

Måttligt förhöjt blodtryck

En systematisk litteraturöversikt

*Uppdatering av SBU-rapporten
Måttligt förhöjt blodtryck (2004), nr 17011*

December 2007

- Ny sammanfattning
- Ny version av
”Effekter av att blodtrycket sänks”
- Ändringslista



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 sammanfattning och slutsatser fastställda 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.

**Denna rapport (nr 170/1U) är en uppdatering av SBU-rapporten
"Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/1 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 Ewalotte Ränzlöv, SBU
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2007
Rapportnr: 170/1U • ISBN 978-91-85413-19-5 • ISSN 1400-1403

Måttligt förhöjt blodtryck

En systematisk litteraturöversikt

*Uppdatering av SBU-rapporten
Måttligt förhöjt blodtryck (2004), nr 17011*

Projektgrupp

Thomas Kahan
(ordförande)
Helena Dahlgren
(projektledare)
Ulf de Faire
Bo Hedblad
Paul Hjemdahl

Lars Lindholm
Karin Manhem
Mats Persson
Ewalotte Ränzlöv
(projektassistent)
Kurt Svärdsudd

Innehåll

Förord

SBU:s sammanfattning och slutsatser	15
Slutsatser	15
Sammanfattning	20
1. Ändringslista till Kapitel 3, 4, 6, 12 och 14 i SBU-rapporten Måttligt förhöjt blodtryck (2004), 170/1	39
2. Effekter av att blodtrycket sänks (Uppdatering av Kapitel 10)	43
Slutsatser	43
Inledning	44
Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontrollgrupp VA II, USPHS, VA–NHLBI, HDFP, ANBPS, OSLO-STUDIEN, MRC, TOMHS, BBB, SYST-EUR, HOT, FEVER	45
Studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll hos äldre EWPHE, HEP, SHEP, STOP, MRC OLDER, SYST-CHINA, SCOPE, HYVET PILOT	57
Studier där olika farmakologiska terapier jämförs IPPPSH, MRC, HAPPHY, MAPHY, YURENEV OCH MEDARBETARE, MIDAS, VHAS, NICS-EH, CAPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT, LIFE, ALLHAT, ELSA, CONVINCE, ANBP2, INVEST, SHELL, JMIC-B, VALUE, E-COST, ASCOT	64
Studier med multipel riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi GPPT, MRFIT, PATEL OCH MEDARBETARE, STAMLER OCH MEDARBETARE, RIS, TONE	82

Behandlingseffekter vid tidigare genomgången cerebrovaskulär händelse	87
HSCSG, DUTCH TIA, TEST, PATS, PROGRESS, MOSES	
Behandlingseffekter vid samtidig diabetes mellitus	91
UKPDS, FACET, ABCD, RENAAL, IDNT, J-MIND, DIABHYCAR	
Behandlingseffekter vid samtidig nedsatt njurfunktion	97
ESPIRAL, AASK	
Effekter av antihypertensiva läkemedel vid hög kardiovaskulär risk	99
HOPE, EUROPA, ACTION, PEACE	
Behandlingseffekter i relation till enskilda riskfaktorer	103
Initial diastolisk blodtrycksnivå	104
Initial systolisk blodtrycksnivå	105
Uppnådd blodtrycksnivå	106
Kön	107
Ålder	108
Rökvanor	109
Kolesterolnivå	110
Övervikt	111
Diabetes mellitus	111
Samtidig njursjukdom	114
Genomgången slaganfall	114
Kognitiv funktion och demens	115
Samtidig kranskärslsjukdom eller vänsterkammarhypertrofi	116
Perifer arteriell kärlsjukdom	117
Behandling vid hög kardiovaskulär risk och kranskärslsjukdom	118
Alkoholvanor	120
Biverkningar i samband med läkemedelsbehandling i de kontrollerade interventionsstudierna	120
Sammanfattande synpunkter avseende behandlingseffekter	120

3. Projektgrupp	181
4. Bindningar och jäv	183
5. Ord- och förkortningslista	185

Detaljerade tabeller över de bedömda studierna redovisas på engelska på www.sbu.se

Förord

SBU publicerade sin rapport om måttligt förhöjt blodtryck i oktober 2004. Relativt snart efter att den kom ut publicerades nya studier som påverkade några av slutsatserna i rapporten. SBU beslutade därför att göra en uppdatering av rapporten och inkludera de nya behandlingsstudier som hade tillkommit och som uppfyllde inklusionskriterierna. Totalt åtta nya studier har nu tillförts rapporten. Detta har medfört att justeringar har gjorts i SBU:s sammanfattning och Kapitel 4. Kapitel 10 har kompletterats med de nya studierna; även andra förändringar har gjorts, se ändringslista.

Måns Rosén
Direktör, SBU

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, viktnedgång, 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 baserad på de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, och ARB (Evidensstyrka 1). Beta-blockerare reducerar risken för slaganfall i mindre grad (Evidensstyrka 1). Detta beror till en del på en sämre blodtryckssänkning (Evidensstyrka 2).
- ❑ 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 samtidig* diabetes mellitus typ 2 ger blockad av renin–angiotensin–aldosteronsystemet behandlingseffekter på hjärt–kärlsjukdom, där effekter utöver tryckreduktion också är tänkbara (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 minskning av vänsterkammarmassan är förenad 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.

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.

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. Rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck” (2004, nr 170) ska ses som en reviderad version av den tidigare från 1994. Samtliga kapitel har utökats och uppdaterats och vissa

Tabell 1 Randomiserade kontrollerade studier av effekter med blodtryckssänkande behandling som inkluderats i granskningen.

Studietyper	Antal
Aktiv farmakologisk behandling mot kontroll	21
Jämförelse av olika farmakologiska behandlingar	21
Multifaktoriell riskfaktorintervention	6
Behandling vid komplicerande sjukdom	19
• Efter slaganfall	6
• Vid njursjukdom	2
• Vid diabetes mellitus	7
• Vid hög hjärt-kärlrisk	4
Totalt antal behandlingsstudier	67

är nyskrivna. I Kapitel 11 redovisas en av gruppen genomförd meta-analys av effekter på vänsterkammerhypertrofi. 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. I uppdateringen 2007 har Kapitel 10 kompletterats med åtta studier.

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.

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.

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% 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-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.

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 kranskärlssjukdom, 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 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 vänsterkammarrhypertrofi, 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 blodtryck 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

Tabell 3 Riskvärdering enligt europeiska hypertoniriktlinjer 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, herediter för hjärt-kärlsjukdom, bukfetma, förhöjda kolesterolvärden, förhöjt CRP.

Organskada: Vänsterkammerhypertrofi, proteinuri, förhöjt kreatinin, aterosklerotiska plack. Etablerad hjärt-kärlsjukdom: Hjärtinfarkt, kärlkramp, kranskärlsintervention, hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion, stroke/TIA och perifer kärlsjukdom.

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.

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, viktnedgång, 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 omhändertagandet 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.

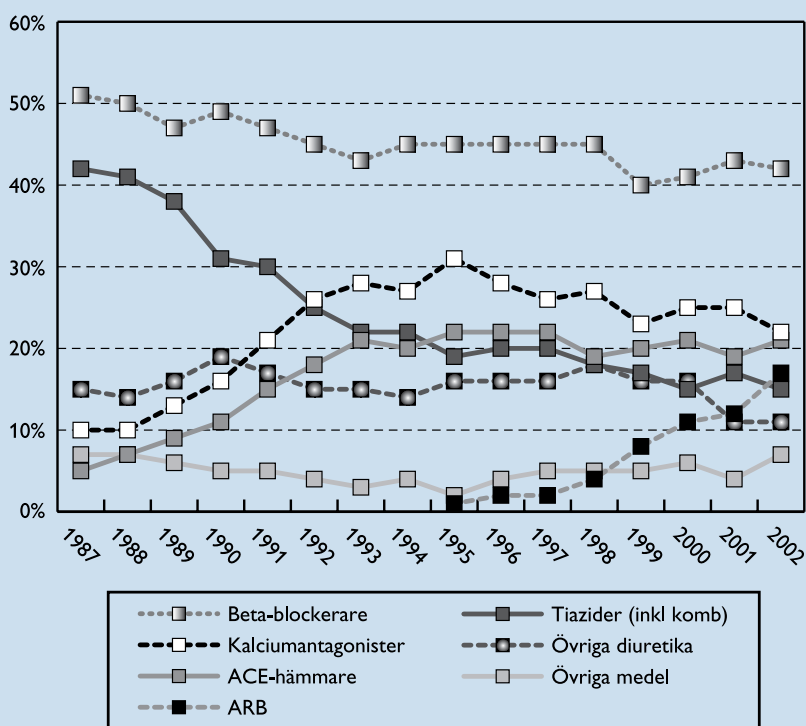
De olika läkemedelsgrupper som vanligen används i Sverige vid behandling av patienter med högt blodtryck (tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, ARB och beta-blockerare) förefaller ge en likartad blodtryckssänkning (cirka 10/5 mm Hg) när bara ett blodtryckssänkande läkemedel används, och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

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

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.



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

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 blodtryckssänkande 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

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
Angiotensin-receptor-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

jämfört med placebobehandling. Några betydande skillnader avseende effekter på livskvalitet tycks inte föreligga mellan de vanligen använda läkemedelsgrupperna (se ovan).

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).

Kostnaderna för läkemedelsbehandling av hypertoni uppgick år 2002 till 1 654 miljoner kronor. De största läkemedelskostnaderna betingas av kalciumantagonister (541 miljoner kronor) och ARB (398 miljoner kronor), medan ACE-hämmare och beta-blockerare står för cirka 300 miljoner kronor vardera och diuretika för endast cirka 100 miljoner kronor (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 ordinerar måste hänsyn tas till patientens sammantagna risk för hjärt-kärlsjukdom.

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 kranskärlssjukdom och/eller vänsterkammarrhypertrofi.

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, kalciumantagonister och ARB. Behandlingseffekterna för beta-blockerare är mindre, särskilt hos äldre. Hos patienter med hög kardiovaskulär risk och *samtidig* diabetes mellitus typ 2 kan blockad av renin-angiotensin-

aldosteronsystemet med ACE-hämmare eller ARB ge behandlings-effekter 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 blodtrycks-sänkande 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 symptomgivande arteriell insufficiens i benen har inte specifikt studerats i större omfattning.

Effekter av blodtryckssänkande läkemedelsbehandling vid vänsterkammarmhypertrofi

Vänsterkammarmhypertrofi ökar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Blodtryckssänkande behandling vid hypertoni är förenat med minskning av vänsterkammarmassan. En sådan minskning av vänsterkammarmassan reducerar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. En effektiv blodtryckssänkning vid hypertoni är den enskilt viktigaste åtgärden för att minska graden av vänsterkammarmhypertrofi. Vid jämförbar grad av blodtryckssänkning förefaller beta-blockerare att reducera vänsterkammarmassan mindre än andra antihypertensiva läkemedelsgrupper. Mellan övriga läkemedelsgrupper finns inga påvisbara skillnader. Vid jämförelser av effekten på vänsterkammarmassa 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 glukosmetabolism 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.

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

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.

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 tryck-sänkande 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. Ändringslista till Kapitel 3, 4, 6, 12 och 14 i SBU-rapporten Måttligt förhöjt blodtryck (2004), nr 170/1

Kapitel 3

Sid 68, Tabell 3.1, nedersta raden

Förstahandsmedel	TD ¹⁶ , BB, ACEi, CCB ARB	TD ¹¹
------------------	---	------------------

¹⁶ För patienter med okomplicerad hypertoni utan skäl för att välja någon särskild läkemedelsgrupp förordas tiaziddiuretika i första hand.

Kapitel 4

Sid 84

Det finns cirka 140 000 publikationer rörande hypertoni hos människa. Den datoriserade sökningen resulterade i att omkring 930 artiklar med översikter bedömdes i en första omgång. Efter ytterligare sällning erhöles 80 studier, som genomgick en kritisk värdering av var och en i projektgruppen.

Sid 86

Av de 67 studier rörande behandling av mild till måttlig hypertoni som identifierades, utvärderar 21 aktiv terapi mot placebo (eller ingen terapi) eller jämför intensifierat omhändertagande med gängse behandling. 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 21 studier rör

direkta jämförelser mellan olika läkemedelsgrupper, medan resterande 19 studier belyser effekter av antihypertensiva läkemedel givet till särskilda grupper av patienter med hög kardiovaskulär risk eller med andra samtidiga sjukdomar.

Sid 92, Tabell 4.1

Medline 1993–2006 (febr)

Kapitel 6

Sid 137, sista stycket

Ålder och risk

I Figur 6.1 återges åldersspecifik relativ risk för död i slaganfall, ischemisk hjärtsjukdom och annan kardiovaskulär död associerat med ett 20 mm Hg lägre systoliskt blodtryck, respektive ett 10 mm Hg lägre diastoliskt blodtryck, vid blodtryck 115/75 mm Hg och högre [27]. Ett 20/10 mm Hg lägre blodtryck minskar risken för död i slaganfall, krans-kärllsjukdom och annan vaskulär död med 30–64 procent beroende på ålder och dödsorsak.

Sid 138, figurtext

Figur 6.1 Åldersspecifika relativrisker förenade med ett 20 mm Hg lägre systoliskt blodtryck, respektive ett 10 mm Hg lägre diastoliskt blodtryck för död i slaganfall, krans-kärllsjukdom och annan kärllsjukdom [27].

Kapitel 12

Sid 424, Tabell 12.4, nedersta raden

ALLHAT, 2002 [6]	Klortalidon	5 842	4,9
	Amlodipin	5 725	
	Lisoprin	9 727	

Kapitel 14

Sid 470, figurtext

Figur 14.1 Källa: Läkemedelsboken 2003/2004. Uppdaterad per den 1 mars 2004 av S Bogentoft. Läkemedelskostnad för 90 dagars behandling med olika preparat.

2. Effekter av att blodtrycket sänks (Uppdatering av Kapitel 10)

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 krans-kärlsjukdom 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 blodtrycks-mål 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. Hos patienter med hög kardiovaskulär risk *och samtidigt* diabetes mellitus typ 2 ger blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet behandlingseffekter på hjärt-kärlsjukdom, där effekter utöver tryckreduktion också är tänkbara (ACE-hämmare, Evidensstyrka 2; ARB, Evidensstyrka 3).
10. För patienter med okomplicerad hypertoni är de gynnsamma behandlingseffekterna likartade för terapi baserad på de stora läkemedelsgrupperna tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister och ARB (Evidensstyrka 1). Beta-blockerare reducerar risken för slaganfall i mindre grad (Evidensstyrka 1). Detta beror till en del på en sämre blodtryckssänkning. (Evidensstyrka 2).

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 SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck”, Appendix 1, nr 170/2. (De nyttill-

komna studierna finns redovisade på www.sbu.se.) 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 blodtrycksutveckling. Tillvägagångssättet för den systematiska litteratursökningen och bedömningen av de enskilda studierna finns presenterat i Kapitel 4 i SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004. Här presenteras de enskilda studierna därför endast kortfattat i kronologisk ordning och i några sammanfattande tabeller (Tabell 2.1–2.9). 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 2.1–2.4 [51].

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 [13,14,121,150]. 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 vasculär 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 [136]. Aktiv terapi i form av diuretikum och reserpin i kombination jämfördes dubbelblint 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-valet 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) [16]. 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 [7,9,10,18–20,24,27,147]. 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 inkludera-

des patienter med diabetes mellitus. Hälften av deltagarna var män och hälften var vita.

Behandlingen i den aktiva gruppen var diuretikabaserad med tillägg 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 kranskärslsjukdom i gruppen som behandlades vid specialmottagningarna. Behandlingseffekterna sågs hos både män och kvinnor, i alla åldersgrupper och vid alla blodtrycksnivåer, men effekten avseende kranskärslsjukdom var större vid högre blodtrycksnivåer (dock inte statistiskt säkerställt) och mindre i yngre åldrar. Behandlingsvinsten hos yngre vita kvinnor var obetydlig. Resultaten avseende kranskärslsjukdom måste tolkas med stor försiktighet då man för diagnostik av kranskärslsjukdom 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 tvåårsuppföljning, 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 kranskärslsjukdom (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 blodtrycksstegring 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 hypertoni populationen 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 behandlingsvinster 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 enkelblind placebokontrollerad studie på 3 427 män och kvinnor för att påvisa reduktion av total mortalitet och hjärt-kärlsjukdom vid mild hypertoni [1,30,37]. Studien bröts i förtid efter 4 år pga de gynnsamma effekterna av aktiv terapi. Behandlingen baserades på diuretika, med tillägg av beta-blockerare eller metyldopa, eller kärilvidgande 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 symptomfria 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 [87]. 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 kranskärllsjukdom, 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 [5,25,114]. 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 kranskärslsjukdom 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 tillfällena 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 [35,116]. 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 viktning, fysisk aktivitet och beteendemodifiering. Uppföljningstiden var 4,4 år. Ungefär tre fjärdedelar av patienterna i de aktivt behandlade grupperna och två tredjedelar i kontrollgruppen 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 i SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1.

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 2.1).

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 [80]. 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) [73,131,141,143, 144,153]. 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 [11]. 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 hypertonipopulationen 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) [84,92,93]. 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 slagfall 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 kardiovaskulär 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.

FEVER

”The Felodipine Event Reduction Trial” (FEVER) syftade till att dubbelblindt jämföra en mild blodtryckssänkning på insjuknandet i fatalt och icke-fatalt slaganfall hos en kinesisk population [106]. Basbehandling med diuretika gavs till alla 9 711 patienter, vilket resulterade i 5/1 mm Hg blodtryckssänkning från initialt 159/92 mm Hg. Därefter gavs lågdos kalciumantagonist, vilket jämfördes mot placebo hos dessa patienter med relativt hög risk. (Under 60 års ålder krävdes ytterligare två kardiovaskulära riskfaktorer, över 60 års ålder ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor i form av tidigare hjärtinfarkt, slaganfall eller TIA, kranskärlsjukdom, hjärtsvikt eller perifer kärlsjukdom). Medelåldern på studiepopulationen var 62 år (50–79 år), 61 procent var män och patienterna följdes under i medeltal 3,3 år. Något fler patienter i placebogruppen hade diabetes mellitus typ 2 och tidigare TIA vid studiestart. Skillnad mellan aktiv behandling och placebo, var 4/2 mm Hg. Vid studiens slut hade även den placebobehandlade gruppen ett systoliskt blodtryck under 140 mm Hg i 43 procent av fallen och ett diastoliskt blodtryck under 90 mm Hg i 70 procent. Resultaten visar en klar effekt på primär utfallsvariabel, reduktion av totala antalet slaganfall, men inte på död i slaganfall. Det framkom också gynnsamma effekter på kardiovaskulära händelser, insjuknande i hjärthändelser, död, kranskärlshändelser och cancer med aktiv behandling. Det var ingen skillnad i nyinsjuknande i diabetes mellitus typ 2 mellan grupperna. Studien bedöms hålla mycket god kvalitet. Dess styrka ligger både i dess storlek och i sättet som den genomförts. Resultaten visar värdet av blodtryckssänkning också vid en mild blodtrycksförhöjning. Studiens resultat kan inte självklart generaliseras till svenska förhållanden då den genomförts på en asiatisk population.

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 kranskärlssjukdom. 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 kranskärlssjukdom 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 [57]. Man studerade effekterna av behandling vad gäller slaganfall, kranskärlssjukdom 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 kranskärslsjukdom 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) [29,58,72,76,95,96]. 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 kranskärslsjukdom. 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.

En uppföljning av studiepopulationen omkring 10 år efter studiens slut (totalt 14,3 års uppföljning) visar en kvarstående 15 procent lägre dödlighet i den initialt aktivt behandlade gruppen (19 vs 22 procent). Patienter

med diabetes mellitus typ 2 vid studiens start hade en större effekt av aktiv behandling än de utan diabetessjukdom. De patienter som under aktiv behandling i studien utvecklade diabetes mellitus hade likartad prognos som de som förblev fria från diabetessjukdom.

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 populationen 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 [61]. 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 placebogrupperna 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 [67]. 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, kranskärslsjukdom och död hos män och kvinnor i åldern 65–74 år [22]. 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 kranskärslsjukdom. Behandling påverkade inte den totala mortaliteten. Subgruppsanalyser visade likartad behandlingseffekt hos män och kvinnor avseende slaganfall men kranskärslsjukdom reducerades endast hos män. Diuretikabehandling påverkade sjuklighet i såväl slaganfall som kranskärslsjukdom 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 blodtryckssänk-

ning 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 hypertoni populationen 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) [105,158]. 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 randomiserings-

förfarande 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 [104,118,152]. 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 blodtryckskillnad 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. Hos patienter med isolerad systolisk hypertoni fann man i en förutbestämd analys att nyinsjuknande i slaganfall minskade av aktiv behandling. I gruppen med isolerad systolisk hypertoni gav aktiv terapi 2/1 mm Hg lägre målblodtryck. Hos patienter med tidigare slaganfall reducerade aktiv behandling återinsjuknande i slaganfall. Blodtryckssänkningen var i denna grupp likartad som i kontrollgruppen. Resultaten ger stöd för att ARB inte är underlägsen annan antihypertensiv terapi avseende kardiovaskulär sjuklighet och död hos en äldre hypertoni-population. 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 [53]. Resultat har rapporterats från en öppen förstudie (HYVET pilot) som gjordes för att utvärdera genomförbarheten av det tilltänkta projektet [54]. 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 antihypertensiv 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. Svagheterna 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 farmakologiska terapier 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) [3]. 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 blodtrycks kontroll. 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, kranskärlsjukdom 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 [5,25,114].

HAPPHY

I "Heart Attack Primary Prevention in Hypertension" (HAPPHY) var avsikten att studera effekterna på kranskärlssjukdom och död hos 6 569 medelålders män som randomiserades öppet till diuretika eller betablockad, vid behov med tillägg av vasodilaterare [165]. 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, kranskärlssjukdom 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 kranskärlssjukdom.

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 kranskärlssjukdom [164]. I motsats till resultaten i HAPPHY fann man i denna undersökning att död i slaganfall, insjuknande och död i kranskärlssjukdom 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 vänsterkammerhypertrofi, således definitionsmässigt hypertoni med organpåverkan, för att studera effekterna på hjärtats morfologi och funktion, och på blodtrycksrelaterade komplikationer [172]. Patienterna randomiserades till beta-blockerarbaserad terapi eller ej; tillägg var oftast kärlvidgande läkemedel, kalciumantagonister eller centralnervöst verkande medel. Uppföljningstiden var 4 år. Man visade att beta-blockerarbaserad terapi reducerade mortaliteten jämfört med annan behandling. Intressant är att regress av vänsterkammerhypertrofi kunde visas vara prognostiskt gynnsamt avseende såväl kranskärslsjukdom 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 [48]. 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 halskärnen 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 aterosklerosjukdom, 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 hypertonipopulation 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 [128]. 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 dubbelblint 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 hypertonibehandling) 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) [83,117]. 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 [82, 102]. 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) [81]. 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 försvåras 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 [52,109]. 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 frånsett en högre frekvens av proteinuri hos patienter behandlade med kalciumantagonist. Ett lägre antal händelser (utfall) än förväntat ledde till att fler patienter enrullerades 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 vänsterkammarrhypertrofi (mätt på EKG) med ARB eller beta-blockad [60,64,75,103,155,156]. 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. Behandlingseffekterna var i de båda grupperna oberoende av kroppsstorleken (BMI, body mass index). 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. Behandling baserad på ARB minskade insjuknandet i nydebuterat förmaksflimmer och därtill associerat slaganfall, jämfört med behandling baserad på beta-blockerare. En intressant iakttagelse gjord i efterhand är att 29 procent av losartangruppens gynnsamma behandlingseffekt kunde förklaras av att losartan ökar utsöndringen av urinsyra [88].

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 hypertoni-population 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

År 1994 startade den mycket stora studien ”Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) i Nordamerika [6,21,63,98,126,163]. 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 dubbelblind 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 flera fall av hjärtsvikt vid behandling med ACE-hämmare och kalciumantagonist under det första året än med diuretika. Vid studiens slut efter närmare fem år var dock risken att utveckla hjärtsvikt lägre med såväl diuretika som ACE-hämmare (som hade lika effekt) i jämförelse med kalciumantagonist. Vidare var risken för slaganfall och kardiovaskulär sjukdom högre med ACE-hämmare än med diuretika och kalciumantagonist. 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. Risken för att utveckla terminal njursvikt var likartad vid behandling med diuretika, ACE-hämmare och kalciumantagonist. Subgruppsanalyser visade att behandlingens vinst 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. När man analyserade resultaten för patienter med eller utan diabetes mellitus typ 2 eller sänkt glukostolerans vid studiens start framkom ingen skillnad i primär utfallsvariabel mellan ACE-hämmare och kalciumantagonist jämfört med diuretika i gruppen med diabetessjukdom, eller hos de med störd glukostolerans eller de utan störd glukosomsättning. 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 dubbelblint till kalciumantagonist eller beta-blockad [174]. 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 halskärlen.

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) [46]. 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 medelföljningstid 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) [168]. 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. Fyndet kan tolkas så att ACE-hämmare hos äldre män skyddar bättre mot insjuknande i hjärtsjukdom än konventionell behandling med diuretika. Svagheter 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 [120]. 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 studieupplägningen och att generaliserbarheten för svenska förhållanden begränsas av den stora andelen svarta patienter. Studiens kvalitet bedöms ändå vara mycket god.

SHELL

För att primärt undersöka kardiovaskulära händelser hos patienter med isolerad systolisk hypertoni initierades ”Treatment of Isolated Systolic Hypertension” (SHELL) [108]. Man avsåg primärt att studera 4 800 patienter, men till följd av svårigheter att inkludera patienter avbröts studien efter att 1 882 patienter hade randomiserats med PROBE-design till kalciumantagonist eller tiaziddiuretika. Medelåldern var 72 år, och i

genomsnitt (median) följdes patienterna under 32 månader. Från ett initialt blodtryck på 178/87 mm Hg reducerades detta med 37/8 mm Hg vid behandling med diuretika och med 38/8 mm Hg hos patienter behandlade med kalciumantagonist. Den blodtryckssänkande effekten var lika för kvinnor och män, samt i alla åldersgrupper. Man uppnådde ingen skillnad mellan grupperna vad gäller primär utfallsvariabel: slaganfall, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, revaskularisering, karotiskirurgi och plötslig död.

Studien bedöms ha tämligen god kvalitet, men den avslutades i förtid efter att endast 40 procent av planerade patienter hade inkluderats. Resultaten av denna öppna studie har därför ringa bevisvärde avseende effekter på sjuklighet.

JMIC-B

I den prospektiva randomiserade studien ”The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B” (JMIC-B) jämfördes en långverkande kalciumantagonist med en ACE-hämmare. Studien genomfördes med PROBE-design, och 1 650 patienter (1 135 män och 515 kvinnor) under 75 års ålder med hypertoni och samtidig kranskärslsjukdom randomiserades [171]. Totalt 1 300 individer med medelåldern 66 år deltog i slutanalysen efter 3 års uppföljning i medeltal. Som primärt effektmått valdes förekomst av hjärthändelse (hjärtinfarkt, plötslig död, angina pectoris eller hjärtsvikt som krävde sjukhusvård, allvarlig arytmi, kranskärslsintervention). En stor majoritet (92 procent) av studiepopulationen hade tidigare erhållit behandling för hypertoni. Behandlingen med kalciumantagonist resulterade i ett 2/2 mm lägre blodtryck än med ACE-hämmare. Trots detta fann man ingen skillnad mellan grupperna i uppnådda hjärthändelser.

Bedömningen blir att denna studie uppnår en acceptabel kvalitet. Studien är intressant då den direkt jämför effekterna av kalciumantagonister och ACE-hämmare hos patienter med högt blodtryck och samtidig kranskärslsjukdom. Dock är studiens statistiska styrka osäker. Angina pectoris är en utfallsvariabel som kan vara svår att värdera. Den uppnådda blodtrycksskillnaden bör vägas in i tolkningen när effekterna av de olika läkemedelsklasserna värderas. Slutligen är studien öppen, och kan

vara svår att överföra till svenska förhållanden då den genomfördes på en asiatisk population.

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 [90]. 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, vänsterkammerhypertrofi, proteinuri eller förhöjt serumkreatinin) och/eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (manifest kranskärslsjukdom, genomgången slaganfall eller transitorisk ischemisk attack, perifer arteriell sjukdom eller vänsterkammerhypertrofi 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 kranskärslsjukdom, 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 kranskärslintervention, hjärtsvikt eller akut kranskärslsjukdom 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 specifika effekterna av de två preparatgrupperna.

E-COST

I den japanska studien ”The Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial Group” (E-COST) undersöktes enkelblint 1 630 hypertensiva patienter [149]. Studien avsåg att primärt studera behov av sjukhusvård till följd av slaganfall, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt under behandling med olika doser av ARB jämfört med konventionell behandling (ej ARB eller ACE-hämmare). Patienterna följdes under i medeltal 3,1 år. Ingen traditionell beräkning av studiens statistiska styrka redovisas. Grupperna skilde sig åt avseende ingångsblodtryck och blodtryckssänkning. Med ARB sjunker blodtrycket från 162/91 mm Hg, med 22/12 mm Hg och med konventionell behandling från 166/96 mm Hg, med 28/15 mm Hg. Grupperna var också olika avseende andelen kvinnor och män som deltog; det var fler kvinnor i ARB-gruppen. Hela 418 randomiserade individer kunde inte tas med i ”intention-to-treat”-analysen. Man redovisar inte vari den konventionella behandlingen består. Resultaten visar en minskning av sjukhusvård till följd av slaganfall och hjärtinfarkt, men inte avseende hjärtsvikt i gruppen som erhöll ARB.

Trots uppenbara metodologiska brister bedöms studien vara av tämligen god kvalitet och ger viss dokumentation för ARB jämfört med konventionell behandling i denna population.

ASCOT

”Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial” (ASCOT) studerade i en faktoriell design värdet av antihypertensiv behandling med olika kombinationer av läkemedel (Blood Pressure Lowering Arm, ASCOT-BPLA) [62,123,167] och läkemedelsbehandling mot förhöjda kolesterolvärden (Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA) [132–134] hos patienter med hypertoni och måttligt förhöjd kardiovaskulär risk. Förutom hypertoni krävdes ytterligare minst tre riskfaktorer (vänsterkammerhypertrofi, diabetes mellitus typ 2, mikroalbuminuri eller proteinuri, perifer kärlsjukdom, genomgången slaganfall eller TIA, manligt kön, ålder över 55 år, rökning, förhöjda lipider, definierat som totalkolesterol/HDL-kolesterol på 6 eller högre eller ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom). Denna stora studie genomfördes i de nordiska länderna och Storbritannien. I en öppen design (PROBE) randomiserades 19 257 patienter till behandling med en kalciumantagonist (och tillägg av ACE-hämmare) eller beta-blockerare (med tillägg av diuretika) med ökning av doser och tillägg av ytterligare läkemedel enligt tydliga riktlinjer för att uppnå ett blodtryck under 140/90 mm Hg (vid diabetessjukdom under 130/80 mm Hg). Medelåldern var 63 (40–79) år, blodtrycket vid studiens start 164/95 mm Hg, 23 procent av deltagarna var kvinnor och många deltagare (27 procent) hade diabetes mellitus typ 2. Vid studiens slut hade mer än hälften nått blodtrycksmål (60 procent av de utan och 32 procent av de med diabetessjukdom) och 78 procent av deltagarna stod på två eller fler läkemedel. Gruppen som erhöll kalciumantagonist nådde ett 3/2 mm Hg lägre blodtryck. Studien stoppades i förtid efter i genomsnitt 5,5 års uppföljningstid då patienterna i kalciumantagonistgruppen uppvisade en minskad risk för död oavsett orsak. Signifikant behandlingsfördel i denna grupp sågs också för slaganfall, totala antalet kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död och nyinsjuknande i diabetes mellitus typ 2. Dock var inte det primära effektmåttet sjuklighet och död i kranskärlssjukdom skilt mellan grupperna. I en separat analys i efterhand hävdas att skillnader i blodtryckssänkning inte helt kan förklara skillnaderna i utfall.

En stor substudie på 2 199 patienter undersökte med applanationstonometri och puls vågsanalys effekterna av blodtrycksbehandling på centralt (aorta) och perifert (överarm) blodtryck [167]. Man visar att skillnaderna

i blodtryck mellan grupperna är större för det centrala blodtrycket än för det tryck som mäts konventionellt på överarmen (4 versus 1 mm Hg systoliskt blodtryck). Detta skulle kunna förklara skillnader i utfall.

De 10 305 patienter som hade ett totalkolesterol på 6,5 mmol/l eller lägre (medelvärde var 5,5 mmol/l) randomiserades dubbelblint till behandling med statin eller placebo. Efter en medianppföljningstid på 3,3 år framkom en reduktion den primära effekt variabeln (fatal och icke-fatal kranskärlsjukdom), liksom för antal slaganfall och totala antal kardiovaskulära händelser. Behandlingseffekten kom redan inom ett år [133]. Behandlingseffekten var likartad hos patienter med och utan diabetes mellitus typ 2 [134].

Denna stora väl genomförda men öppna studie bedöms vara av mycket god kvalitet. Den jämför två strategier med kombination av olika läkemedelsgrupper och effekter av att behandla mild till måttlig hyperkolesterolemi på patienter med måttligt förhöjd kardiovaskulär risk, där en stor andel är kvinnor. Studiedeltagarna och omhändertagandet motsvarar troligen väl en svensk äldre medelålders hypertoni population. En betydande del av patienterna uppnår målblodtryck. Skillnader i uppnådd blodtrycksnivå försvårar möjligheterna att utvärdera de olika läkemedlens särskilda effekter [123,140]. Den absoluta behandlingseffekten av kolesterolsänkande terapi i denna grupp patienter med välbehandlad hypertoni är liten (0,34 procent per år).

Studier med multipel riskfaktorintervention och icke-farmakologisk terapi

GPPT

En studie rörande multifaktoriell riskfaktorintervention mot kardiovaskulär sjuklighet genomfördes i Göteborg, ”Gothenburg Primary Preventive Trial” (GPPT) [166]. 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 samhället (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, kranskärslsjukdom eller död mellan interventionsgruppen 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 riskintervention är av god kvalitet. Studiens uppläggning med multifaktoriell riskintervention, utan att kontrollgruppernas omhändertagande följs, gör dock att studiens värde i detta sammanhang, dvs för att utvärdera behandlingseffekter 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 kranskärslsjukdom hos patienter med hög risk, definierat som hypertoni, hyperkolesterolemi och rökning [2,4,17,23,26,33]. 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.

Svagheterna 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 [119]. 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 [148]. Deltagare i studien rekryterades övervägande från HDFP (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 [71]. 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 hypertoni-patienter 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 [162]. 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 [8]. Patienterna randomiserades dubbelblindt 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 kranskärslsjukdom föreföll reduceras men man kunde inte statistiskt påvisa någon effekt av aktiv terapi avseende sjuklighet eller död i slaganfall eller kranskärslsjukdom. 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” [36]. 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 [68]. 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 genomgånet slaganfall utan större restsymtom eller transitorisk ischemisk attack oberoende av blodtrycksnivå randomiserades dubbelblint till behandling med diuretika eller placebo [28]. 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) [31,42,45,127]. 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 blodtryckssänkning 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 kranskärlssjukdom 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. De gynnsamma effekterna av aktiv terapi var minst lika stora hos patienter med diabetes mellitus typ 2 som hos dem utan diabetessjukdom.

Detta är en väl upplagd och genomförd studie med mycket god kvalitet. Patienter med genomgången slaganfall torde representera en högrisk-

grupp där antihypertensiva läkemedel har gynnsamma effekter oberoende av blodtrycksnivån. Fynden ger stöd för uppfattningen att en kraftigare blodtryckssänkning förebygger återinsjuknande bättre.

MOSES

Värdet av olika typer av blodtryckssänkande behandling till patienter med hypertoni och tidigare (senaste 24 månaderna) cerebrovaskulär händelse (TIA, ischemiskt och hemorragiskt slaganfall) undersöktes i the "Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention" (MOSES) [129]. I studien inkluderades 1 352 patienter enligt PROBE-design och randomiserades till behandling med ARB eller kalciumantagonist. Patienter med medelåldern 68 år följdes under i medel 2,5 år, och det var en jämn fördelning mellan kvinnor och män. Man uppnådde en något bättre blodtryckssänkning i den kalciumantagonist-behandlade gruppen (2/1 mm Hg). Två tredjedelar av båda studiepopulationerna erhöll kombinationsbehandling. Primär effektvariabel var total död kombinerat med kardiovaskulära och cerebro-vaskulära händelser. Behandling med ARB resulterade i ett bättre utfall.

Studien bedöms hålla en god kvalitet. Det är intressant att gruppen som erhöll ARB påvisar ett bättre utfall trots ringa blodtrycksskillnad mellan grupperna. Studiens svaghet ligger i att den statistiska beskrivningen i viss mån är ofullständig, att samma händelser kan ha räknats två gånger samt att TIA, vilket är en något odistinkt diagnos, utgör en stor del av antalet sluthändelser.

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 [15,34]. 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 [151]. 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 [69,70]. Vidare jämfördes dubbelblint effekterna av blodtrycks-sänkning 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 medeluppföljningstid 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 [130]. Den uppvisar ett relativt stort bortfall från randomiserad terapi. I förening med de små studiegrupper-

na 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) [50]. 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. Man fann också signifikanta skillnader i primära händelser, även 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 [100]. 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 (dubblerad 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 [43]. 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 [111]. 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 Diabéticos” (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 [110]. Den primära utfallsvariabeln var förändring i njurfunktion, mätt som en dubblering 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 diabetessjukdom. 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)

[56,170]. 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 $1,73 \text{ m}^2$), terminal njursvikt och död. I jämförelse mellan högre och lägre målblodtrycksnivå nådde gruppen med den lägre trycknivån inte riktigt målblodtryck (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. När de tre läkemedelsgrupperna analyserades separat i efterhand noterades dock en lägre risk för terminal njursvikt och död med lägre blodtryck i kalciumantagonistgruppen. 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 inte att blodtrycksnivån tydligt 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 [173]. De hade kranskärslssjukdom, 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 placebogrupperna 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 kranskärslssjukdom.

De 3 577 individerna med diabetes mellitus typ 2 i HOPE analyserades separat enligt ett förutbestämt protokoll, MICRO-HOPE [12]. 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 i SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1. 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 [74]. De randomiserades 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 reduktion (20 procent) 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 diabetesjukdom. 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 hjärt-

infarkt 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 kranskärlssjukdom, 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.

ACTION

I ”A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS” (ACTION) studerades dubbelblint effekten av en kalciumantagonist mot placebo hos patienter med stabil symtomatisk kranskärlssjukdom [122]. Under i medeltal 4,9 år studerades 7 665 patienter med medelåldern 63 år. Man erhåller en (5/3 mm Hg) kraftigare sänkning av blodtrycket i den aktivt behandlade gruppen. Trots detta sågs ingen skillnad i primär utfallsvariabel, som var tid till någon av följande händelser: död, akut hjärtinfarkt, refraktär angina pectoris, revaskularisering, nydebuterad hjärtsvikt eller handikappande slaganfall.

En separat analys gjordes av de 3 977 individer som vid inklusion hade ett förhöjt blodtryck (140–200/90–105 mm Hg) [107]. Av dessa behandlades närmare 80 procent med beta-blockerare och knappt 30 procent hade ACE-hämmare eller ARB. En fjärdedel av hypertensionpopulationen utgjordes av kvinnor. Hos dessa hypertensiva patienter sågs en blodtryckssänkande effekt av aktiv behandling med 15/7 mm Hg jämfört med 8/4 mm Hg vid placebo. I den hypertensiva gruppen framkom en positiv effekt av aktiv behandling på slaganfall, hjärtsvikt och behov av kranskärlsröntgen (effekter vilka man inte såg i den totala studiepopulationen).

Studien bedöms hålla god kvalitet. Den undersöker en stor högriskpopulation av hypertensionpatienter och analysen var definierad i förväg. En

styrka är att patienter med hypertoni och kranskärslsjukdom, således högrisk, undersöks. En svaghet med studien kan vara att nydebuterad hjärtsvikt och angina pectoris som del i den kombinerade utfallsvariabeln kan vara svåra att värdera.

PEACE

För att utvärdera betydelsen av ACE-hämning till patienter med stabil kranskärslsjukdom och bevarad vänsterkammarmfunktion initierades "Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease" (PEACE) [49]. Man avsåg primärt att jämföra effekten av ACE-hämmare och placebo på kardiovaskulär död och icke fatal hjärtinfarkt hos 14 100 patienter. Efter randomisering av cirka 1 500 patienter, ansågs detta inte genomförbart, varför primär effektvariabel ändrades till att inkludera även revaskularisering. Detta resulterade i att antalet deltagare kunde reduceras. Slutligen kom 8 290 patienter (18 procent kvinnor) med en medelålder av 64 år att följas under 4,8 år (median). Två år före studiens slut uppmanades alla provare att ge patienter med diabetes mellitus (17 procent), proteinuri eller hypertoni med mikroalbuminuri öppen behandling med ACE-hämmare. Studiepopulationen hade ett medelblodtryck på 134/78 mm Hg vid studiens start; 45 procent hade hypertoni. Aktiv behandling resulterade i 3/1 mm Hg lägre blodtryck, men det var inte i någon skillnad i sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom mellan grupperna.

Studien bedöms vara av god kvalitet och den kompletterar resultaten från undersökningar med likartad frågeställning (HOPE, EUROPA). En fördel med studien är att patienterna här var bättre kontrollerade avseende övriga riskfaktorer jämfört med tidigare studier (HOPE, EUROPA). Till studiens svagheter hör förändringar i primär effektvariabel och att ett stort antal patienter kom att erhålla öppen behandling med ACE-hämmare.

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) [112], se även Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.) 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 manifesterad blodtrycksjukdom. 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), eller högre (SCOPE), se också Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.) 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 i SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1.

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 Appendix 3, Table 4, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

Hos äldre hypertoni-patienter 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 Appendix 3, Table 5, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2). (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

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 2.1–2.3).

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 2.4), se även Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

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) (Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. 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 Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

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, IPPSH, HEP, HAPPHY, STOP, MRC older), kalciumantagonister (Syst-Eur, STOP-2, Syst-China, INSIGHT, NORDIL, CONVINCENCE, ALLHAT, ASCOT, FEVER), ACE-hämmare (CAPPP, STOP-2, ALLHAT, ANBP2) och ARB (LIFE, SCOPE, E-COST). För patienter med okomplicerad hypertoni är behandlingseffekterna av terapi baserad på läkemedelsgrupperna diuretika, kalciumantagonister, ACE-hämmare och ARB likartad. Detta gäller vid både systolisk och diastolisk blodtrycksförhöjning. För beta-blockerare förefaller behandlingseffekterna vara svagare (LIFE, ASCOT) och detta synes särskilt gälla för slaganfall och för de äldre [55,91,101,113,169]. De allra flesta studier är gjorda med betablockeraren atenelol. Den svagare behandlingseffekten av beta-blockerare kan till del bero på att man uppnår en mindre blodtryckssänkning. Skillnader i blodtryckssänkande effekt mellan beta-blockerare och andra läkemedelsgrupper accentueras om man beräknar centralt blodtryck i stället för blodtrycket i överarmen [115,167].

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 [89]. 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-kärlhän-

dels 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. En studie (FEVER) har utvärderat effekten av kalciumantagonist eller placebo som tillägg till diuretika, varvid blodtrycket sjönk från 154/91 mm Hg till 137/82 respektive 142/85 mm Hg, och kardiovaskulär sjuklighet och död reducerades mer i gruppen som erhöll det lägre blodtrycket.

Epidemiologiska data (se Kapitel 6, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1), 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 [78]. 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 [142]).

Kön

Kvinnor har en lägre absolut risk för kardiovaskulära händelser än män, se Appendix 1, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.) 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 t ex 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 tilläggs effekt av acetylsalicylsyra men inte någon ytterligare effekt av en mer uttalad trycksänkning [93]. 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, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1).

Ålder

Under 1990-talet har flera studier specifikt undersökt effekten av antihypertensiv 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 [78], 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 (en liknande trend sågs i ASCOT), 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 hypertoni-patienter. 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 HDL). 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 lipidrubbingen.

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 kranskärlsjukdom. 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)[132]. I denna studie var dock blodtrycket

mycket väl kontrollerat, vilket kan vara förklaringen till patienternas lilla absoluta behandlingsvinst (0,34 procent per år) [132].

Inte i någon av studierna av äldre hypertoni-patienter 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 [138,159].

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 fem studier (ANBPS, HDFP, LIFE, 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, body mass index) 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 hypertoni-patienter. Samtidigt var den absoluta insjuknandefrekvensen anmärkningsvärt nog högre hos smala hypertoni-patienter (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 hypertoni-patienter (SHEP). I LIFE bekräftas att risken för hjärt-kärlkomplikationer ökar med tilltagande övervikt. Däremot sågs ingen interaktion mellan behandlingseffekt och kroppsvikt (BMI, body mass index). 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 antihyper-

tensiv 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 diabetespatienter i studier där patienter med hypertoni ingår (SHEP, HOPE, Syst-Eur, INSIGHT, STOP-2, LIFE, ABCD, ALLHAT, ASCOT), 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 hypertoni-patienter som har diabetes mellitus typ 2 jämfört med dem utan diabetes, beroende på deras högre kardiovaskulära risk (absolut risk), vilket illustreras i Tabell 2.9. Den relativa behandlingseffekten är också större för hypertoni-patienter 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 som är lägre än 130/80 mm Hg [65,157] 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, CONVINCENCE, INVEST, ALLHAT, ASCOT).

I studier med hjärt-kärlhändelser som primär utfallsvariabel har behandling med ACE-hämmare rapporterats ge större behandlings-

effekter än kalciumantagonister avseende kranskärslsjukdom (ABCD) eller sammantagen vaskulär död (FACET), medan ACE-hämmarbaserad terapi jämförd med beta-blockadbaserad 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 (ALLHAT) inte heller några skillnader vid jämförelse mellan alfa-blockerare och diuretika eller vid jämförelse mellan ACE-hämmare eller kalciumantagonist och diuretika. När ACE-hämmare och konventionell terapi (diuretika och beta-blockerare) jämförs ses likvärdiga resultat i en studie (STOP-2), medan en annan visar fördelar för behandling med ACE-hämmare (CAPPP). En studie på patienter med förhöjd risk visar att behandling med kalciumantagonist (oftast i kombination med ACE-hämmare) ger bättre blodtryckssänkning och behandlingseffekt än beta-blockerare (oftast i kombination med diuretika) (ASCOT). Slutligen visar en studie att ARB-baserad terapi ger betydande behandlingseffekter jämfört med beta-blockerarbaserad terapi. I denna studie hade alla patienter hög risk i form av relativt hög medelålder och hypertensiv hjärtpåverkan i form av vänsterkammerhypertrofi (LIFE). Det är fortfarande i viss mån oklart om nyutvecklad diabetes mellitus under behandling med beta-blockerare och tiaziddiuretika har samma prognostiskt ogynnsamma effekter som annan diabetes på sjukdomsutveckling och död [44,96,160]. Betydelsen av antihypertensiv terapi för utvecklingen av diabetes diskuteras även i Kapitel 12, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1.

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. Om detta kan förklaras enbart av en kraftigare blodtrycksreducerande effekt är ännu ofullständigt klarlagt [115,123,140,167].

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. I en mycket stor studie var risken för att utveckla terminal njursvikt lika för patienter behandlade med diuretika, ACE-hämmare och kalciumantagonist (ALLHAT). Om studiepopulationen delades in med hänsyn till njurfunktion (normal, mild, måttlig till allvarlig) var resultaten mellan läkemedelsgrupperna lika, oberoende av njurfunktion och förekomst av diabetes mellitus typ 2. 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.

I en studie på patienter med genomgången cerebrovaskulär sjukdom var riskreduktionen för en ny kardiovaskulär händelse större med ARB än med kalciumantagonist (MOSES; 2/1 mm Hg kraftigare blodtryckssänkning med kalciumantagonist). Liknande resultat sågs i en förutbestämd analys av patienter med hypertoni och tidigare genomgången slaganfall (SCOPE; lika blodtryckssänkning med ARB och i kontrollgrupp). Studiepopulationerna är dock små och möjligheten att olika läkemedelsgrupper kan skilja sig åt beträffande gynnsamma effekter på patienter med genomgången cerebrovaskulär sjukdom är ännu ofullständigt studerat. 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 [97,135]. 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 vänsterkammerhypertrofi

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. Förmaksflimmer är vanligt förekommande vid hypertoni och samtidig hjärtpåverkan. Vissa undersökningar har därför särskilt valt att studera hypertoni-patienter med vänsterkammerhypertrofi (Yurenev, LIFE) eller dokumenterad kranskärslssjukdom (INVEST, JMIC-B). Betydelsen av vänsterkammerhypertrofi diskuteras i Kapitel 11, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1. Andra studier har inkluderat hypertoni-patienter 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 gör 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, slag-anfall 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, vänsterkammerhypertrofi, kranskärlsjukdom 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 [125,137]. 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 [34]. Patienter behandlade med beta-blockerare hade inte heller någon ökad risk för dessa komplikationer jämfört med patienter behandlade med ACE-hämmare [15].

Behandling vid hög kardiovaskulär risk och kranskärlssjukdom

Ett brett riskfaktortänkande vid behandling av hjärt-kärlsjukdom är numera väl etablerat. Renin-angiotensin-aldosteronsystemet har en mycket central roll vid utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar. För att belysa detta studerades i HOPE, EUROPA och PEACE effekterna av ACE-hämmare behandling jämfört med placebo till patientgrupper med flera kardiovaskulära riskfaktorer. En stor andel av patienterna, 47, 27 respektive 46 procent, hade hypertoni. I två studier (HOPE, EUROPA) gav behandling påtagliga behandlingseffekter i form av minskad sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom. En studie (PEACE) visade inga behandlingseffekter, vilket tolkades som en följd av att övriga kardiovaskulära riskfaktorer i högre grad var under god kontroll i denna undersökning. Resultaten var likvärdiga hos patienter med och utan hypertoni, liksom hos patienter med och utan diabetes mellitus typ 2. De visade behandlingseffekterna kan sannolikt till stor del förklaras av en blodtryckssänkande effekt (ACTION), men kan tolkas som att ACE-hämmare kan ha en hjärt-kärlskyddande effekt utöver den blodtryckssänkande effekten, åtminstone vid aterosklersjukdom där riskfaktorer inte är under god kontroll [59,161].

Patienter med hypertoni har en försämrad prognos vid akut hjärtinfarkt [77]. Vid genomgången hjärtinfarkt och komplicerande hjärtsvikt ger ACE-hämmarbehandling lika [139] eller bättre [79] effekt på kardiovas-

kulär 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 [47]. 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 [94].

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). En jämförelse mellan ACE-hämmare och kalciumantagonist ger också likartad behandlingseffekt (E-COST). Också i VALUE var kranskärslsjukdom vanligt förekommande (46 procent). Det är dock svårt att jämföra effekterna av de två ingående läkemedelsgrupperna ACE-hämmare eller kalciumantagonist (E-COST) och ARB eller kalciumantagonist (VALUE), då man inte uppnådde samma blodtryckssänkning i de två behandlingsgrupperna.

Förmaksflimmer är vanligt vid hypertoni och innebär en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer. ACE-hämmare och ARB har visats reducera risken för nyinsjuknande och återfall i förmaksflimmer [41,66,85]. Behandling baserad på ARB reducerar risken för slaganfall associerad till nydebuterat förmaksflimmer jämfört med behandling baserad på beta-blockerare i en studie med patienter med hypertoni och hög risk (LIFE). Vidare var i denna studie skillnaden i behandlingseffekt till förmån för gruppen som behandlades med ARB större för patienter med förmaksflimmer vid studiens start. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan därför vara av särskilt värde vid förmaksflimmer eller hög risk för sådan arytmi.

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 [143]. Betydelsen av alkohol för behandlingsresultatet belyses vidare i Kapitel 9, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1.

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, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1. 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, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1.

Sammanfattande synpunkter avseende behandlingseffekter

Denna sammanställning omfattar 67 studier rörande behandling av mild till måttlig hypertoni. Av dessa utvärderar 21 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 21 studier rör direkta jämförelser mellan olika läkemedelsgrupper. Resterande 19 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 SBU-rapporten från 1994 har 43 av 67 studier tillkommit. De publikationer som tillkommit under den senaste tioårsperioden har främst jämfört olika läkemedelsgruppers behandlingseffekter och belyst behandling av isolerad systolisk hyper-

toni, 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 kranskärlssjukdom har läkemedelsbehandling en relativt sett mindre och varierande effekt, men det förhållandet att kranskärlssjukdom 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 [86,124,145,154]. År 1993 analyserade Hebert och medarbetare 17 studier och visade att antihypertensiv 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, kranskärlssjukdom med 16 procent och total vaskulär mortalitet med 21 procent [86]. Staessen och medarbetare utvärderade år 2001 betydelsen av systolisk blodtryckssänkning i en metaanalys baserad på nio studier [146]. De fann t ex att en reduktion av det systoliska blodtrycket med 10 respektive 20 mm Hg leder till en relativ reduktion (oddskvot) av alla slaganfall med 40 respektive 44 procent, medan den relativa reduktionen (oddskvot) för all hjärtinfarkt uppgår till 31 respektive 21 procent. I en senare uppdaterad analys baserad på 30 studier erhålls samstämmiga resultat [145]. 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 [154]. Ytterligare en metaanalys av Psaty och medarbetare (med en annorlunda metodik) studerade i 42 studier den genomsnittliga riskreduktionen när antihypertensiv terapi jämförs med sedvanligt medicinskt omhändertagande, placebo eller ingen behandling [124]. De fann att aktiv behandling minskar risken för slaganfall med 31–32 procent, risken för kranskärslsjukdom 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 ett 20 mm Hg lägre blodtryck, eller ett 10 mm Hg lägre diastoliskt blodtryck hos personer 60–69 år gamla är associerat med en signifikant minskad risk (hazard ratio) för död av slaganfall (med 57–60 procent), kranskärslsjukdom (med 44 procent) och av kärlrelaterad orsak sammantaget (med 47–51 procent) [99]. Dessa resultat är i god överensstämmelse med den riskreduktion som kan förväntas om man utgår från resultat erhållna i enskilda observationsstudier (se Kapitel 6, SBU-rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck”, 2004, nr 170/1).

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 patientens ålder.

Vid direkta jämförelser mellan behandlingsstrategier baserade på olika läkemedelsgrupper är behandlingseffekterna hos patienter utan annan samtidig sjukdom eller komplicerande tillstånd likartade för diuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister och ARB eller kombinationer av dessa läkemedelsgrupper. Detta stöds av resultat från metaanalyser [145,154]. Beta-blockerare uppvisar en svagare effekt, vilket ses tydligast hos äldre patienter. Detta illustreras av flera metaanalyser [55,91,101,113]. Huvudsakligen är beta-blockeraren atenolol studerad. 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 lipidsänkande 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, lipidrubbnings och övervikt. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet genom behandling med ACE-hämmare eller ARB minskar 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. Om olika läkemedelsgrupper skiljer sig åt avseende de gynnsamma effekterna är ännu ofullständigt belyst.

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 vänsterkammerhypertrofi 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 aterosklerosjukdom. 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) [67].

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, kalciumantagonister och ARB har likartade gynnsamma behandlingseffekter vid okomplicerad hypertoni. Behandlingseffekten av beta-blockerare är mindre, betingat av en lägre riskreduktion av slaganfall. Detta kan till del vara relaterat till en sämre blodtryckssänkande effekt.

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 behandlingseffektivitet.

Tabell 2.1 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier med aktiv farmakologisk terapi mot kontroll: design.

Studie År Referens	Antal	Intervention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
VA II 1970 [13,14,121,150]	380	D + reserpin + hydralazin Placebo	324	100	24–75
USPHS 1977 [136]	389	D + reserpin Placebo	288	80	21–55
VA–NHLBI 1978 [16]	1 012	D Placebo	810	81	21–50
HDFP 1979 [7,9,10,18– 20,24,27,147]	10 940	D Sedvanlig terapi	10 910	54	30–69
ANBPS 1980 [1,30,37]	3 427	D Placebo	3 339	63	30–69
Oslo 1980 [87]	785	D Ingen behandling	785	100	40–49
MRC 1985 [5,25,114]	17 354	D BB Placebo	14 000	52	35–64
EWPHE 1985 [38–40]	840	D Placebo	816	30	≥60
HEP 1986 [57]	884	BB Sedvanlig terapi		31	60–79
SHEP 1991 [29,58,72,76,95]	4 736	D Placebo		43	≥60

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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
170/77	160-219/<90	12/4	4,5	14,0; 3,9	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.1 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
STOP 1991 [61]	1 627	D BB Placebo	1 627	37	70–84
MRC older 1992 [22]	4 396	D BB Placebo	3 000	42	65–74
TOMHS 1993 [35,116]	902	D BB ACEi CCB AB Placebo	898	62	45–69
BBB 1994 [80]	2 127	Mer intensiv Mindre intensiv	1 985	53	46–71
Syst-Eur 1997	4 695	CCB Placebo	4 458	33	>60
HOT 1998 [84,92,93]	18 792	<90 mm Hg <85 mm Hg <80 mm Hg	17 710	53	50–80
Syst-China 2000 [105,158]	2 394	CCB Placebo	2 157	64	>60
SCOPE 2003 [104]	4 937	ARB Placebo	4 929	36	70–80
HYVET Pilot 2003 [54]	1 283	D ACEi Placebo	1 259	37	80–90

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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
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

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.1 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
FEVER 2005 [106]	9 711	CCB Placebo	9 681	61	50–79

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

AB = Alfa-blockerare
ACEi = ACE-hämmare
ARB = Angiotensin II-receptorblockerare
BB = Beta-blockerare
CCB = Kalciumantagonist
D = Diuretika

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
159/92	160–210/95–115 eller antihypertensiv terapi	4/2	3,3	14,5; 4,0	Högt

Tabell 2.2 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier som jämför olika farmakologiska terapier (ej placebo): design.

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
IPPPSH 1985 [3]	6 357	BB Icke-BB	6 330	50	40–64
HAPPHY 1987 [165]	6 569	BB D	6 505	100	40–64
MAPHY 1988 [164]	3 234	BB D	3 233	100	40–64
Yurenev 1992 [172]	304	BB Icke-BB		100	
MIDAS 1996 [48]	883	CCB D + ACEi		78	40–70
VHAS 1997 [128]	1 414	CCB D	1 104	49	40–65
NICS-EH 1999 [32]	429	CCB D	414	33	≤60
CAPP 1999 [83,117]	10 985	ACEi BB/D	10 584	53	25–66
STOP-2 1999 [82,102]	6 614	CCB ACEi BB/D	6 614	33	70–84

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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
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

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.2 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
NORDIL 2000 [81]	10 881	CCB BB/D	10 829	49	50–69
INSIGHT 2000 [52,109]	6 575	CCB D	4 041	47	55–80
LIFE 2002 [60,103]	9 193	ARB BB	9 181	46	55–80
ALLHAT 2002 [6,21]	42 418	D CCB ACEi AB	40 984	53	>55
ELSA 2002 [174]	2 334	CCB BB	1 520	55	45–75
CONVINCE 2003 [46]	16 602	CCB BB/D	16 476	44	≥55
ANBP2 2003 [168]	6 083	ACEi D	5 918	49	65–84
INVEST 2003 [120]	22 570	CCB BB	21 414	48	≥50
SHELL 2003 [108]	1 882	CCB D	1 667	38	>60

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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
168/91	≥160/≥90	1/0	4,1	13,0; 3,7	Högt
150/86	Antihypertensiv terapi	0/0	2,7	13,3; 3,7	Högt
178/87	≥160/≤95	0/1	2,7	11,2; 2,0	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.2 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
JMIC-B 2004 [171]	1 650	CCB ACEi	1 300	69	<75
VALUE 2004 [90]	15 313	ARB CCB	15 245	57	≥50
E-COST 2005 [149]	2 048	ARB Sedvanlig terapi	1 630	45–49	35–79
ASCOT 2005 [62,123,167]	19 342	CCB + ACEi BB + D	19 257	81	40–79

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

AB = Alfa-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

BB = Beta-blockerare

CCB = Kalciumantagonist

D = Diuretika

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlings-effekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
146/82	Ingen	2/2	3,0	11,5; 2,0	Högt
155/88	160–210/95–115 eller pågående terapi	2/1	4,2	14,0; 3,5	Högt
162–166/91–96	140–180/90–110	2/2	3,1	9; 1,7	Medelhögt
164/95	>160/100 eller pågående terapi	3/2	5,4	14,2; 4	Högt

Tabell 2.3 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 [166]	686	Icke-farm + BB/D Sedvanlig terapi	686	100	47–55
MRFIT 1990 [2,4,17,23, 26,33]	8 012	Icke-farm + D Sedvanlig terapi	7 985	100	35–57
Patel 1985 [119]	192	Stress + icke-farm Icke-farm	175	61	35–64
Stamler 1987 [148]	189	Icke-farm Ingen behandling	177	64	≥35
RIS 1998 [71]	508	Icke-farm Sedvanlig terapi	508	100	50–72
TONE 1998 [162]	975	Saltreduktion Viktreduktion Salt-vikt-reduktion Sedvanlig terapi	949	53	60–80

(*) Se text för detaljer. För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nyttillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

BB = Beta-blockerare

D = Diuretika

Icke-farm = Icke-farmakologisk terapi

Stress = Stresshantering

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlingseffekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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	Antihypertensiv terapi	4/2	6,6	12,2; 3,4	Högt
128/71	Antihypertensiv terapi	3-5/1-2	2,4	12,0; 2,7	Högt

Tabell 2.4 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier vid komplicerande sjukdomar: design.

Studie År Referens	Antal	Intervention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
Hypertonibehandling efter slaganfall					
HSCSG 1974 [8]	452	D + reserpin Placebo	400	59	≤74
Dutch TIA 1993 [36]	1 474	BB Placebo	1 474	66	Medelålder 52
TEST 1995 [68]	720	BB Placebo		61	Medelålder 70
PATS 1995 [28]	5 665	D Placebo	3 353	72	Medelålder 60
PROGRESS 2001 [31]	6 105	ACEi + D Placebo	6 102	70	30–90
MOSES 2005 [129]	1 405	ARB CCB	1 352	54	<85

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlingseffekt 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
151/87	Behandlingskrävande hypertoni	2/1	2,5	12,7; 3,5	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.4 fortsättning

Studie År Referens	Antal	Inter- vention	Uppföljda	% Män	Ålder, år
Hypertonibehandling och diabetes					
UKPDS 1998 [15]	1 148	Mer intensiv Mindre intensiv BB ACEi	1 101	54	Medelålder 56
FACET 1998 [151]	380	ACEi CCB	376	60	Medelålder 63
ABCD 2000 [69,70,130]	470	Mer intensiv Mindre intensiv ACEi CCB		66	40–74
REENAL 2001 [50]	1 513	ARB Placebo	1 510	63	31–70
IDNT 2001 [100]	1 205	ARB CCB Placebo	1 704	67	30–70
J-MIND 2001 [43]	436	CCB ACEi	293	50	Medelålder 60
DIABHYCAR 2004 [111]	4 912	ACEi Placebo	4 074	69	>50

Blodtryck vid inklusion, mm Hg	Blodtrycksgräns för inklusion, mm Hg	Behandlingseffekt mellan grupper, mm Hg	Medeluppföljning, år	Studiekvalitet Summa poäng; total bedömning	Bevisvärde
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			
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	2/1	3,9	13,2; 2,8	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.4 fortsättning

Hypertonibehandling och njursjukdom					
ESPIRAL 2001 [110]	241	ACEi CCB		58	20–74
AASK 2002 [170]	1 094	Mer intensiv Mindre intensiv ACEi CCB BB	754	61	18–70
Hypertonibehandling och kardiovaskulär risk					
HOPE 2000 [12,173]	9 297	ACEi Placebo	9 288	74	>50
EUROPA 2003 [74]	12 218	ACEi Placebo	12 215	85	≥18
ACTION 2004 [107]	3 977	CCB Placebo	3 215	76	>35
PEACE 2004 [49]	8 290	ACEi Placebo	8 158	84	>50

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

* = Medelvärde

ACEi = ACE-hämmare; ARB = Angiotensin II-receptorblockerare;

BB = Beta-blockerare; CCB = Kalciumantagonist; D = Diuretika

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			
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
185/85	≤140–200/ 90–105	7/3	4,9	13,3; 3,2	Högt
133/78	Inga gränser	3/1	4,8	13;3; 3,2	Högt

Tabell 2.5 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 [13,14,121,150]	D + reserpin Hydralazin Placebo	↓
USPHS, 1977 [136]	D + reserpin Placebo	0
VA-NHLBI, 1978 [16]	D Placebo	0
HDFP, 1979 [7,9,10,18-20,24,27,147]	D Sedvanlig terapi	↓
ANBPS, 1980 [1,30,37]	D Placebo	↓
Oslo, 1980 [87]	D Ingen behandling	↓
MRC, 1985 [5,25,114]	D BB Placebo	↓
EWPHS, 1985 [38-40]	D Placebo	0
HEP, 1986 [57]	BB Sedvanlig terapi	↓
SHEP, 1991 [29,58,72,76,95]	D Placebo	↓
STOP, 1991 [61]	D BB Placebo	↓
MRC older, 1992 [22]	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 2.5 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
TOMHS, 1993 [35,116]	D BB ACEi CCB AB Placebo	0
BBB, 1994 [80]	Mer intensiv Mindre intensiv	0
Syst-Eur, 1997 [141,143,144,153]	CCB Placebo	↓
HOT, 1998 [84,92,93]	<90 mm Hg <85 mm Hg <80 mm Hg	0
Syst-China, 2000 [105,158]	CCB Placebo	↓
SCOPE, 2003 [104]	ARB Placebo	0
HYVET Pilot, 2003 [54]	D ACEi Placebo	↓
FEVER, 2005 [106]	CCB Placebo	↓

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De ny tillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

↓ = Signifikant reduktion

0 = Ingen signifikant påvisbar effekt

AB = Alfa-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

BB = Beta-blockerare

CCB = Kalciumantagonist

CHD = Kranskärlssjukdom

D = Diuretika

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
↓	↓	↓	Aktiv terapi bättre

Tabell 2.6 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier som jämför olika farmakologiska terapier (ej placebo): resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Jämför olika farmakologiska terapier		
IPPPSH, 1985 [3]	BB Icke-BB	0
HAPPHY, 1987 [165]	BB D	0
MAPHY, 1988 [164]	BB D	*
Yurenev, 1992 [172]	BB Icke-BB	0
MIDAS, 1996 [48]	CCB D + ACEi	0
VHAS, 1997 [128]	CCB D	
NICS-EH, 1999 [32]	CCB D	0
CAPP, 1999 [83,117]	ACEi BB/D	*
STOP-2, 1999 [82,102]	D/BB ACEi CCB	0
NORDIL, 2000 [81]	CCB BB/D	*
INSIGHT, 2000 [52,109]	CCB D	0
LIFE, 2002 [60,103]	ARB BB	*
ALLHAT, 2002 [6,21]	D CCB ACEi AB	*

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 slaganfall än ACEi trots högre blodtryck
*	0	0	ACEi färre hjärtinfarkter än CCB
0	0	0	CCB bättre än BB/D
0	0	0	D färre fatala hjärtinfarkter än CCB
0	0	0	ARB bättre än BB
0	0	0	CCB mer hjärtsvikt än D. ACEi mer hjärtsvikt och slaganfall än D. AB mer slaganfall än D

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.6 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
ELSA, 2002 [174]	BB CCB	
CONVINCE, 2003 [46]	CCB BB/D	0
ANBP2, 2003 [168]	ACEi D	0
INVEST, 2003 [120]	CCB BB	0 ¹
SHELL, 2003 [108]	CCB D	0
JMIC-B, 2004 [171]	CCB ACEi	0
VALUE, 2004 [90]	ARB CCB	0
E-COST, 2005 [149]	ARB Sedvanlig terapi	*
ASCOT, 2005 [62,123,167]	CCB + ACEi BB + D	*

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nyttillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

* = Signifikant reduktion

0 = Ingen signifikant påvisbar effekt

¹ Icke-fatala händelser

AB = Alfa-blockerare

ACEi = ACE-hämmare

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

BB = Beta-blockerare

CCB = Kalciumantagonist

CHD = Kranskärslssjukdom

D = Diuretika

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
	0	0	
0	0	0	
*	0	0	ACEi färre hjärtinfarkter än D
0 ¹	0	0	
0	0	0	
0	0	0	
*	0	0	CCB färre hjärtinfarkter än ARB
*	0	0	ARB bättre
0	*	*	CCB + ACEi bättre

Tabell 2.7 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 [166]	Icke-farm + BB/D Sedvanlig terapi	0
MRFIT, 1990 [2,4,17,23,26,33]	Icke-farm + D Sedvanlig terapi	0
Patel, 1985 [119]	Stresshantering + icke-farm Icke-farm	0
Stamler, 1987 [148]	Icke-farm Ingen behandling	0
RIS, 1998 [71]	Icke-farm Sedvanlig terapi	*
TONE, 1998 [162]	Saltreduktion Salt-viktreduktion Sedvanlig terapi	0

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

* = Signifikant reduktion

0 = Ingen signifikant påvisbar effekt

BB = Beta-blockerare

CHD = Kranskärslsjukdom

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-farm
0	0		
0		*	Icke-farm bättre än sedvanlig terapi
0			

Tabell 2.8 Sammanfattning av randomiserade kontrollerade studier vid komplicerande sjukdomar: resultat.

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Hypertonibehandling efter slaganfall		
HSCSG, 1974 [8]	D + reserpin Placebo	0
Dutch TIA, 1993 [36]	BB Placebo	0
TEST, 1995 [68]	BB Placebo	0
PATS, 1995 [28]	Diuretika Placebo	*
PROGRESS, 2001 [21]	ACEi + D Placebo	*
MOSES, 2005 [129]	ARB CCB	*
Hypertonibehandling och njursjukdom		
ESPIRAL, 2001 [110]	ACEi CCB	0
AASK, 2002 [170]	Mer intensiv Mindre intensiv ACEi CCB BB	

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	ARB bättre än CCB
0	0	0	
	0	0	
		*	ACEi bättre än både BB och CCB

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.8 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Hypertoni och diabetes		
UKPDS, 1998 [15]	Mer intensiv Mindre intensiv	*
	BB ACEi	0
FACET, 1998 [151]	ACEi CCB	0
ABCD, 2000 [69,70,130]	ACEi CCB	
	Mer intensiv Mindre intensiv	0
RENAAL, 2001 [50]	ARB Placebo	0
IDNT, 2001 [100]	ARB CCB Placebo	
J-MIND, 2001 [43]	CCB ACEi	0
DIABHYCAR, 2004 [111]	ACEi Placebo	0

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
0	0	*	Intensiv bättre än mindre intensiv
0	0	0	
0	0	0	ACEi bättre än CCB på kombinerade utfallsvariabeln hjärtinfarkt + slaganfall + angina pectoris
*		0	ACEi bättre än CCB
0	*		Mer intensiv bättre än mindre intensiv
0	0	0	
	0	0	
0	0	0	
0	0	0	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2.8 fortsättning

Studie, år Referens	Intervention	Alla stroke
Hypertonibehandling och kardiovaskulär risk		
HOPE, 2000 [12,172]	ACEi Placebo	*
EUROPA, 2003 [74]	ACEi Placebo	0
ACTION, 2004 [107]	CCB Placebo	*
PEACE, 2004 [49]	ACEi Placebo	0

För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

* = Signifikant reduktion

0 = Ingen signifikant påvisbar effekt

ACEi = ACE-hämmare

ARB = Angiotensin II-receptorblockerare

BB = Beta-blockerare

CCB = Kalciumantagonist

CHD = Kranskärslssjukdom

D = Diuretika

Alla CHD	Total mortalitet	Total vaskulär mortalitet	Bedömning
*	*	*	ACEi bättre än placebo
*	0	*	ACEi bättre än placebo
0	0	0	CCB bättre än placebo
0	0	0	

Tabell 2.9 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 [7,9,10,18–20,24,27,147]	D Sedvanlig terapi	–27	–21
SHEP, 1991 [29,58,72,76,95]	D Placebo	–54	–23
Syst-Eur, 1997 [141,143,144,153]	CCB Placebo	–69	–36
HOT, 1998 [84,92,93]	<90 mm Hg <80 mm Hg	–51	–11
HOPE, 2000 [12,173]	ACEi Placebo	–25	–21

Beräknat på i studien angiven primär utfallsvariabel. För detaljer rörande studierna hänvisas till Appendix 1, SBU-rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" (2004), nr 170/2. (De nytillkomna studierna finns redovisade på www.sbu.se.)

ACEi = ACE-hämmare
CCB = Kalciumantagonist
D = Diuretika

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. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1:1261-7.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. *JAMA* 1974;229:409-18.
9. 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.
10. 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.
11. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847-57.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-12.
23. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82:1616-28.
24. 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.
25. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
26. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248:1465-77.
27. 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.

28. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
29. 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.
30. Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. *Circulation* 1984;69:668-76.
31. 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.
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. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or non-disabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993;24:543-8.
37. Untreated mild hypertension. A report by the Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1982;1:185-91.
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. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217-22.

42. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201-8.
43. Baba S. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:191-201.
44. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErpapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
45. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, MacMahon SW, Bousser MG, Colman SA, et al. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004;13:7-13.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
50. 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.
51. Britton M. [Evidence-based medicine. Grading the scientific values and strength of conclusions in clinical trials]. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.
52. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancina G, Rosenthal T, et al. 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.
53. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremera B, Forette F, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001;18:151-64.
54. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.

55. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
56. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, Cheek D, Junco G, Dowie D, et al. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 2005;46:44-50.
57. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1145-51.
58. 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.
59. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-8.
60. 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.
61. 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.
62. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
63. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation* 2006;113:2201-10.
64. de Simone G, Wachtell K, Palmieri V, Hille DA, Beevers G, Dahlof B, et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study. *Circulation* 2005;111:1924-31.
65. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:798-802.
66. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-8.
67. Ekbom T, Lindholm LH, Oden A, Dahlof B, Hansson L, Wester PO, et al. A 5-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J Intern Med* 1994;235:581-8.
68. Eriksson S, Olofsson B, Wester PO. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-5.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, Olsen MH, Devereux RB, Fyhrquist F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk: a LIFE substudy. *Hypertension* 2005;46:492-9.
76. 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.
77. Fresco C, Avanzini F, Bosi S, Franzosi MG, Maggioni AP, Santoro L, et al. 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.
78. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom 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.
79. 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.
80. 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 Battre. Blood Press* 1994;3:248-54.
81. 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.
82. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
83. 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.
84. 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.
85. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
86. 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.
87. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725-32.
88. Hoiegggen 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.
89. 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.
90. 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.
91. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
92. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000;18:629-42.
93. Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Gen Specif Med* 2000;3:35-8.
94. 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.
95. 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.
96. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
97. 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.
98. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006;48:374-84.
99. 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.
100. 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.
101. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in

- Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
107. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-8.
108. Malacco E, Mancina G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160-7.
109. Mancina G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
110. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19:1871-6.
111. 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.
112. 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.
113. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
114. Miall WE, Greenberg G, Brennan P. Further results of the MRC treatment trial for mild hypertension. *Nephron* 1987;47 Suppl 1:111-4.
115. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-23.
116. 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.
117. 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.
118. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175-80.
119. Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1103-6.

120. 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.
121. 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.
122. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
123. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13.
124. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
125. 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.
126. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
127. 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.
128. 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.
129. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96:39F-44F.
134. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
135. 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.
136. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circ Res* 1977;40:198-105.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Staessen JA, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-71.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
147. 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.
148. 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.
149. Suzuki H, Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:307-14.
150. Taguchi J, Freis ED. Partial reduction of blood pressure and prevention of complications in hypertension. *N Engl J Med* 1974;291:329-31.
151. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
152. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-7.
153. 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.
154. 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.
155. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.
156. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
157. Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:164-73.
158. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hyperten-

- sion in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160:211-20.
159. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Svardssudd 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.
160. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.
161. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
162. 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.
163. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
168. 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.
169. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
170. 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.

171. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;27:181-91.
172. 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.
173. 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.
174. 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.

3. Projektgrupp

Projektgrupp

Helena Dahlgren (projektledare)

Civilekonom, Biträdande chef, SBU, Stockholm

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 Hjerdahl

Professor, Institutionen för medicin, Enheten för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Thomas Kahan (ordförande)

Professor, Medicinska kliniken, Danderyds Sjukhus AB, Stockholm

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

Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)

SBU, Stockholm

Kurt Svärdsudd

Professor, Folkhälso- och Vårdvetenskap/Allmänmedicin,
Uppsala Science Park, Uppsala

4. 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

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. Tidigare erhållit forskningsanslag från Astra-Zeneca och Merck, Sharp & Dohme.

Bo Hedblad

Forskningsprojekt med finansieringsstöd av läkemedelsföretag (AstraZeneca, Glaxo Smith Kline). Föreläsningsarvoden från Glaxo Smith Kline, AstraZeneca, Merck, Sharp & Dohme och Pfizer.

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, Sanofi-aventis, Pfizer, Myogen, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Otsuka Maryland, Solvay Pharma). Deltar i styrkommitté för studier finansierade av Pfizer, Servier. Erhållit ersättning för föredrag vid olika möten arrangerade av olika läkemedelsföretag. Styrelsemedlem i Svenska Hypertonisällskapet.

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 Hypertonisällskapet och Svensk Internmedicinsk Förening.

Mats Persson

Deltagit i studie finansierad av 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.

Lars Lindholm och Ewalotte Ränzlöv

Har uppgivit att de inte har några bindningar och jäv.

5. Ord- och förkortningslista

Adrenalin	Ett hormon från binjurebarken. Ökad insöndring är vanligen ett led i det sympatiska nervsystemets aktivitet och ger hjärklappning 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
Anamnes	Patientens skildring av sina symtom och hur en sjukdom har utvecklats
Aneurysm	Lokal utvidgning av en artär
Angina pectoris	Bröstmärta. Vanligen avses kärlkramp, dvs attacker av svår smärta och tryckförmimelse i bröstet beroende på otillräcklig syretillförsel till hjärtat
Angio-	Blodkärls-
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 retledningssystem
Beta-blockerare	Eg betareceptorblockerande läkemedel, substanser som blockerar <i>betareceptorerna</i> , varigenom aktiviteten i det sympatiska nervsystemet bromsas
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
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)
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

Enrollera	Inskriva i t ex medlemsförteckning (eller studie)
Generisk	Som avser släkten eller arten. Generiskt namn på ett läkemedel är substansens allmänna kemiska benämning. Generika är läkemedelssubstanser utan patent-skydd; 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
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus, detsamma som diabetes typ 1
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>
Interaktion	Samspel, samverkan, eller motverkan
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
Karotis(artär)	Halsartär
Karotisstenos	Förträngning av halsartären. Förträngningen orsakas nästan alltid av arterioskleros

Kolesterol	Ett fettämne (en steroidalkohol) som finns i blod och vävnader. Det transporteras i blodet bundet till särskilda äggviteämnen (se <i>lipoprotein</i>)
Lipoprotein	Komplex av fetter och äggviteämnen i blodet. Fetterna utgörs av triglycerider i centrum, fosfolipider samt kolesterol
Morfologi	Läran om organismernas form och uppbyggnad
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	(Franska: plaque) makro- eller mikroskopisk struktur som har formen av en skiva eller platta t ex aterosklerotiska plack i artärerna
Prevalens	Den andel av en viss befolkning som är sjuk i en viss sjukdom vid en viss tidpunkt
Prevention	Förebyggande, profylax (av viss sjukdom)
Prospektiv	”Framåtblickande”, anges för att beskriva studier, data samlas in framåt i tiden. Motsats: retrospektiv, tillbakablickande
PROBE-design	”Prospective randomised open study with blinded endpoint evaluation”, en studiedesign som använts på senare år i flera stora läkemedelsstudier

Proteinuri	Äggvita i urinen
Receptor	Struktur i ett cellmembran eller i cellens cytoplasma till vilken både kroppsegna substanser (t ex hormoner), eller utifrån tillförda substanser kan binda sig
Renin	Ett enzym som bildas i njurarna och med vars hjälp angiotensin bildas
Retention	Kvarhållande, tillbakahållande, t ex saltretention
SBT	Systoliskt blodtryck, det högsta tryck som uppmäts under hjärtats sammandragning (slag) jämför diastoliskt blodtryck (<i>DBT</i>)
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
Sympatiska nervsystemet	Det ena av det autonoma nervsystemets båda delar (som inte styrs medvetet). Den andra delen är det parasympatiska nervsystemet
Terminal	Som hör till slutet, ytterst, sist
TIA	Transitorisk ischemisk attack, övergående attack pga syrebrist till följd av (övergående) hämmat blodflöde till hjärnan

Vasodilaterare

”Käravidgare”, en grupp av blodtrycksläkemedel med käravidgande effekt

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 2 inklusive tabeller.

AASK	African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes
ACTION	A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANBP2	Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly
ANBPS	The Australian National Blood Pressure Study
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
BBB	Behandla Blodtryck Bättre
CAPP	Captopril Prevention Project
CONVINCE	Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints
DIABHYCAR	Non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events and ramipril

E-COST	The Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial Group
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ESPIRAL	Efecto del Tratamiento Antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en Parientes no Diabeticos
EUROPA	The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease
EWPHÉ	The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial
FACET	Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial
FEVER	The Felodipine Event Reduction 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
IPPPSH	The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension
ISH	International Society for Hypertension (Internationella Hypertonisällskapet)
JMIC-B	The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B
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
MOSES	Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention
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
PEACE	Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan Study
RIS	Risk Factor Intervention Study
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in Elderly
SHELL	Treatment of Isolated Systolic Hypertension
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
STONE	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. Bengt I Lindskog, Bengt L Zetterberg. Stockholm; 1981.

Svenska akademiens ordlista över svenska språket; 1998

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (1996–2007)

Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport nr 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. <i>Publicerad endast i elektronisk version på www.sbu.se</i>
Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007), nr 181
Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
Demenssjukdomar (2006), nr 172
Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
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

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+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), 129/2

Vita rapporter (1998–2007)

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

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

SBU Alert-rapporter (2003–2007)

Självtestning och egenvård vid användning av blodtrycksförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07

Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatikabehandling, nr 2005-06

Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05

Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04

Aromatashämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03

Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02

Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067

Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063

Fondaparinux (Arixtra[®]) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066

Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065

Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064

QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059

Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056

”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024

Screening för bukaortaaneurysm (2003), ALERT 062

Drotrecogin alfa (Xigris[®]) vid svår sepsis (2003), ALERT 060

Transplantation av odlad hud (Apligraf[®]) vid venösa bensår (2003), ALERT 058

Imatinib (Glivec[®]) vid kronisk myeloisk leukemi (KML) (2003), ALERT 057

Cox-2-hämmande läkemedel (coxiber) (2003), ALERT 055

Tumörvaccinering (2003), ALERT 054

Lungcancerscreening med datortomografi (2003), ALERT 053

Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn (2003), ALERT 045

Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom (2003), ALERT 041

Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom (2003), ALERT 032

Akupunktur efter stroke (2003), ALERT 021

TUNA – värmebehandling med nål vid prostataförstoring (2003), ALERT 017

Genterapi (2003), ALERT 015

Titthålskirurgi vid koloncancer (2003), ALERT 004

Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke (2003), ALERT 001

Tidigare Alert-rapporter finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Rapporter på engelska

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, 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), no 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), no 120E

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E

Stroke (1992), no 116E

The Role of PTCA (1992), no 115E

The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E

Preoperative Routines (1989), no 101E
