beta-blockerare är olämpliga ur medicinsk synpunkt. Om ACE-hämmare eller kalciumantagonister används, trots att inga medicinska hinder finns för beta-blockerare eller diuretika, så ska den så kallade inkrementella kostnadseffektiviteten beräknas, dvs kvoten mellan ökade kostnader och ökade effekter. Om de dyrare läkemedlen inte har bättre effekt kan kvoten inte beräknas. Konsekvenser av detta fall kan helt enkelt beskrivas som slöseri med resurser – ett dyrare behandlingsalternativ väljs utan ökad nytta för patienten. Beräkningarna i modellen bygger på att alla läkemedel har lika effekt på sjuklighet och dödlighet. Detta utesluter inte att enstaka studier kan visa bättre effekt för vissa läkemedel eller för vissa grupper av patienter.

Trots läkemedelsbehandling är det vanligt att målblodtrycket inte nås. I en studie från norra Sverige baserad på cirka 60 000 screenade personer bedömdes 69 procent ha ett normalt blodtryck (SBT under 140 mm Hg och DBT under 90 mm Hg), 3 procent hade ett adekvat behandlat tryck, 15 procent hade en nyupptäckt och ej behandlad blodtrycksförhöjning, 6 procent hade inadekvat behandlat tryck och 7 procent hade en känd men inte behandlad blodtrycksförhöjning [33]. Av de behandlade

nådde således bara cirka en tredjedel målblodtrycket. Gruppen med inadekvat behandling hade den högsta risken för stroke (Oddsquot, OR 6,1) följt av ej behandlade (OR 4,3). Att behandlingen inte fungerar tillfredsställande är således mycket vanligt och dessutom förknippat med mycket hög risk.

Tänkbara strategier i denna situation är att byta och/eller lägga till ytterligare läkemedel. I Tabell 14.6 görs beräkningar av den inkrementella kostnadseffektiviteten när ett andra läkemedel sätts in, dvs ytterligare kostnader orsakade av det andra läkemedlet jämförs med ytterligare effekter orsakade av det andra läkemedlet. Principen illustreras i Figur 14.3. Ett läkemedel kostar K_1 och ger effekter Q_1 . Om ett andra läkemedel adderas ökar kostnaden till K_2 och effekten till Q_2 . Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för läkemedel två blir då $K_2 - K_1 / Q_2 - Q_1$.

Det speciella i den här aktuella situationen är att inga ytterligare konsultations- och resekostnader tillkommer. Oberoende av om ett andra läkemedel sätts in eller inte har patienten gjort resan, läkaren använt tid och diagnostisk utrustning etc. Det är mycket vanligt att ett andra



Figur 14.3 Beräkning av inkrementell kostnadseffektivitet.

läkemedel sätts in då det första inte ger tillräcklig blodtryckskontroll. Om t ex patienten initialt har ett mycket högt blodtryck och det läkemedel som valts i första hand sänker det med 10 mm Hg, så är ju avståndet till målblodtrycket likväl stort. Trots att detta är ett vanligt problem och en vanlig behandlingsstrategi finns inga studier som visar effekten av det andra läkemedlet. I beräkningarna antas därför, baserat på kliniska erfarenheter, att det andra läkemedlet har halverad effekt jämfört med det första.

Resultat

I Tabell 14.4 visas kostnaden per vunnen QALY för olika patientgrupper stratifierade efter ålder, kön blodtryck, rökvanor och kolesterolnivå, när ett förstahandsläkemedel som kostar 1 krona per patient och dygn används. För äldre och medelålders patienter är behandlingen kostnadsbesparande eller näst intill. Kostnadseffektiviteten följer patientens risk, ju högre risk desto bättre kostnadseffektivitet.

I Tabell 14.5 repeteras beräkningarna under förutsättningen att billiga läkemedel som diuretika eller beta-blockerare inte kan användas av medicinska skäl, och att därför ett dyrare läkemedel sätts in (5 kronor per patient och dygn). Kostnadseffektiviteten följer samma mönster som när det billigare läkemedlet används men parallellförskjuts mot en högre kostnad per vunnen QALY. Troligen underskattas kostnadseffektiviteten i dessa beräkningar då den använda riskfunktionen inte tar hänsyn till att åtminstone vissa av de patientgrupper det gäller har en högre risk (t ex diabetespatienter) och därmed en större effekt av behandling.

I Tabell 14.6 beräknas kostnaden per vunnen QALY för insats av ett andra läkemedel. Den tänkta utgångspunkten är Tabell 14.4, dvs ett förstahandsläkemedel sätts in men resultatet är otillfredsställande i den meningen att målblodtrycket inte nås. I Tabell 14.6 visas då vad som kan antas hända om ett andra läkemedel adderas. Kostnaden för det andra läkemedlet vägs upp av de ytterligare besparingar det åstadkommer i den äldsta åldersgruppen och bland medelålders män med hög riskfaktorbelastning. Också i den yngsta gruppen är kostnadseffektiviteten god vid hög och måttlig risk. I Tabell 14.6 antas att det andra läke-

medlet kostar 2 kronor per patient och dygn, men beräkningar har också gjorts när ett läkemedel som kostar 5 kronor per dygn adderas. Spridningen blir då väsentligt större med besparingar i de högsta riskgrupperna och kostnader i storleksordningen 1 miljon per QALY i den lägsta.

Kvinnor och män

Kostnadseffektiviteten vid behandling av kvinnor är genomgående sämre vilket beror på att kvinnor, vid lika ålder, blodtryck och övrig riskfaktorbelastning, har lägre risk än män. Den absoluta risknedgången vid behandling blir därför mindre vilket ger sämre kostnadseffektivitet.

Tabell 14.4 Kostnad per vunnen QALY (tkr) för olika patientgrupper. Läkemedelskostnad 1 krona/dag. Diskonteringsränta 3% för både kostnader och effekter, behandlingsperiod 5 år, årlig kostnad 1 905 kronor varav läkemedelskostnad 365 kronor. Enbart direkta kostnader, riskreduktion CHD 16% och slaganfall 38%.

	40 år		55 år		70 år	
	män	kvinnor	män	kvinnor	män	kvinnor
150 mm Hg						
Ej rök, ej kol	215	341	47	113	–	–
Rök, ej kol	94	178	8	50	–	–
Ej rök, kol	88	264	8	84	–	–
Rök, kol	29	135	–	36	–	–
170 mm Hg						
Ej rök, ej kol	72	167	1	44	–	–
Rök, ej kol	20	81	–	13	–	–
Ej rök, kol	19	133	–	35	–	–
Rök, kol	–	64	–	14	–	–

Ej kolesterol = 5 mmol/l

Kolesterol = 7,5 mmol/l

– = kostnadsbesparande

Tabell 14.5 Kostnad per vunnen QALY (tkr) för olika patientgrupper om diuretika eller beta-blockerare ej kan användas av medicinska skäl. Läkemedelskostnad 5 kronor per dag. Diskonteringsränta 3% för både kostnader och effekter, behandlingsperiod 5 år, årlig kostnad 3 365 kronor varav läkemedelskostnad 1 825 kronor. Enbart direkta kostnader, riskreduktion CHD 16% och slaganfall 38%.

	40 år		55 år		70 år	
	män	kvinnor	män	kvinnor	män	kvinnor
150 mm Hg						
Ej rök, ej kol	393	621	119	237	29	42
Rök, ej kol	185	333	47	122	2	12
Ej rök, kol	165	455	42	177	3	33
Rök, kol	76	229	16	88	–	12
170 mm Hg						
Ej rök, ej kol	167	318	39	115	–	9
Rök, ej kol	74	168	8	56	–	–
Ej rök, kol	69	236	10	88	–	10
Rök, kol	29	118	4	45	2	6

Ej kolesterol = 5 mmol/l

Kolesterol = 7,5 mmol/l

– = kostnadsbesparande

Tabell 14.6 Kostnad per vunnen QALY (tkr) när ett andra läkemedel adderas (ökade kostnader delade med ökade effekter). Läkemedelskostnad 1+2 kronor per dag. Diskonteringsränta 3% för både kostnader och effekter, behandlingsperiod 5 år, årlig kostnad för behandling med läkemedel 1: 1 905 kronor varav läkemedelskostnad 365 kronor och för läkemedel 2: 730 kronor. Enbart direkta kostnader, riskreduktion av läkemedel 1: CHD 16% och slaganfall 38% och av läkemedel 2: CHD 8% och slaganfall 19%.

	40 år		55 år		70 år	
	män	kvinnor	män	kvinnor	män	kvinnor
150 mm Hg						
Ej rök, ej kol	255	405	68	148	6	14
Rök, ej kol	117	213	18	71	–	–
Ej rök, kol	107	292	17	111	–	12
Rök, kol	42	149	–	–	–	–
170 mm Hg						
Ej rök, ej kol	102	204	10	65	–	–
Rök, ej kol	35	102	–	24	–	–
Ej rök, kol	33	152	–	51	–	–
Rök, kol	–	74	–	19	–	–

Ej kolesterol = 5 mmol/l

Kolesterol = 7,5 mmol/l

– = kostnadsbesparande

Diskussion

Det finns inte en standardiserad och av alla accepterad metod för att göra kostnadseffektivitetsberäkningar. Dessutom kräver sådana beräkningar en rad mer eller mindre väl underbyggda antaganden. De beräkningar som presenteras i detta avsnitt baseras bara på direkta kostnader. Om också indirekta kostnader inkluderas sjunker kostnaden per vunnet QALY för grupper i yrkesverksam ålder men inte för de äldre. Vidare antas en behandlingsperiod om fem år. I andra studier förekommer

antagande om livslång behandling och livslång effekt vilket leder till lägre kostnad per vunnet QALY. Trots dessa variationer i antaganden och metodik är resultaten från olika studier homogena i det avseendet att kostnadseffektivitet är relaterat till blodtryckets nivå eller, mer allmänt, till risken för sjukdom. Ju högre risk, desto större vårdbehov och desto bättre kostnadseffektivitet. Det föreligger därför ingen motsättning mellan lagstiftningens princip om fördelning efter vårdbehov och de policykonsekvenser som följer av kostnadseffektivitetsberäkningarna.

En stor del av den hälsoekonomiska utvärderingen av läkemedel finansieras av tillverkare och en ”publication bias” kan misstänkas. Ur tillverkarens synvinkel är det naturligtvis mer tillfredsställande att publicera resultat som visar att läkemedel är kostnadseffektiva än motsatsen [13, 14]. Det bjuder också på betydande svårigheter att systematiskt jämföra de resultat som publicerats i och med att det finns en tämligen stor variation i metoder såsom val av riskfunktion, antaganden om behandlingslängd, diskonteringsränta etc. Slutsatsen i denna rapport – att samtliga läkemedel är likvärdiga vid okomplicerad hypertoni – innebär att ekonomiska utvärderingar byggda på i detta avseende andra antaganden blir tämligen ointressanta.

Det förmodligen största problemet med hypertoni-behandling, ur medicinsk och ekonomisk synvinkel, är att så pass många patienter inte når behandlingsmålen. Skälen kan variera men Mar (2001) framhåller i sin analys att följsamhet till behandling (compliance) är den viktigaste enskilda faktorn för att påverka risken [25]. Stora resurser används utan att patienten får den risksänkning som borde vara möjlig och kostnadseffektiviteten blir därmed mycket dålig. Att förbättra blodtrycksbehandlingen hos patienter med hög eller måttlig risk och som inte uppnår målblodtrycket är en mer kostnadseffektiv strategi än att behandla ytterligare patienter med låg risk. En viktig åtgärd är att systematiskt undersöka följsamheten till behandling (compliance) och eventuella skäl till att denna är bristfällig.

Den absoluta risknedgången blir större och ytterligare behandling är förenad med en relativt låg kostnad på marginalen (bara läkemedel). Det bör dock framhållas att dessa beräkningar illustrerar ett resonemang mer

byggt på logik än empiri. I beräkningarna har en genomsnittlig behandlingseffekt använts medan individuella resultat används i det kliniska beslutsfattandet. Beslut att sätta in ett andra läkemedel torde framför allt vara aktuellt för den patientgrupp som svarar sämre än genomsnittet på det första läkemedlet. Om adderingen av ett andra läkemedel är framgångsrik torde en större del av den totala behandlingseffekten kunna hänföras till det andra medel, varför marginalnyttan blir mer uttalad än i Tabell 14.6.

En svaghet i de gjorda beräkningarna är att det antas att effekten av blodtrycksbehandling är oberoende av förekomsten av andra riskfaktorer. Som litteraturgenomgången i Kapitel 10 visar tycks blodtrycks-sänkning ge lägre riskreduktion om patienten samtidigt har förhöjt kolesterol, som inte behandlas. Kostnadseffektiviteten vid behandling av patienter som också har förhöjt kolesterol är därför överskattad.

En svår och kontroversiell fråga är hur stor andel av hälso- och sjukvårdens resurser som ska disponeras för behandling av högt blodtryck. Det är klart visat att om alla personer med förhöjda blodtryck skulle ges en adekvat läkemedelsbehandling enligt gällande riktlinjer så krävs väsentligt mer resurser än vad som idag används. På kort och medellång sikt kan antas att hälso- och sjukvårdens resurser inte kommer att öka nämnvärt. Om skatteintäkterna inte kan höjas påtagligt måste en eventuell resurstillväxt ske via växande produktion och därmed växande inkomster. Samtidigt kommer antalet äldre, med det relativt sett största vårdbehovet, att fortsätta att öka. Det betyder att eventuella ökade resurser till behandling av högt blodtryck på kort och medellång sikt måste mobiliseras genom omfördelningar av resurser inom hälso- och sjukvården.

Det finns ett stort antal läkemedel med mycket varierande kostnader att välja mellan. Om två läkemedel ur en viss patientgrupps synvinkel är likvärdiga är det givetvis mest kostnadseffektivt att förskriva det med lägre kostnad. Studien av Persson (2000) visar också att betydande summor kan sparas om förstahandsmedel konsekvent förskrivs när så är möjligt [30]. Försäljningsutvecklingen av läkemedel (Tabell 7.3, Kapitel 7) visar att det finns en omfördelningspotential. Diuretikas andel har minskat från 37 till 25 procent mellan 1993 och 2003 medan framför allt

ARB har ökat (från 0 procent 1993 till 17 procent 2002). Att förändra dessa andelar i riktning mot mer diuretika innebär kostnadsbesparingar, alternativt att fler patienter kan behandlas.

Socialstyrelsen publicerade 2003 "Riktlinjer för kranskärlssjukvård" (www.socialstyrelsen.se) och i den finns en kunskapsinventering rörande kostnadseffektanalyser av behandlingar och åtgärder inom hjärtsjukvården [1]. Sammanställningen omfattar cirka 70 interventioner och kostnaden per vunnet levnadsår varierar från cirka 8 miljoner till rena kostnadsbesparingar. Rapporten sammanfattar: "Det kan konstateras att en överväldigande del av de behandlingar som görs i svensk hjärtsjukvård och som är hälsoekonomiskt utvärderade kan uppvisa låga kostnadseffektkvoter" (sidan 44). Det konstateras vidare att en stor del av åtgärderna inom hjärtsjukvården aldrig är hälsoekonomiskt utvärderade samt att ett fåtal av de gjorda studierna är svenska och att flertalet är amerikanska.

När kostnadseffektivitet är ett kriterium för resursfördelning mellan sjukdomsområden krävs pålitliga och jämförbara beräkningar av totalkostnad och kostnaden per vunnen QALY (eller annat effektmått) för interventioner från två eller flera områden, och sådana beräkningar saknas i stor utsträckning idag i Sverige. De beräkningar som gjorts vad gäller behandling av högt blodtryck är relativt fullständiga och visar att kostnadseffektiviteten försämras när totalkostnaden ökar genom att patienter med allt lägre risk inkluderas och när dyrare läkemedel används. Sannolikt kan man finna samma mönster för de flesta behandlingar, och kostnadseffektivitet ska därför ses som ett kontinuum och inte ett punkttestimat. Troligen är de flesta behandlingar kostnadseffektiva för vissa patienter men inte för andra och därför måste den marginella kostnadseffektiviteten beräknas, och det är sannolikt att den successivt försämras när totalkostnaden ökar. Det marginella värdet av ytterligare resurser till blodtrycksbehandling ska därför jämföras med de marginella förlusterna när andra behandlingar får minskade resurser, och omfördelning ska primärt göras från den i nuläget finansierade behandling som har den sämsta marginella kostnadseffektiviteten.

Ett vanligt argument för att en viss kostnad per QALY är kostnadseffektiv har varit att jämföra med motsvarande för allmänt accepterade behandlingar, och om den nya och studerade behandlingens kostnadseffektivitet har legat på ungefär samma nivå, påstå att och också den nya behandlingen är kostnadseffektiv och förtjänar att finansieras. Den ansatsen har kritiserats bl a för sin godtycklighet – det går oftast att hitta någon accepterad behandling som har likartad kostnadseffektivitet. Men det går också att principiellt hävda att ansatsen är alltför sträng. En ny behandling behöver egentligen inte ha lika god kostnadseffektivitet som väl accepterade behandlingar. Det räcker med att den nya behandlingen har bättre kostnadseffektivitet än behandlingar som fungerar illa, men likväl är finansierade. Värdet av utökad blodtrycksbehandling bör jämföras med de förluster som uppstår om resurser omfördelas från de minst kostnadseffektiva behandlingar som idag finansieras av den offentliga sjukvården.

Referenser

1. Riktlinjer för kranskärslssjukvård. 2003. www.socialstyrelsen.se.
2. SBU rapport nr 116. Slaganfall. Stockholm; 1992.
3. SBU-rapport nr 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm; 1994.
4. SBU-rapport nr 134. Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl genom befolkningsinriktade program. Stockholm; 1997.
5. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:720-6.
6. SBU-rapport nr 138. Metoder för rökavvänjning. Stockholm; 1998.
7. SBU-rapport nr 160. Fetma – problem och åtgärder. Stockholm; 2002.
8. Björholt I, Andersson FL, Kahan T, Ostergren J. The cost-effectiveness of ramipril in the treatment of patients at high risk of cardiovascular events: a Swedish sub-study to the HOPE study. *J Intern Med* 2002;251:508-17.
9. Casciano J, Doyle J, Casciano R, Kopp Z, Marchant N, Bustacchini S, et al. The cost-effectiveness of doxazosin for the treatment of hypertension in type II diabetic patients in the UK and Italy. *Int J Clin Pract* 2001;55:84-92.
10. Dobson AJ, Evans A, Ferrario M, Kuulasmaa KA, Moltchanov VA, Sans S, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. World Health Organization. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Ann Med* 1998;30:199-205.
11. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, G.W. T. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Second Edition ed: Oxford Medical Publications; 1997.
12. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 2000;160:1277-83.
13. Freemantle N, Mason J. Publication bias in clinical trials and economic analyses. *Pharmacoeconomics* 1997;12:10-6.
14. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.
15. Gray A, Clarke P, Raikou M, Adler A, Stevens R, Neil A, et al. An economic evaluation of atenolol vs. captopril in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 54). *Diabet Med* 2001;18:438-44.
16. Johannesson M. The cost effectiveness of hypertension treatment in Sweden. *Pharmacoeconomics* 1995;7:242-50.
17. Johannesson M. The cost-effectiveness of hypertension treatment in Sweden:

- an analysis of the criteria for intervention and the choice of drug treatment. *J Hum Hypertens* 1996;10 Suppl 2:S23-6.
18. Johannesson M, Agewall S, Hartford M, Hedner T, Fagerberg B. The cost-effectiveness of a cardiovascular multiple-risk-factor intervention programme in treated hypertensive men. *J Intern Med* 1995;237:19-26.
 19. Johannesson M, Dahlöf B, Lindholm LH, Ekblom T, Hansson L, Oden A, et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people – an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *J Intern Med* 1993;234:317-23.
 20. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:332-6.
 21. Johannesson M, Wikstrand J, Jonsson B, Berglund G, Tuomilehto J. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment: metoprolol versus thiazide diuretics. *Pharmacoeconomics* 1993;3:36-44.
 22. Jönsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003;253:472-80.
 23. Lindholm LH, Johannesson M. Cost-benefit aspects of treatment of hypertension in the elderly. *Blood Press Suppl* 1995;3:11-4.
 24. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001;85:539-43.
 25. Mar J, Rodriguez-Artalejo F. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *J Hypertens* 2001;19:149-55.
 26. McGuire A, Henderson J, Mooney G. *The Economics of Health Care. An Introductory Text*. London: Routledge & Kegan Paul; 1988.
 27. Montgomery AA, Fahey T, Ben-Shlomo Y, Harding J. The influence of absolute cardiovascular risk, patient utilities, and costs on the decision to treat hypertension: a Markov decision analysis. *J Hypertens* 2003;21:1753-9.
 28. Nordmann AJ, Krahn M, Logan AG, Naglie G, Detsky AS. The cost effectiveness of ACE inhibitors as first-line antihypertensive therapy. *Pharmacoeconomics* 2003;21:573-85.
 29. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:618-29.
 30. Persson M, Mjörndal T, Carlberg B, Bohlin J, Lindholm LH. Evaluation of a computer-based decision support system for treatment of hypertension with drugs: retrospective, nonintervention testing of cost and guideline adherence. *J Intern Med* 2000;247:87-93.
 31. Ramsey SD, Neil N, Sullivan SD, Peretto E. An economic evaluation of the

JNC hypertension guidelines using data from a randomized controlled trial. Joint National Committee. J Am Board Fam Pract 1999;12:105-14.

32. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. Med Care 2000;38:583-637.

33. Weinehall L, Ohgren B, Persson M, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G,

Lindholm LH. High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists. J Hypertens 2002;20: 2081-8.

34. Wilhelmsen L, Johansson S, Rosengren A, Wallin I, Dotevall A, Lappas G. Risk factors for cardiovascular disease during the period 1985-1995 in Goteborg, Sweden. The GOT-MONICA Project. J Intern Med 1997;242:199-211.

15. Projektgrupp, övriga författare och externa granskare

Projektgrupp

Ingegerd Agenäs

Apotekare, Stockholm

Bo Carlberg

Överläkare, Medicinska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Helena Dahlgren

Civilekonom, Biträdande chef SBU, Stockholm (projektledare)

Ulf de Faire

Professor, Enheten för kardiovaskulär epidemiologi, Institutionen för miljömedicin, Karolinska Institutet och Kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Bo Hedblad

Docent, Samhällsmedicinska institutionen, Epidemiologiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Paul Hjemdahl

Professor, Institutionen för medicin, Enheten för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Thomas Kahan

Docent, Medicinska kliniken, Danderyds Sjukhus AB, Stockholm (projektgruppens vice ordförande)

Lars Hjalmar Lindholm

Professor, Allmänmedicin, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet (projektgruppens ordförande)

Lars Lindholm

Docent, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin,
Umeå universitet

Karin Manhem

Docent, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra,
Göteborg

Mats Persson

Distriktsläkare, Allmänmedicin, Institutionen för folkhälsa och klinisk
medicin, Umeå universitet

Mats Ribacke

Med dr, Gävle

Ewalotte Ränzlöv

Projektassistent, SBU, Stockholm

Ola Samuelsson

Docent, Avd för Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/
Sahlgrenska, Göteborg

Kurt Svärdsudd

Professor, Folkhälso- och Vårdvetenskap/Allmänmedicin,
Uppsala Science Park, Uppsala

Övriga författare

Mats Halldin

Läkare, Enheten för kardiovaskulär epidemiologi, Institutet för
Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm (Kapitel 9
”Icke-farmakologisk behandling – livsstilsförändringar”)

Hans Melander

Statistiker, Läkemedelsverket, Uppsala (Kapitel 11 ”Effekter
av farmakologisk behandling vid vänsterkammarhypertrofi”)

Externa granskare

Anders Ahlbom

Professor, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet och Centrum för folkhälsa, Stockholm (Kapitel 5 "Metodologiska aspekter")

Anders Alvestrand

Professor, Njurmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (Kapitel 13 "Det höga blodtryckets effekt på njurarna")

Lars Borquist

Professor, Allmänmedicin Hälsouniversitetet, Linköping

Frej Fyhrqvist

Professor, Medicinska Forskningsinstitutet Minerva, Helsingfors, Finland

Hans Herlitz

Docent, Avd för Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg (Kapitel 13, "Det höga blodtryckets effekt på njurarna")

Peter Nilsson

Docent, Klinisk forskningsenhet medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Ingrid Os

Professor, Specialist i invärtesmedicin och nefrologi, Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo

Annika Rosengren

Professor, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

16. Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppens rapport kommer fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget.

Bedömningar och diskussion i hela gruppen har gjorts för att kompensera för eventuella intressekonflikter. Inom hypertonigruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade eller andra samband med läkemedelsföretag/andra organisationer:

Projektgruppen och övriga författare

Bo Carlberg

Styrkommittéledamot och ledamot i klinisk händelsekommitté i studier finansierade av AstraZeneca. Lokal koordinator i studie finansierad av Pfizer. Föreläsningsarvoden från Aventis, AstraZeneca, Bayer och Pfizer.

Helena Dahlgren

Styrelsemedlem i Sophiahemmet AB.

Ulf de Faire

Styrkommittéledamot i flera stora studier, som varit delfinansierade av Bristol-Meyer Squibb, Merck Sharp & Dohme och Pharmacia.

Bo Hedblad

Forskningsprojekt med finansieringsstöd av läkemedelsföretag (AstraZeneca, GSK). Föreläsningsarvoden från GSK, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme och Pfizer. Sedan år 2004 vetenskaplig rådgivare i AstraZenecas referensgrupp "Lipider".

Paul Hjemdahl

Forskningsprojekt med delfinansiering från läkemedelsföretag (AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Novo nordisk, Nycomed och Pharmacia).

Thomas Kahan

Ansvarig för flera forskningsprojekt med stöd från läkemedelsföretag (Bristol-Meyer Squibb, Pfizer). Styrkommittéledamot i studier finansierade av Pfizer, Servier. Medlem av "Advisory Board" till studier finansierade av AstraZeneca. Erhållit ersättning för föredrag vid olika möten från olika läkemedelsföretag. Styrelsemedlem i Svenska Hypertonsällskapet.

Lars Hjalmar Lindholm

Har deltagit som styrkommittéledamot (motsvarande) i flera stora hypertoni-studier, som varit delfinansierade av läkemedelsföretag som Bristol-Meyer Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pharmacia och AstraZeneca. Har även erhållit ersättning för föredrag vid olika möten från olika läkemedelsföretag.

Karin Manhem

Medlem av "Advisory Board" för Sanofi-Synthélabo. Föreläsare för olika läkemedelsföretag (Bristol-Meyer Squibb, Sanofi-Synthélabo, Merck Sharp & Dohme, Solvay-Pharma). Deltar i klinisk läkemedelsprövning initierad av Novartis. Styrelsemedlem i Svenska Hypertonsällskapet och Svensk Internmedicinsk Förening.

Mats Persson

Deltagit i studie finansierad av AstraZeneca.

Ola Samuelsson

Konsultuppdrag och forskningsprojekt med finansiering från AstraZeneca.

Kurt Svärdsudd

Ledamot av säkerhetskommitté för studier finansierade av AstraZeneca. Forskningsprojekt finansierade av Pharmacia Upjohn. Deltagit som vetenskaplig rådgivare i FASS:s medicinska expertgrupp, Läkemedelsindustriföreningen.

Ingegerd Agenäs, Mats Halldin, Lars Lindholm, Hans Melander, Mats Ribacke och Ewalotte Ränzlöv

Har uppgivit att de inte har några bindningar och jäv.

Externa granskare

Anders Ahlbom

Har uppgivit att han inte har några bindningar och jäv.

Anders Alvestrand

Konsultuppdrag i Recip AB och Novo Nordisk A/S. Vetenskaplig rådgivare åt Recip AB. Forskningsprojekt med finansiering av Gambro och Genzyme.

Lars Borgquist

Styrelsemedlem i EQUALIS AB, Uppsala samt i SFAM (Svensk Förening för Allmänmedicin).

Frej Fyhrquist

Forskningsprojekt vid Pfizer (ASCOT-studien). Föredrag vid konferenser för Merck Sharp & Dohme, Bayer, AstraZeneca.

Hans Herlitz

Forskningsprojekt med finansiering av läkemedelsföretag (AstraZeneca och Bristol Myers Squibb). Föreläsningsarvode från AstraZeneca.

Peter Nilsson

Aktiv inom flera forskningsprojekt med stöd från läkemedelsföretag, gällande insulinresistens (GSK), metabola rubbningar (Pfizer), och hormonell behandling (Lilly). Styrelsemedlem i Svenska Hypertoni-sällskapet. Föreläsare vid utbildningsmöten i samarrangemang med olika företag (Merck Sharp & Dohme, Pfizer, GSK, AstraZeneca).

Ingrid Os

Föreläsningarvoden för olika företag, t ex Amgen, Sanofi-Synthélabo, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche.

Annika Rosengren

Forskningsprojekt med delfinansiering från läkemedelsföretag (Merck Sharp & Dohme). Erhållit ersättning för föredrag vid möten från olika läkemedelsföretag.

17. Ord- och förkortningslista

Adrenalin	Ett hormon från binjurebarken. Ökad insöndring är vanligen ett led i det sympatiska nervsystemets aktivitet och ger hjärtklappning och muskelskakningar samt vidgning av luftrör och av musklernas blodkärl, medan blodkärlen i huden dras samman
Adrenerg	Som har med adrenalin och noradrenalin att göra och därmed det sympatiska nervsystemet
Affinitet	Ett ämnes benägenhet att binda eller bindas till ett annat ämne, t ex syrets benägenhet att bindas till de röda blodkropparnas hemoglobin
Allokering	Fördelning, t ex av resurser
Ambulatorisk blodtrycksmätning	Blodtrycksmätning som görs utanför sjukhuset, t ex i hemmet och eller under arbete
Anamnes	Patientens skildring av sina symtom och hur en sjukdom har utvecklats
Aneurysm	Lokal utvidgning av en artär
Angio-	Blodkärls-
Angina pectoris	Bröstsmärta. Vanligen avses kärlkramp, dvs attacker av svår smärta och tryckförminnelse i bröstet beroende på otillräcklig syretillförsel till hjärtat

Approximativ	Ungefärlig
Arterioskleros	Åderförkalkning, allmän term för förändringar i artärväggarna. Den viktigaste formen, <i>ateroskleros</i> kännetecknas av tilltagande, fläckvisa fettinlagringar i artärväggens innersta lager. Fettinlagringarna förkalkas efterhand, vilket kan orsaka förträngning av artären. Kärlförändringarna ger en nedsatt, ibland upphävd blodförsörjning, t ex till hjärta och hjärna, och är en mycket vanlig orsak till cirkulationsstörningar i dessa organ, och därmed som orsak till t ex slaganfall och hjärtinfarkt
Artär	Pulsåder, blodkärl som för syrerikt blod från hjärtats vänstra kammare ut i kroppen
Arytmi	Oregelbunden rytm. Vanligen avses en rubbning i hjärtverksamheten, som beror på förändring i impulsbildning eller impulsöverledning i hjärtats retlednings-system
Baroreceptorer	En form av känselkropp som känner av tryck, t ex trycket inne i blodkärlen. Baroreceptorer som deltar i blodtrycksregleringen finns i blodkärl som finns centralt i kroppen
Beta-blockerare	Eg betareceptorblockerande läkemedel, substanser som blockerar <i>betareceptorerna</i> , varigenom aktiviteten i det sympatiska nervsystemet bromsas
Beta-receptor	Benämning på en typ av <i>adrenerg</i> receptor
Bias	Snedvridning, skevhet; statistisk term för resultatfel som orsakats av ett systematiskt procedur-, bedömnings- eller registreringsfel i en studie. Sätt att undvika bias är t ex randomisering och blindning

Bio-	Livs-, levande, biologisk
Biofeedback	En psykologisk teknik genom vilken man kan medvetet reglera vissa kroppsfunktioner som annars står utanför medvetandets kontroll, t ex andning, pulsfrekvens, muskelspänning
Blindning	Ibland används istället ordet maskering. Tre viktiga personer i en studie kan vara ”blindade”: patienten/försökspersonen, den behandlande läkaren eller annan person, samt den som värderar utfallet/resultatet. En studie kan därmed sägas vara enkelblind, dubbelblind eller trippelblind
Cerebral	Som hör till eller avser storhjärnan
Cerebrovaskulär	Som har att göra med hjärnans blodkärl
CRP	C-reaktivt protein, ett äggviteämne i blodet. Halten är normalt låg, men ökar snabbt och kraftigt vid akut inflammatoriskt tillstånd
DBT	Diastoliskt blodtryck, det lägsta tryck som mäts mellan två hjärtsammandragningar
DDD	Definierad daglig dos (av läkemedel)
Dissektion	Särskiljande, metod att studera byggnaden av en kropp eller ett organ genom systematisk uppdelning i och friläggande av mindre beståndsdelar. <i>Dissekerande aorta-aneurysm</i> , utvidgning av aorta genom att blod tränger in i aortaväggen och klyver denna; ger svåra smärtor i bröstet, allmänpåverkan och tecken på försämrat blodflöde i de artärer som utgår från aorta
Distal	Belägen långt bort från kroppens centrum eller medellinje

Duration	Tidslängd, t ex en studies duration som anger hur länge den pågått
Dysplasi	Felaktig utveckling av vävnad eller organ
EKG	Elektrokardiografi, en metod att registrera den elektriska aktiviteten som uppstår i hjärtmuskulaturen i samband med bildning och överledning av de impulser som utlöser muskelsammandragningarna
Ekokardiografi	Undersökning av hjärtats form och rörelser med ultraljud
Elektrolyt	Ämne som helt eller till största delen förekommer som fria joner i en lösning, ”saltjon”. Exempel är natriumklorid, natriumbikarbonat etc
Empiri	Kunskap grundad på erfarenhet
Endogen	Bildad inne i kroppen, orsakad av inre faktorer
Endokrin(a organ)	Inresekretoriska körtlar, vilkas produkter (hormoner) avges direkt i blodet och därigenom når sitt målorgan
Endotel	Det tunna lager av platta celler som bekläder innersta ytan av blod- och lymfkärl och av mag–tarmkanalen
Enrollera	Inskriva i t ex medlemsförteckning (eller studie)
Erekttil dysfunktion	Problem med erektion av penis
Estimat	Uppskattning, värdering
Etiologi	Läran om sjukdomsorsakerna, orsaken till en sjukdom
Expektans	Väntan, avvaktan (en sjukdoms vidare förlopp)

Extrapolera	Med hjälp av tabell eller sifferserier beräkna värden utanför tabellens/sifferseriens område. Används även för att vidga slutsatserna från enskilda studier
Farmakodynamik	Läran om läkemedlens verkningar
Farmakokinetik	Läran om hur läkemedel tas upp, fördelas och så småningom elimineras ur kroppen
Farmakopé	Officiell lista över läkemedel med beskrivning av deras egenskaper, renhetsgrad etc och råd om deras förvaring, maximaldos m m
Genes	Uppkomst, utveckling
Generisk	Som avser släkten eller arten. Generiskt namn på ett läkemedel är substansens allmänna kemiska benämning. Generika är läkemedelssubstanter utan patentskydd; de kan säljas både under varumärkesnamn och under sitt generiska namn
Hazard ratio	Kvoten mellan risken (att drabbas av sjukdom) i en exponerad grupp och risken i en jämförelsegrupp (kontrollgrupp) Är kvoten mer än 1 är risken i den exponerade gruppen högre; är den lägre än 1 ger exponeringen en lägre risk
Hemorragisk	Som beror på eller avser blödning, blödande
Hereditet	Ärftlighet
Homeostas	Bibehållande av jämvikt, förhållandet att vissa kropps-funktioner, t ex blodtryck, hålls konstanta genom reglerande mekanismer
Hyperkalemi	För hög halt av kalium i blodet

Hyponatriemi	För låg halt av natrium i blodet
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus, detsamma som diabetes typ 1
Idiosynkrasi	Oväntad, ofta oförklarad reaktion på t ex ett läkemedel (som inte sammanhänger med medlets specifika effekt och inte heller är beroende på allergisk reaktion)
Implementera	Förverkliga, genomföra
Incidens	Frekvensen inträffade fall av en viss sjukdom inom en viss befolkning under en viss period, oftast uttryckt genom incidenstalet t ex, antal inträffade fall av sjukdomen under ett år per 1 000 invånare. Se även <i>prevalens</i>
Inkrementell	Ökad
Interaktion	Samspel, samverkan, eller motverkan
Intra-	Innanför, inne i, inom, t ex intracerebral, inom hjärnan
Ischemi	Syrebrist i en del av kroppen t ex ischemisk hjärtsjukdom, som orsakas av bristande syretillförsel via blodet till hjärtmuskulaturen t ex hjärtinfarkt, angina pectoris
Juxtaglomerulär	Belägen nära kärlnystandet i njurens enskilda funktionella enhet, i nefronet, där bl a enzymet renin bildas
Karotis(artär)	Halsartär
Karotisstenos	Förträngning av halsartären. Förträngningen orsakas nästa alltid av arterioskleros
Kolesterol	Ett fettämne (en steroidalkohol) som finns i blod och vävnader. Det transporteras i blodet bundet till särskilda äggviteämnen (se <i>lipoproteiner</i>)

Konsensus	Enighet, gemensam uppfattning
Kontinuum	Sammanhängande
Kontraktil	Som kan dra ihop sig (kontraktion)
Kreatinin	En nedbrytningsprodukt från muskulaturen. Utsöndras praktiskt taget enbart via njurarna. Halten av kreatinin i blodet kan därför i viss utsträckning användas som mått på njurfunktionen
Lipoprotein	Komplex av fetter och äggviteämnen i blodet. Fetterna utgörs av triglycerider i centrum, fosfolipider samt kolesterol
Longitudinell	Längsgående, längd-
LVH	Left ventricular hypertrophia. Se <i>VKH</i>
Mediator	Eg förmedlare, överbringare t ex infektionsmedierade, överfört genom en infektion
Monoterapi	En enda behandling, t ex blodtrycksbehandling med ett enda läkemedel
Morfologi	Läran om organismernas form och uppbyggnad
Nefron	Den enskilda (mikroskopiska) funktionella enheten i njurarna (cirka 1 miljon per njure)
Nefropati	Njursjukdom
Nefroskleros	Kronisk påverkan på njurarna och deras funktion som betingas av förändringar i njurens små artärer, utlösta av långvarig blodtrycksstegring, t ex vid obehandlad hypertoni

NIDDM	”Non-insulin dependent diabetes mellitus”. Icke insulinberoende diabetes mellitus, diabetes typ 2
Noradrenalin	Signalsubstans både i det centrala och det sympatiska nervsystemet och även hormon bildat tillsammans med adrenalin i binjuremärgen
Normotensiv	Med normalt (blod)tryck
Okomplicerad hypertoni	Hypertoni med få andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar
Plack	(Fr plaque) makro- eller mikroskopisk struktur som har formen av en skiva eller platta t ex aterosklerotiska plack i artärerna
Postural	Som hör ihop med eller avser kroppsställningen, hållningen
Prediktera	Förutsäga (med viss sannolikhet)
Prevalens	Den andel av en viss befolkning som är sjuk i en viss sjukdom vid en viss tidpunkt
Prevention	Förebyggande, profylax (av viss sjukdom)
Proliferation	Tillväxt, ökning, utbredning
Prospektiv	”Framåtblickande”, anges för att beskriva studier, data samlas in framåt i tiden. Motsats: retrospektiv, tillbakablickande.
Proteinuri	Äggvita i urinen
PROBE-design	”Prospective randomised open study with blinded endpoint evaluation”, en studiedesign som använts på senare år i flera stora läkemedelsstudier

Receptor	Struktur i ett cellmembran eller i cellens cytoplasma till vilken både kroppsegna substanser (t ex hormoner), eller utifrån tillförda substanser kan binda sig
Reflexogen	Orsakad av reflexer
Renin	Ett enzym som bildas i njurarna och med vars hjälp angiotensin bildas
”Responders”	De som ”svarar” på en viss behandling t ex i en studie
Retention	Kvarhållande, tillbakahållande, t ex saltretention
SBT	Systoliskt blodtryck, det högsta tryck som uppmäts under hjärtats sammandragning (slag) jfr diastoliskt blodtryck (<i>DBT</i>)
Spjälkning	Sönderdelning, klyvning
Stenos	Förträngning, t ex av en artär (= artärstenos)
Stratifiera	Ordna eller indela i skikt eller grupper. Används som en statistisk term; t ex kan ett urval ur en population vara stratifierat, vilket innebär att populationen delas upp i undergrupper och urvalet görs sedan ur varje grupp
Stroke	Slaganfall, plötsligt inträffande hjärnskada med mer eller mindre utbredd, vanligen ensidig förlamning, orsakad av hjärnblödning eller av hjärninfarkt, dvs tilltäppning av ett blodkärl som går till ett visst område
Subaraknoidal-blödning	En form av hjärnblödning med bristning av ett blodkärl ut mot subaraknoidalrummet (utrymmet mellan innersta och mellersta hjärnhinnan)

Sympatiska nervsystemet	Det ena av det autonoma nervsystemets båda delar (som inte styrs medvetet). Den andra delen är det parasympatiska nervsystemet
Teleologi	Uppfattning som hävdar ändamålsenlighet som förklaringsgrund
Terminal	Som hör till slutet, ytterst, sist
TIA	Transitorisk ischemisk attack, övergående attack pga syrebrist till följd av (övergående) hämmat blodflöde till hjärnan
Trimester	Tre månader; en graviditet delas in i tre delar, första, andra och tredje trimestern
Tubulus pl tubuli	Litet fint rör, t ex i njuren, som en del av nefronet (se <i>nefron</i>)
Vasodilaterare	”Käravidgare”, en grupp av blodtrycksläkemedel med käravidgande effekt
VKH	Vänsterkammarhypertrofi, förtjockning av muskelväggen i hjärtats vänstra kammare sammanhängande med ett ökat motstånd i kärlsystemet pga högt blodtryck
Ödem	Vätskeansamling (svullnad) i kroppsvävnaderna, t ex generella ödem vid svår hjärtsvikt eller kronisk njursjukdom

Förkortningar av studier m m:

För beskrivningar av studierna, se Kapitel 10 inklusive tabeller

AASK	African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANBPS	The Australian National Blood Pressure Study
ANBP2	Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly
BBB	Behandla Blodtryck Bättre
CAPP	Captopril Prevention Project
CONVINCE	Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints
DIABHYCAR	Non-insulin-dependent diabetes, hypertension, micro-albuminuria or proteinuria, cardiovascular events and ramipril
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ESPIRAL	Efecto del Tratamiento Antihypertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en Parientes no Diabeticos

EUROPA	European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease
EWphe	The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial
FACET	Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial
GPPT	Gothenburg Primary Preventive Trial
HAPPHY	Heart Attack Primary Prevention in Hypertension
HDFP	Hypertension Detection and Follow-up Program
HEP	Hypertension in Elderly Patients
HOPE	Heart Outcome Prevention Evaluation Study
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HSCSG	Hypertension-Stroke Cooperative Study Group
HYVET pilot	Hypertension in Very Elderly Trial
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
INSIGHT	International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment
INVEST	International Verapamil-Trandolapril Study
ISH	International Society for Hypertension (Internationella Hypertonisällskapet)

IPPPSH	The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension
J-MIND	The Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetes
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension
MAPHY	Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension, en av HAPPHY utsträckt studie
MIDAS	Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study
MONICA	Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MRC	En brittisk studie genomförd av ”Medical Research Council”
MRC Older	Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NICS-EH	National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensive
NORDIL	Nordic Diltiazem Study
PATS	Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan Study

RIS	Risk Factor Intervention Trial
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in Elderly
SHEP	Systolic Hypertension in Elderly Program
STOP	The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. Även STOP 2 som avsåg nyare läkemedel
Syst-China	Systolic Hypertension in China
Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe
TEST	Tenormin after Stroke and TIA
TOMHS	Treatment of Mild Hypertension Study
TONE	Trial of Nonpharmacological Intervention in the Elderly
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USPHS	US Public Health Service Study
VA II	Veterans Administration Study II
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
VA-NHLBI	Veterans Administration – National Heart, Lung, and Blood Institute Feasibility Trial
VHAS	Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis

Litteratur

Medicinska ord. Det medicinska språket: begrepp, definitioner, termer.
Bengt Lund, Jörgen Malmqvist. Lund 1998

Medicinsk terminologi lexikon. Bengt I Lindskog, Bengt L Zetterberg.
Stockholm 1981

Svenska akademiens ordlista över svenska språket. 1998

Rapporter *publicerade av SBU*

Gula rapporter

Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
Att förebygga karies (2002), nr 161
Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
Behandling med östrogen (2002), nr 159
Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142
Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1 + nr 135/2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), nr 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118

Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Evidensbaserad äldreomsorg (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), nr 154, Ges ut av Liber
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

Alert-rapporter

Utvärdering av nya medicinska metoder. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), no 170/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Radiotherapy for Cancer – A Systematic Literature Review (2003), no 162/2
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), no 155/2

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
 Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
 Suppl 739 (1997), 127/suppl
 Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
 Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
 Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
 Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
 Suppl 9 (1996), 126/suppl
 Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), 125E
 Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
 Suppl 737 (1995), 121/suppl
 CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), 120E
 Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), 119E
 Stroke (1992), 116E
 The Role of PTCA (1992), 115E
 The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), 107E
 Preoperative Routines (1989), 101E

