

Nr. 9 1999

Hypertensio arterialis

Dansk Hypertensionsselskab 1999



Ad hoc-redaktion:
Ib Abildgaard Jacobsen,
Lia E. Bang,
Niels J. Borrild,
Bo F. Feldt-Rasmussen,
Henrik Steen Hansen,
Hans Ibsen,
Jette K. Ingerslev,
Elisabeth R. Mathiesen,
Ole Skøtt,
Svend Strandgaard,
Tage Lysbo Svendsen,
Lars M. Videbæk

Klaringsrapport nr. 9, 1999

Hypertensio arterialis

Dansk Hypertensionsselskab 1999

Ad hoc-redaktion:

Ib Abildgaard Jacobsen, Lia E. Bang, Niels J. Borrild,
Bo F. Feldt-Rasmussen, Henrik Steen Hansen, Hans Ibsen,
Jette K. Ingerslev, Elisabeth R. Mathiesen, Ole Skøtt,
Svend Strandgaard, Tage Lysbo Svendsen, Lars M. Videbæk

BAGGRUND

Det er et af Dansk Hypertensionsselskabs formål at »bidrage til forbedring af forebyggelse og behandling af forhøjet blodtryk«. Selskabet har således bidraget til Dansk Selskab for Intern Medicins klaringsrapporter om undersøgelse og behandling af arteriel hypertension i 1984 og 1992. Det har i 1995 udsendt en vejledning om emnet, udarbejdet på baggrund af en diskussion på dets årsmøde og rapporter om anvendelse af ambulant blodtryksmonitorering er udsendt i 1998. En vejledning om anvendelse af hjemmeblodtryksmåling udsendes sammen med denne klaringsrapport.

Med nærværende rapport har Dansk Hypertensionsselskab ønsket at forholde sig til den aktuelle videnskabelige evidens som basis for klinisk intervention over for arteriel hypertension og andre dermed relaterede faktorer, som øger risikoen for kardio- og cerebrovaskulær sygdom. Sammenfatningen skal samtidig ses som selskabets vejledning mht. udredning og behandling.

Det er selskabets ambition med vejledningen at uddrage praktisk kliniske konsekvenser af den meget omfattende litteratur, som findes på området, og at gøre dette på baggrund af muligheder og begrænsninger i det danske sundhedsvæsen. Vejledningen er således først og fremmest ment som en støtte til læger i almen praksis og på hospitalsafdelinger, som ikke har dette som særligt interesse- og indsatsområde.

Selskabet har endelig ønsket at formulere sine opfattelser af og holdninger til den mangfoldighed af information, der fra en række kilder gives til danske læger på dette kliniske område – hvad holder for en nærmere overvejelse?

Klaringsrapporten er udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af *Lia E. Bang, Niels J. Borrild, Bo Feldt-Rasmussen, Henrik Steen Hansen, Hans Ibsen, Jette Ingerslev, Elisabeth Mathiesen, Ole Skøtt, Svend Strandgaard, Tage Lysbo Svendsen, Lars Videbæk* og, som formand *Ib Abildgaard Jacobsen*. Den har været forelagt selskabet på dets årsmøde i april 1999 og er herefter færdigredigeret til den foreliggende form som Dansk Hypertensionsselskabs officielle vejledning.

INTRODUKTION

Iskæmisk hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom er de hyppigste dødsårsager i verden (1). De bidrager meget betydeligt til sygelighed og dermed tab af livskvalitet, ikke mindst i den industrialiserede verden. Dertil kommer, at udviklingen i den tredje verden går i samme retning med øget incidens af disse sygdomme til følge. Denne udvikling sker til trods for, at behandlingsmulighederne de senere år er stærkt forbedrede, specielt hvad angår akut myokardieinfarkt (2). Behandling af akut iskæmisk hjernesygdom er mulig i langt mindre grad.

Forebyggelse af disse sygdomskategorier har indflydelse på livslængde og livskvalitet for en stor del af verdens befolkning, herunder ikke mindst den danske. Hvert år dør ca. 15.000 danskere af iskæmisk hjertesygdom og ca. 4.000 af cerebral apopleksi (1), hvortil kommer en meget betydelig morbiditet. Risikoen for at blive ramt af disse sygdomme er stærkt øget hos personer med arteriel hypertension, og den øges i særlig grad med stigende alder, den er større hos mænd end hos kvinder og øget hos personer med familiær disposition til disse sygdomme i tidlig alder. Samtidig forekomst af andre faktorer som tobaksrygning, hyperlipidæmi, overvægt, fysisk inaktivitet, for stort alkoholforbrug og samtidig forekomst af diabetes mellitus og parenkymatøs nyresygdom øger risikoen yderligere.

Behandling af det forhøjede blodtryk er vist, sammen med intervention over for de sidstnævnte faktorer, at være effektiv i forebyggelse af cerebral apopleksi og iskæmisk hjertesygdom (3), om end der er behov for forbedring, specielt hvad angår iskæmisk hjertesygdom.

Prævalensen af arteriel hypertension afhænger naturligvis af den definition man anvender. Da den øgede risiko for død og sygdom er ligefrem proportional med blodtrykkets højde inden for meget vide grænser (4), har der de senere år været en velbegrundet tendens til at reducere grænsen for det normale til lavere værdier, ud fra en forventning om, at en større del af befolkningen vil have gavn af blodtryksænkende behandling. Tilgængelige amerikanske og engelske data viser, at kun ca. halvdelen af patienter med arteriel hy-

pertension får behandling herfor, og at kun en fjerdedel eller færre er behandlet således, at et optimalt blodtryksniveau er opnået (5, 6). Relevante data for danske forhold findes kun i begrænset omfang, men der er ingen grund til at antage, at forholdene her skulle adskille sig fra de amerikanske, hvor aggressiv opsporing og behandling af arteriel hypertension har fundet sted gennem de seneste år.

På baggrund af ovenstående overvejelser er det således til stadighed vigtigt:

- at udnytte de forbedrede muligheder for en sikker diagnostik, som minimerer risikoen for såvel under- som overbehandling af arteriel hypertension
- at screene hypertensive for andre risikofaktorer, forekomst af hypertensiv organpåvirkning og komplicerende diagnoser
- med tilstrækkelige midler og viden at gennemføre ændringer af uhensigtsmæssig livsførelse
- at foretage et optimalt valg af antihypertensiva og ofte kombinationer heraf, som er afgørende for en maksimal risikoreduktion
- at udnytte den moderne farmakoterapis gode muligheder for at opnå ambitiøse mål for blodtryksreduktion og at gennemføre den nødvendige kliniske kontrol i en velegnet organisation
- at effektiv non-farmakologisk og farmakologisk reduktion af andre risikofaktorer gennemføres
- at specielle hensyn tages ved behandling af særlige patientgrupper som diabetikere, nyresyge, hjertesyge, ældre og gravide.

I de følgende afsnit beskrives de ovennævnte problemer for at klargøre aktuelle muligheder for at bedre prognosen mht. livslængde og -kvalitet for en gruppe mennesker, som udgør 10-15% af den voksne danske befolkning.

Antihypertensiv behandling i bred forstand giver en god mulighed for såvel primær som sekundær prævention af alvorlige, dødelige og invaliderende sygdomme. Opgaven kræver en betydelig indsats, og den er ikke enkel.

DIAGNOSTIK

Diagnosen hypertensio arterialis stilles sædvanligvis ved måling af blodtrykket i konsultationen (konsultations- eller klinikblodtryk) eventuelt suppleret med ambulant blodtryksmonitorering. Ved de lettere grader (1-2) (se senere) af blodtryksforhøjelse måles blodtrykket minimum 3-4 gange med ugers interval og herefter mindst tre gange over 4-5 måneder, før diagnosen hypertensio arterialis med sikkerhed kan stilles. Anvendelse af ambulant blodtryksmåling tillader, at diagnosen kan stilles efter kortere observationstid. Ved sværere grader af hypertension eller hvis der forligger organpåvirkning, stilles diagnosen efter få gentagne målinger, og behandling kan indledes.

KONSULTATIONSBLODTRYK

Metode

Det anbefales at anvende et kviksølvmanometer, da dette ikke rutinemæssigt skal kalibreres. Såfremt der er tilstrækkeligt kviksølv i manometret, og ventilen over kviksølvsojlen ikke er tilstoppet, måler disse manometre rigtigt.

Blodtryksmåling skal foretages under standardiserede forhold:

- måling foretages med patienten i siddende stilling med overarmen i hjertehøjde efter fem minutters hvile. Det anbefales, at patienten i hvileperioden er placeret over for den, der skal tage blodtrykket for at minimere *white coat*-effekten, dvs. forskellen mellem blodtrykket målt i konsultationen og blodtrykket målt hjemme. Hos ældre og patienter med diabetes mellitus bør blodtrykket også måles i stående stilling for at afsløre ortostatisk blodtryksfald
- korrekt manchetsstørrelse anvendes (tre manchetsstørrelser alle bør have: 9×28 cm (lille), 12×35 cm (normal), 15×43 cm (stor) (7). Ballonen skal omslutte overarmen helt
- kviksølvsojlens fald reguleres via udluftningsventilen. Den optimale udluftningshastighed er 2 mmHg per puls-slag
- systolisk tryk registreres ved Korotkoff fase I (hvor lyden høres første gang) og diastolisk tryk ved fase V (hvor lyden helt forsvinder)
- eventuel forskel i blodtrykket på de to arme afsløres ved at måle to til tre blodtryk på hver arm. Armen med den højeste værdi anvendes til fremtidig blodtryksmåling
- mindst tre blodtryk måles, og gennemsnittet af de sidste to anvendes. Hvis blodtrykkene afviger med mere end 5 mmHg fra hinanden, foretages flere målinger.

Definition

	Systolisk (mmHg)	og	Diastolisk (mmHg)
Normalt blodtryk	<140	og	<90
Grad 1 (mild hypertension)	140-159	og/el.	90-99
Grad 2 (moderat hypertension)	160-179	og/el.	100-109
Grad 3 (svær hypertension)	≥180	og/el.	≥110
Isoleret systolisk hypertension	≥140	og	<90

Ovennævnte definitioner er modificeret efter WHO/ISH's guidelines 1999 (8).

Ambulant blodtryksmåling

Ambulant blodtryksmåling er et godt supplement til måling af konsultationsblodtrykket i diagnose og behandling af hypertension. Ambulant blodtryksmåling kan udføres med fuldautomatiske apparater (døgnblodtryk eller 24-timersblodtryk) eller halvautomatiske blodtryksapparater (hjemmeblodtryk).

Det anbefales at anvende døgnblodtryksmåling frem for hjemmeblodtryksmåling. Primært fordi viden om normalværdier, behandlingsgrænser og prognose bygger på et mere solidt videnskabeligt grundlag end den tilsvarende viden om hjemmeblodtryksmålinger. Der opnås desuden en bedre information om patientens blodtryksvariation og trykbelastning døgnet igennem.

Metode

Procedurer i forbindelse med døgnblodtryk og hjemmeblodtryk er beskrevet i to klaringsrapporter udarbejdet af Dansk Hypertensionsselskab (9, 10).

Indikationer

For i videst muligt omfang at undgå unødvendig behandling må det generelt anbefales, såfremt mulighed haves, at man supplerer konsultationsblodtrykket med ambulant blodtryksmåling før behandling institueres.

Ambulant blodtryksmåling foretages desuden i følgende situationer:

- behandlingsresistent hypertension med henblik på afsløring af konsultationshypertension eller *white coat*-effekt
- grænsetilfælde med hensyn til diagnosen hypertension
- behandlingskontrol hos patienter, hvor konsultationsblodtrykket er meget svingende
- ved diskrepans mellem konsultationsblodtrykket og forekomsten af hypertensive organskader.

Definitioner

Normalværdierne for ambulant blodtryksmåling bygger på statistiske kalkulationer og ikke på egentlige morbiditets- og mortalitetsstudier. På baggrund af de eksisterende normalmaterialer kan der foretages en beregning, hvorefter konsultationsblodtryk oversættes til ambulant blodtryk på følgende måde:

Døgnblodtryk

	Konsultations BT (mmHg)	Døgn BT (mmHg)	
		dag	nat
Systolisk	140	135	115
Systolisk	160	155	135
Diastolisk	90	85	75
Diastolisk	95	90	80
Diastolisk	100	95	85

Ovenstående værdier er modificeret efter danske og udenlandske normalmaterialer (11, 12).

Hjemmeblodtryk

Systolisk hjemmetryk = systolisk konsultationstryk - 8 mmHg.
Diastolisk hjemmetryk = diastolisk konsultationstryk - 5 mmHg.

Ovenstående værdier bygger på fire europæiske normalmaterialer (10).

Konsultationshypertension

Ved konsultationshypertension eller *white coat hypertension* forstås forhøjet blodtryk i konsultationen, men normalt blodtryk uden for konsultationen. Dette fænomens udbredelse er især blevet kendt efter indførelse af ambulante blodtryksmonitorering.

Prævalensen af konsultationshypertension har været behæftet med stor usikkerhed, hvilket blandt andet skyldes, at normalværdier har manglet for ambulante blodtryksmåling. I litteraturen har flere beskrevet, at mere end en tredjedel af en hypertensionspopulation havde konsultationshypertension. Hvis der på disse undersøgelser anvendes de anbefalede normalværdier for ambulante blodtryksmåling, reduceres prævalensen til 10-15%.

Imidlertid er det vigtigt at have i erindring, at cirka hver tiende patient har konsultationshypertension.

Der er i litteraturen uenighed om, hvorvidt konsultationshypertension forværrer patientens prognose, men meget tyder på, at prognosen ikke adskiller sig fra baggrundsbefolkningens. Der er almindelig enighed om, at patienter med konsultationshypertension skal observeres med regelmæssig kontrol, da en del på et senere tidspunkt udvikler manifest hypertension. Derimod er der ikke indikation for medikamentel behandling.

RISIKOVURDERING I ØVRIGT

Blodtrykket er en særdeles sensitiv risikofaktor for kardio- og cerebrovaskulær sygdom og død, men ikke særlig specifik. En mere præcis prognostisering er mulig, hvis måling af blodtrykket kombineres med vurdering af en række andre risikofaktorer, som virker additivt eller endog synergistisk med blodtryksforhøjelsen. En sådan samlet risikovurdering danner det bedst opnåelige grundlag for behandlingsindikation og behandlingsvalg. En række risikofaktorer er ikke tilgængelige for behandling eller anden modifikation:

- familiær disposition til hypertension og kardiovaskulær sygdom
- køn: risikoen er større for mænd end for præmenopausale kvinder (13)
- alder: risikoen stiger betydeligt med alderen (13)
- tidligere kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom (14, 15).

Derudover kan og bør en række faktorer vurderes og om muligt modificeres hos alle hypertonicere:

Rygning

Rygning øger risikoen for hjerte-kar-sygdom i alle alderskategorier, men har speciel betydning hos yngre. Hos mænd under 65 år fordobler rygning risikoen, mens risikoen øges med 20% hos mænd over 85 år (16).

Dyslipidæmi

Risiko for iskæmisk hjerte-kar-sygdom stiger med stigende

niveauer af totalcholesterol og LDL-cholesterol i serum (17). Cholesterolmåling er derfor indiceret hos patienter med øget risiko for iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Behandlingsindikationen bør altid stilles på baggrund af mindst to målinger. Ved totalcholesterol over 5 mmol/l er en fastende, fraktioneret analyse af LDL- og HDL-cholesterol samt triglycerider indiceret.

Venstre ventrikel hypertrofi (LVH)

Epidemiologiske undersøgelser viser, at LVH er behæftet med øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (18, 19). Risikoen for at en hypertensionspatient, der har LVH udvikler kardiovaskulær sygdom, er således øget med en faktor 2-6. Diagnosen LVH kan stilles ved ekg og ekkokardiografi. Ekg er den metode, der har givet den største epidemiologiske viden med hensyn til prognose og komplikationer. Desværre er ekg ikke særlig sensitiv til at diagnosticere LVH. Mindre end 5% af en hypertensiv population vil have LVH, hvis man bruger de simple ekg-kriterier (20), hvorimod 20-40% vil have LVH, hvis der anvendes ekkokardiografi. Ved anvendelse af mere sofistikerede ekg-kriterier kan følsomheden øges 2-4 gange.

Fra epidemiologiske studier, hvor regression af ekg-forandringer er fulgt, er det vist, at risikoen for kardiovaskulær sygdom aftager. Dette er tolket således, at behandling af hypertension og dermed regression af LVH bedrer prognosen. Det må understreges, at der ikke foreligger prospektive, kontrollerede undersøgelser, der belyser dette. Der mangler også viden om, hvilke medikamenter der ved langtidsbehandling er mest effektive. Undersøgelserne er på vej, og inden for de næste to til tre år vil svarene foreligge.

Overvægt

Øget kropsmasseindeks (BMI) øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. Sammenlignet med slanke mænd er der en 70% øget risiko ved BMI mellem 25-29, og en tredoblet risiko ved et BMI på 29-33 (21). Den forøgede risiko kunne tænkes at skyldes både selve den vægtrelaterede blodtryksstigning og effekten af lavt HDL-cholesterol og øget glukose/insulin-resistens.

Fysisk inaktivitet

Individer der dagligt motionerer 30-45 minutter med aktiviteter, der har en let til moderat intensitet, har en 30% lavere dødelighed af hjerte-kar-sygdom end individer, der ikke motionerer (22).

Alkohol

Risikoen for hjerte-kar-sygdom synes at være reduceret ved moderat daglig alkoholindtagelse (1-3 genstande) (23). Sammenlignet med afholdsfolk har individer med daglig indtagelse af op til tre genstande en 30-40% lavere dødelighed af hjerte-kar-sygdom, mens højere alkoholindtagelse er associeret med øget risiko for både apopleksi, stigende blodtryk og udvikling af sygdom og død af andre årsager end hjerte-kar-sygdom.

Mikroalbuminuri

Mikroalbuminuri i betydningen urinalbuminudskillelse i området 30-300 mg/24 timer eller en udskillelse højere end

90% percentilen i en rask befolkning, er dokumenteret at være en stærk og uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom og død hos diabetikere såvel type 1 som type 2 (24, 25), men også i den ikke-diabetiske hypertensive population (26).

Udredning

Alle patienter, der har fået stillet diagnosen hypertension arterialis, bør undergå et udredningsprogram for at vurdere hypertensionens sværhedsgrad, og forekomsten af andre risikofaktorer og i visse tilfælde for at undersøge for forekomsten af sekundær hypertension.

- Anamnestisk bør følgende søges oplyst: Familiær disposition til hypertension, iskæmisk hjertesygdom, nyresygdom, diabetes mellitus og hyperlipidæmi. Endvidere oplysninger om motionsvaner, rygning, alkoholforbrug, lakridsspising og medicinindtagelse.
- En objektiv undersøgelse der inkluderer vejning, måling af højde, palpation af perifere pulse, og auskultation over nyrearterier.
- Følgende laboratorieprøver bør foretages: Hæmoglobin, S-elektrolytter, S-kreatinin, S-lipidprofil og blodsukker. Urinen undersøges for protein (mikroalbuminuri), glukose, blod og sediment.
- Ekg bør altid tages, men derimod bør røntgen af thorax kun foretages, såfremt der er mistanke om hjerte- eller lungesygdom.
- Ekkokardiografi med bestemmelse af venstre ventrikels funktion og masse kan give meget væsentlige prognostiske oplysninger og er ønskværdig, men ikke et absolut krav, ved udredningen af hypertensionspatienter. Det må anbefales, at der laves ekkokardiografi hos patienter med usikker behandlingsindikation for at vurdere, om der er hjertepåvirkning og dermed indikation for behandling. Desuden hos hypertensionspatienter med hjertesygdom eller uafklaret dyspnø.
- Renografi er ikke rutinemæssigt indiceret ved udredning af hypertension, men bør gøres ved mistanke om nyrearteriestenose.
- Oftalmoskopi giver mulighed for at vurdere forekomst af hypertensive karforandringer i retina. Det er ikke muligt at skelne de lettere grader af hypertensiv retinopati (FH I-II) fra aldersforandringer. Da FH I-II er langt de hyppigst forekommende, har det derfor ikke den store prognostiske værdi at foretage rutinemæssig oftalmoskopi. Derimod har de sværere grader af retinopati (FH III-IV) prognostisk betydning. Tilstedeværelse af disse forandringer skærper indikationen for behandling. De svære grader af retinopati bør kunne diagnosticeres af alle læger, der beskæftiger sig med hypertensionsbehandling.

Sekundær hypertension

Sekundær hypertension, dvs. blodtryksforhøjelse med identificerbar årsag, udgør ca. 5% af samtlige tilfælde.

Nefrogen hypertension

Den hyppigste årsag til sekundær hypertension er nyresygdom. Alle former for parenkymatøs nyresygdom, som glo-

merulonephritis, kronisk interstitiel nephritis, polycystisk nyresygdom etc., kompliceres ofte med hypertension (27) (se senere).

Renovaskulær hypertension (RVH)

Den næsthypigste årsag til sekundær hypertension er nyrearteriestenose. Prævalensen af denne tilstand kendes ikke med sikkerhed, men udgør formentlig 1% af samtlige hypertensionstilfælde. Der er således tale om en relativt sjælden, men trods dette vigtig tilstand, dels fordi den er tilgængelig for kausal terapi, og dels fordi den ubehandlet kan føre til tab af nyrefunktion pga. iskæmisk nefropati, ikke mindst hvis hypertensionen behandles effektivt farmakologisk. RVH er ofte svær og resistent mod farmakoterapi.

Undersøgelse for RVH er indiceret i følgende situationer: 1) sygdomsdebut før 40-årsalderen, 2) accelereret eller resistent hypertension 3) stigende blodtryk efter 55-årsalderen, måske efter år med velreguleret hypertension, 4) uforklaret hypokaliæmi som muligt tegn på aktiveret reninangiotensinsystem, 5) hos patienter med mislyd over nyrearterier, 6) i tilfælde af nyrefunktionsreduktion specielt i forbindelse med behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonist. RVH er særligt hyppig hos patienter med andre tegn på arteriosklerotisk sygdom (fx angina pectoris og claudicatio intermittens). Der er derimod ikke grund til udredning af alle hypertensivere mhp. denne lidelse.

Screening af relevante patienter for RVH foretages med isotoprenografi. Hvis renografikurverne ved denne undersøgelse er normale, er RVH usandsynlig. Sensitiviteten af undersøgelsen er høj, men specificiteten lav. Mistanke om RVH må derfor udredes yderligere, hvilket med fordel kan gøres med ACE-hæmmerrenografi, bedst som renografi før og efter indgift af captopril, idet ændringen af den relative funktionsfordeling samt transittid for og retention af isotopen vurderes. Den prædikative værdi af et positivt udfald findes i nogle behandlingscentre tilstrækkelig til, at renal angiografi er indiceret (28, 29). Hvis stenose herved påvises, er behandling indiceret, og den kan med fordel i de fleste tilfælde udføres som perkutan, transluminal angioplastik (PTRA, ballondilatation) i samme seance. I andre centre udføres ved positiv renografi først angiografi, og hvis der derved findes stenose, belyses dennes hæmodynamiske betydning ved selektiv nyrevenekateterisation og reninbestemmelse. I tilfælde hvor den afficerede nyres funktion er så dårlig, at en ændring ikke kan forventes påvist efter ACE-hæmning, anvendes nyrevenekateterisation med selektiv reninbestemmelse.

I tilfælde af fibromuskulær nyrearteriestenose er PTRA fuldt så effektiv som operativ korrektion og medfører som oftest varig helbredelse (30). Resultaterne af transluminal behandling af de meget hyppigere forekommende, arteriosklerotiske stenoser er ligeledes gode hos patienter med isoleret, unilateral stenose, normal nyrefunktion og uden tegn på udbredt arteriosklerose. Mindre gode resultater opnås ved stenoser i arteriens rod, som oftest medinddrager aortavæggen. De recidiverer ofte. Behandlingen heraf kombineres med fordel med anlæggelse af intravaskulær stent, som også med fordel anvendes i tilfælde med betydende

Tabel 1. *Stratificering af den absolute risiko ved hypertension.*

	Hypertensionsgrad		
	grad 1 systolisk 140-159 diastolisk 90-99	grad 2 systolisk 160-179 diastolisk 100-109	grad 3 systolisk >180 diastolisk >110
Andre risikofaktorer*, anden sygdom** organpåvirkning***			
Ingen	lav risiko	middel risiko	høj risiko
1-2 risikofaktorer	middel risiko	middel risiko	meget høj risiko
3 eller flere, organpåvirkning ell. diab.	høj risiko	høj risiko	meget høj risiko
Anden sygdom	meget høj risiko	meget høj risiko	meget høj risiko

*) familier disposition til kardiovaskulær sygdom, rygning, hyperkolesterolem, alder, diabetes.

**) cerebrovaskulær sygdom, iskæmisk hjertesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, parenkymatøs nyresygdom, »storkar«-sygdom og svær retinopati.

***) venstre ventrikelhypertrofi, proteinuri, forhøjet S-kreatinin og fundus hypertonicus.

reststenose efter dilatation (31). Generelt opnås ved transluminal behandling af arteriosklerotiske stenoser normalisering af blodtrykket hos $1/5$, bedring med behov for mindre dosis af antihypertensiva hos yderligere $2/3$, mens de resterende ikke har gavn af behandlingen mht. blodtrykket (30, 32). Korrektion af nyrearteriestenoser er imidlertid også en god behandling af iskæmisk nefropati mhp. bevarelse af nyrefunktionen (33).

Endokrin hypertension

Disse hypertensionformer er overordentlig sjældne, få promille af alle (34). Hyppigst er primær hyperaldosteronisme, som skyldes enten binyrebarkhyperplasi eller -adenom. Udredning mhp. disse lidelser er indiceret hos hypertensive med uforklaret hypokaliæmi måske kombineret med hypernatriæmi. Ved primær hyperaldosteronisme findes P-aldosteron højt og P-renin lavt. Differentialdiagnosen mellem hyperplasi og adenom er en specialopgave (35), som har betydning for behandlingsvalg. Hypertension forårsaget af hyperplasi behandles oftest med spironolacton, mens binyrebarkadenomer efter lokalisation med CT- eller MR-scanning og binyrevenekaterisation behandles operativt.

Excessiv lakridsindtagelse kan give hypertension, idet indholdet af glycyrrhizinsyre hæmmer omdannelsen af cortisol, som har en mineralokortikoid effekt.

Sjældnere er fæokromocytom årsag til hypertension. Udredning herfor er kun indiceret hos patienter med anfald af hovedpine, hjertebanken, indre uro og bleghed i sammenhæng med konstant eller anfaldsvis hypertension. Diagnosen stilles oftest sent og hos patienter med resistent hypertension. Der er ingen grund til rutinemæssig screening af alle hypertensivere. Screening gøres ved måling af katekolaminudskillelse i urinen, som ved fæokromocytom er mange gange forhøjet. Anatomisk lokalisation sker ved MR-scanning og MIBG-scanning. Behandlingen er operativ. Såvel udredning som behandling er en specialopgave.

INDIKATION FOR ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING

Hypertension af alle grader indikerer non-farmakologisk intervention (se senere).

Indikation for farmakologisk behandling baseres på en samlet, individuel vurdering af risikoen for kardio- og cere-

brovaskulær sygdom baseret på blodtryksforhøjelsens grad, tilstedeværelse af andre risikofaktorer, hypertensiv organpåvirkning og samtidig forekomst af andre sygdomme som iskæmisk hjertelidelse, parenkymatøs nyresygdom og diabetes mellitus. Denne risiko kan estimeres bl.a. på basis af epidemiologiske data fra Framinghamstudiet.

De seneste *guidelines* fra WHO/ISH (8) angiver en simplificeret stratificering af den absolutte risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt over 10 år som lav, middel, høj og meget høj. Denne stratificering er nyttig og anbefales til anvendelse i den daglige klinik også i Danmark (Tabel 1).

Der er indikation for at behandle patienter med høj (20-30% over ti år) eller meget høj risiko (>30%), så snart blodtryksniveauet er bekræftet ved gentagne målinger over timer eller dage. For patienter med middel risiko (15-20% over ti år) bør effekten af non-farmakologisk intervention afventes under gentagen blodtrykskontrol 3-6 måneder, inden medikamentel behandling overvejes. For patienter med lav risiko bør nonfarmakologisk intervention fortsættes i mindst 12 måneder, før medikamentel behandling overvejes.

Effekten af at behandle hypertension kan udtrykkes som antallet af patienter, der skal behandles i et år for at forebygge en apopleksi eller et akut myokardieinfarkt, en størrelse der benævnes *number needed to treat* eller NNT. Udregnet på denne måde er gevinsten ved at behandle yngre patienter med mild hypertension uden tilstedeværelsen af andre risikofaktorer yderst beskedent. Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at det ikke er kendt om mange års antihypertensiv behandling af lavrisikopatienter beskytter patienterne mod at rykke op i en højere risikoklasse. Det er således ikke undersøgt, om man på denne indikation skal behandle yngre kvinder uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end grad 1 hypertension.

Hos lavrisikopatienter må den primære behandlingsmæssige satsning derfor indtil videre være non-farmakologisk. Patienterne må følges med blodtrykskontroller 1-2 gange årligt.

Både under- og overbehandling af hypertension er væsentlige kliniske problemer. Opgørelser fra USA og England viser, at kun en fjerdedel eller færre af patienter i antihypertensiv behandling når behandlingsmålet på 140/90 mmHg eller derunder (5, 6). Hvor repræsentativt dette tal er for danske patienter, er ikke undersøgt. Mange hypertension-

patienter i Danmark er dog sandsynligvis underbehandlede (36) og er bærere af andre kardiovaskulære risikofaktorer. Komplians med hensyn til den daglige medicinindtagelse er heller ikke undersøgt hos danske hypertensionspatienter.

Andre patienter er overbehandlede og får måske mange år antihypertensiv behandling på basis af nogle få forhøjede konsultationsblodtryk eller en persisterende konsultationshypertension.

I MRC-undersøgelsen fandt man fx, at ca. en tredjedel af patienter med mild hypertension blev normotensive på placebobehandling (37) som udtryk for, at de ikke havde behandlingskrævende blodtryksforhøjelse. Efterhånden som måling af hjemmeblodtryk og døgnblodtryk udbredtes, vil denne patientgruppe blive mindre. En overflødig, mangeårig antihypertensiv behandling er psykisk og økonomisk belastende og indlysende urimelig for både patient og samfund.

BEHANDLING

Behandling af arteriel hypertension retter sig dels mod det forhøjede blodtryk *per se* og dels mod de risikofaktorer, som hyppigt forekommer sammen med blodtryksforhøjelsen. Den består således i alle tilfælde af en non-farmakologisk intervention mod uhensigtsmæssige livsstilsfaktorer og i de fleste tilfælde desuden af medikamentel behandling.

NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Ændringer i livsstilen kan i mange tilfælde nedsætte risikoen for udvikling af hypertension og hjerte-kar-sygdomme (38). Hypertensive patienter bør kraftigt opfordres hertil, hvor det er hensigtsmæssigt: Reduktion af overvægt, modificering af alkohol-, fedt- og saltindtagelsen, mere motion samt ophør med tobaksrygning (39). Jo flere relevante ændringer, der foretages, des bedre resultat.

Ophør med tobaksrygning

Det er afgørende vigtigt, at ophør med rygning under enhver form tilrådes. Ophør med rygning reducerer risikoen for såvel cerebrovaskulær som kardiovaskulær sygdom. Ved ophør før 35-årsalderen ses ingen signifikant reduktion af restlevetiden sammenlignet med ikkerygere. Derimod har adskillige studier vist, at risikoen for reinfarkt og død er næsten fordoblet for patienter, som fortsætter med at ryge efter myokardieinfarkt. Der anbefales først og fremmest adfærdspsykologisk rådgivning, men denne kan understøttes af medikamentel behandling med nikotinplaster eller -tyggegummi.

Vægtreduktion

Blodtryksnænkningen ved vægtreduktion andrager omkring 1,6/1,3 mmHg per tabt kilo (40). Vægtreduktion på 4,5 kg og derover nedsætter blodtrykket signifikant (41). Hvis overvægtige med hypertension taber i vægt, øges effekten af den medikamentelle, antihypertensive behandling samtidigt med, at de andre kardiovaskulære risici nedsættes (42). Fedtindtagelsen bør begrænses til <30% af kostens energiindhold fordelt på højst 10% mættet, højst 10% flerumættet og mindst 10% enkeltumættet fedt.

Begrænsning af alkoholindtagelse

Stor indtagelse af alkohol er en væsentlig risikofaktor for hypertension (43) og apopleksi. Den kan tillige skabe resistens over for medikamentel behandling. Et dagligt, moderat forbrug af alkohol kan på den anden side nedsætte risikoen for hjerte-kar-sygdomme. Et dagligt forbrug bør ikke overstige tre genstande for mænd og to for kvinder.

Salt

Indtagelse af salt i form af natriumklorid er ved epidemiologiske undersøgelser fundet positivt korreleret til blodtrykket (44). Det er vist, at reduktion af saltindtagelse har en blodtryksnænkende effekt, men at den er beskeden (45) og formentlig begrænset til 10-30% af patienter med essentiel hypertension (46). Motiverede hypertensivere kan anbefales at forsøge at begrænse saltindtagelsen.

Fysisk aktivitet

Moderat fysisk aktivitet, det vil sige 30-45-minutters rask gang de fleste af ugens dage, nedsætter blodtrykket og hyppigheden af hjerte-kar-sygdomme samt den totale dødelighed (22). Der anbefales moderat motion (individet skal kunne tale i hele sætninger under motionen) og kortvarigt (10 min) flere gange dagligt, mens individer i god form kan motionere moderat, men mere langvarigt (30 min) flere gange ugentlig. Opvarmnings- og afkølingsperioder med lav aktivitet på hver 10-15 min bør indgå i programmet. Isometrisk motionsaktivitet kan forhøje blodtrykket og bør som følge heraf undgås ved hypertension.

MEDIKAMENTEL BEHANDLING

Det afgørende er effektiv blodtryksnedsættende behandling med minimum af bivirkninger, under hensyntagen til tilstedeværelse af komplicerende sygdomme og til blodtryksforhøjelsens sværhedsgrad. Dette er den holdning The International Society of Hypertension/WHO giver udtryk for i deres nyeste *guidelines* (8), nemlig at gevinsten ved behandling er forårsaget af blodtryksnedsættelsen. De betragter derfor diuretika, β -blokkere, calciumantagonister, α -blokkere, ACE-inhibitorer samt angiotensin II-receptorantagonister som ligeværdige førstevalgspræparater. I store, kontrollerede, randomiserede undersøgelser er effekten på hypertensionssygdommens morbiditet og mortalitet overvejende vist med behandlingsprincipper baseret på diuretika og/eller β -blokkere (3). Men i forløbet af kliniske randomiserede undersøgelser vil en stor del af patienterne efterhånden være i en kombinationsbehandling, hvor det er vanskeligt at afgøre, om der findes en gevinst ud over selve blodtryksreduktionen. Den amerikanske JNC VI (39) har fastholdt, at det initiale behandlingsvalg bør være et diuretikum eller en β -blokker, hvis der ikke er nogen klar indikation for valg af et andet antihypertensivum.

En nyligt publiceret undersøgelse giver ikke holdepunkt for generelt, hos den ukomplicerede hypertensionspatient, at foretrække en ACE-hæmmer frem for thiazid/ β -blokker som førstevalgspræparat (47).

Hos ældre med hypertension er der en solid dokumentation for reduktion i sygelighed og dødelighed ved behandling

med thiazid og β -blokkere, men også ved behandling med visse calciumantagonister af dihydropyridingruppen (48, 49).

Vedrørende andre calciumantagonister, ACE-hæmmere, med undtagelse af captopril (47), og angiotensin II-receptorantagonister findes der endnu ikke publicerede data for reduktion i morbiditet/mortalitet. En lang række studier er undervejs.

Det er på nuværende tidspunkt heller ikke afklaret, om de ugunstige virkninger ved langtidsbehandling med højdosis thiazider og β -blokkere på lipider, glukosemetabolisme og insulinresistenssyndrom har klinisk betydning. Lavdosis thiazid har ikke ugunstige metaboliske virkninger.

Det er Dansk Hypertensionsselskabs opfattelse, at langt den overvejende del af risikoreduktionen ved antihypertensiv behandling opnås ved effektiv blodtryks-sænkning *per se*.

Da effekten på blodtrykket af de tilgængelige klasser af antihypertensiva ikke er væsentlig forskellig, kan de alle anvendes som første valg til monoterapi og om nødvendigt i rationel kombination. Den meget omfangsrige erfaring med diuretika, β -blokkere, calciumantagonister og ACE-hæmmere gør, at første valg blandt disse må anses for mest rationelt.

Angiotensin II-receptorantagonister udgør med deres meget favorable tolerabilitet et vigtigt alternativ til ACE-hæmmere.

Forskelle i virkninger ud over den antihypertensive på andre, samtidige lidelser, i relative og absolutte kontraindikationer, i bivirkningsprofil og i individuelt antihypertensivt respons, gør det værdifuldt at råde over en række forskellige klasser af farmaka.

Ved det individuelle valg af behandling bør også økonomiske forhold tages i betragtning, idet der ud over medicinens pris også tages hensyn til andre forhold som behov for klinisk kontrol, laboratorieprøver etc.

Monoterapi bør tilstræbes initialt, og al antihypertensiv behandling bør gives ved én daglig dosering. Hvis der ikke opnås væsentlig effekt af det først valgte farmakon, skiftes mest hensigtsmæssigt til en anden klasse. Ved utilstrækkelig effekt kombineres det først valgte med et andet efter princippet angivet i **Fig. 1**. Der bør gå uger til måneder mellem de enkelte dosistitreringer eller addering af nyt medikament.

Det store udvalg af medikamenter med forskellige virkningsmekanismer og bivirkninger rummer muligheder for individualiseret behandling afhængig af samtidig tilstedeværende, komplicerende sygdomme (**Tabel 2**).

Diuretikum + β -blokker
Diuretikum + ACE-hæmmer (eller angiotensin II-receptorantagonist)
Calciumkanalblokker af dihydropyridintype + β -blokker
Calciumkanalblokker + ACE-hæmmer (eller angiotensin II-receptorantagonist)
 α -blokker + β -blokker

Fig. 1. Kombinationer af farmaka som giver additiv effekt.

Tabel 2.

Komplicerende sygdomme	Thiazid	β -blokker	Calciumkanalblokker	ACE-hæmmer
Ingen	++	++	+	+
Angina pectoris	+	++	++	+
Hjereteinsufficiens	++	(+)	-	++
Asthma + KOL	++	-	+	+
Perifer art.skler.	+	-	++	(+)*
Hyperlipidæmi	(+)	-	++	++
Diabetes mellitus	+	+	+	++
Arthritis urica	-	+	+	+

* CAVE: uerkendt renovaskulær sygdom.

Kombination af mindst to præparater vil ofte være nødvendig. Ca. 50% af patienter med mild hypertension bliver tilfredsstillende reguleret på enkeltstofbehandling, ca. 75% på to medikamenter, og ca. 90% på tre forskellige antihypertensiva.

Når behovet for antihypertensiv behandling er fastlagt, kan kombinationspræparater anvendes med praktisk fordel.

Behandlingsmål

Målet med forebyggelse og behandling af hypertension er at reducere morbiditet og mortalitet med midler, som har mindst indflydelse på patienternes tilværelse. Dette kan opnås ved, at blodtrykket sænkes til under 140/90 mmHg og lavere, hvis det tales (39).

Data fra Glasgow Blood Pressure Clinic (50) viste, at i alle aldersgrupper havde de patienter, der havde nået et diastolisk blodtryk på <90 mmHg, færre kardiovaskulære komplikationer end patienter, der havde nået et behandlingsblodtryk på diastolisk 95 eller 100 mmHg. Disse resultater, sammenholdt med resultater fra epidemiologiske undersøgelser og interventionsundersøgelser, har medført, at behandlingsmålet i mange år har været at opnå et stabilt blodtryksniveau på <140/90 mmHg. Desuagtet har kun ca. 30% af patienterne opnået dette resultat. HOT-undersøgelsen har yderligere underbygget dette behandlingsmål (51). Den viser, at den mindste risiko for en alvorlig kardiovaskulær hændelse, dvs. fatalt/non-fatalt myokardieinfarkt, fatalt/non-fatalt apopleksi eller anden kardiovaskulær død, findes ved blodtryksniveau <140/90 mmHg. HOT-studiet viser også, at selvom blodtrykket skulle blive lavere – helt ned til ca. 120/70 mmHg – er dette ikke forbundet med øget risiko.

Valg af første præparat kan ske ud fra Tabel 2.

AKUT BLODTRYKSNEDSÆTTELSE

Akut nedsættelse af et stærkt forhøjet blodtryk (diastolisk over 115-120 mmHg) er kun sjældent indiceret.

Upåvirkede patienter

Hos upåvirkede patienter kan stærkt forhøjet blodtryk skyldes en ikke erkendt svær hypertension eller være en *white-coat*-reaktion. Akut nedsættelse af det stærkt forhøjede blodtryk *per se* er aldrig indiceret. Patienterne undersøges for hypertensiv organpåvirkning, og blodtrykket kontrolleres, eventuelt under indlæggelse. Hvis patienten har kronisk hy-

pertension, startes behandling i løbet af nogle dage til uger med diuretikum, β -blokker eller calciumantagonist (ikke hurtigtvirkende nifedipin). ACE-hæmmer og angiotensin II-receptorantagonist bør undgås, indtil det er undersøgt om patienten har renovaskulær hypertension. Patienter med isoleret konsultationshypertension skal ikke behandles medikamentelt.

Hypertensiv encefalopati

Patienter med hypertensiv encefalopati udvikler gradvist hovedpine, omtågethed og fokale cerebrale symptomer. Blodtrykket skal nedsættes akut, men kontrolleret. Hos patienter, der kan tage tabletter, startes peroral behandling med diuretikum, langsomtvirkende calciumantagonist eller methyl dopa. Der tilstræbes ca. 25% reduktion af BT i den akutte fase. Hos patienter, der ikke kan tage tabletter, startes behandling med α - β -blokkeren labetalol i.v., fx i refrakte doser på 20-30 mg, gentaget om nødvendigt efter 20 min, til en samlet maksimal dosis på 200 mg. Ved hjerteinkompensation suppleres med furosemid 40-80 mg i.v. Skønnes β -blokker kontraindiceret kan gives inj. dihydralazin i.v. i refrakte doser, startende med 3 $\frac{1}{8}$ mg, under observation for stigning i det intrakranielle tryk (tiltagende bevidsthedplumring).

Med særlig tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen kan anvendes infusion af natriumnitroprussid, der er let styrbart. Dette stof kan ligesom dihydralazin give intrakranielt trykstigning, og efter flere dages brug kan ses intoksikation med metabolitten thiocyanat.

Hypertensiv lungeødem

Der indgives furosemid intravenøst og etableres intravenøst nitroglycerindrop. Alternativt kan gives morfika i.v. og refrakte doser af α -blokker. Alle patienter skal have ilt nasalt. Takarytmi behandles efter sædvanlige retningslinjer.

Dissekerende aortaaneurisme

Uanset tidligere blodtryksniveau søges systolisk BT reduceret til 120-130 mmHg. Der anvendes labetalol og furosemid, eventuelt suppleret med perorale antihypertensiva.

Hypertensiv krise hos gravide

Infusion af dihydralazin anbefales; labetalol frarådes, da det angives at kunne medføre føtal bradykardi. Sectio gennemføres oftest i løbet af få dage.

Akut cerebral apopleksi

Stærkt forhøjet blodtryk ses hos nogle af disse patienter, højest ved forud bestående hypertension. Der er en udtalt tendens til spontant blodtryksfald, og alle patienter bør observeres nogle timer før beslutning træffes om eventuel akut antihypertensiv behandling. Persisterer diastolisk blodtryk over 120-130 mmHg, kan behandling forsøges med små, refrakte doser af labetalol i.v., som ovenfor anført. Det er ikke dokumenteret, om den antihypertensive behandling bør være mere aggressiv ved cerebral hæmoragi end ved infarkt. Diuretikum bør ikke anvendes, da patienterne ofte er dehydrerede. Igangværende antihypertensiv behandling

fortsættes. Behandling med ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke startes i den akutte fase på grund af risiko for excessivt blodtryksfald. Dihydralazin og natrium-nitroprussid bør ikke anvendes, da disse stoffer kan medføre intrakranielt trykstigning.

Peroral indgift af nifedipin (kapsler eller tabletter) bør aldrig anvendes til akut blodtryksnedsættelse, da det lejlighedsvis giver et ukontrolleret blodtryksfald med risiko for iskæmi af hjerte og hjerne (AMI og apopleksi) (52).

Behandling af hyperlipidæmi

Kliniske undersøgelser med diætetisk intervention og farmakologisk behandling med statiner giver dokumenteret en markant reduktion af risiko for og forekomst af hjerte-kar-sygdom (17, 53-55). En beslutning om farmakologisk, lipidsænkende behandling tages efter diætetisk intervention på grundlag af en vurdering af den samlede absolutte risiko for iskæmisk hjertesygdom.

En vurdering af den absolutte risiko baseres på følgende risikofaktorer: Tobaksrygning, familier disposition til iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel insufficiens og cerebrovaskulær sygdom.

Farmakologisk, lipidsænkende behandling anbefales hos hypertonicere i følgende situationer:

- total-kolesterol over 5,0 mmol/l og/eller LDL-kolesterol over 3,0 mmol/l, og samtidig tilstedeværelse af iskæmisk hjertesygdom
- total-kolesterol over 4,5 mmol/l og/eller LDL-kolesterol over 3,2 mmol/l og samtidig diabetes mellitus
- total-kolesterol over 6,5 mmol/l og/eller LDL-kolesterol over 4,5 mmol/l hos mænd og hos kvinder med yderligere mindst én risikofaktor
- total-kolesterol over 7,5 mmol/l og/eller LDL-kolesterol over 5,0 mmol/l hos kvinder uden yderligere risikofaktorer
- HDL-kolesterol mindre end 1,0 mmol/l og triglycerid over 5,0 mmol/l.

Ved meget høje lipidværdier er en normalisering ikke realistisk, og i disse tilfælde tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol og en reduktion på 30% for LDL-kolesterol.

Tromboseprofylakse

Tromboseprofylakse med lavdosis acetylsalicylsyre (75 mg dgl.) er effektiv hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebralt infarkt (56). Desuden er det vist at denne behandling har effekt som primær profylakse hos hypertonicere med høj risiko for iskæmisk hjertesygdom (51). Patienter uden særlig risiko for blødning fx fra gastrointestinalkanalen bør tilbydes denne behandling.

HYPERTENSION HOS

SÆRLIGE PATIENTGRUPPER

Hypertension ved diabetes mellitus

Den hyppigste form for diabetes i de vestlige lande er type 2, og hypertension er til stede hos 40-80%. Hypertension øger den allerede høje risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom, retinopati og nyresvigt hos disse patienter. I UK

Prospective Diabetes Study (57) førte stram antihypertensiv behandling (144/82 mmHg) til signifikant større reduktion af risikoen for diabetesrelaterede dødsfald, apopleksi og diabetisk øjensygdom end mindre stram antihypertensiv behandling (154/87 mmHg). Behandling med ACE-hæmmer og β -blokker var lige effektiv. HOT-studiet, som anvendte en calciumantagonist som basisbehandling kunne tyde på, at det diastoliske blodtryk hos diabetikere bør reduceres til 80 mmHg (51).

På denne baggrund er målet for antihypertensiv behandling af patienter med type 2 diabetes mellitus et blodtryk <130/85 mmHg (58, 59).

Tilstedeværelse af mikroalbuminuri eller persisterende proteinuri som tegn på diabetisk nefropati øger type 2-diabetikerens kardiovaskulære morbiditet og mortalitet. Antihypertensiv behandling med ACE-hæmmere reducerer proteinuri mere end andre antihypertensiva hos denne patientkategori, men der er ikke demonstreret bedre effekt på nyrefunktion eller overlevelse (60). ACE-hæmmere anvendes ofte som førstevalg hos diabetikere med forhøjet albuminudskillelse, men kombinationsbehandling er ofte nødvendig (58).

Ved type 1-diabetes er forekomsten (og forløbet) af hypertension svarende til baggrundsbefolkningens, medmindre der er konstateret forhøjet albuminudskillelse. Hypertension er et obligat led i syndromet diabetisk nefropati, som udvikles hos ca. 30% af alle patienter med type 1-diabetes. Tidlig og intensiv antihypertensiv behandling af disse patienter med nyrepåvirkning er af stor vigtighed for at bevare nyrefunktionen og dermed udskyde tidspunktet for terminalt nyresvigt og kardiovaskulære komplikationer.

Målet med den antihypertensive behandling af type 1-diabetikere er ligeledes et blodtryk <130/85 mmHg, og hvis der er tegn på nefropati 120/80 mmHg. En ACE-hæmmer er førstevalgspræparat, og loop-diuretikum er ofte nødvendigt (39, 58, 60).

Kontrol af albuminudskillelsen hos type 1-diabetikere har stor betydning. Ved tilstedeværelse af mikroalbuminuri (30-300 mg/døgn), forløberen for diabetisk nefropati, er blodtrykket ofte allerede begyndt at stige, og tilstanden forbundet med øget kardiovaskulær morbiditet. ACE-hæmmerbehandling af type 1-diabetikere med mikroalbuminuri allerede i det normotensive område er meget vigtig for at forsinke udviklingen af diabetisk nefropati (60).

Ved valget af antihypertensivum hos en patient med diabetes skal der tages højde for både effekten på de diabetes-specifikke komplikationer og mulige diabetes-specifikke bivirkninger. ACE-hæmmere har en veldokumenteret gunstig effekt på nyrefunktionen, og et enkelt studie har også fundet gunstig effekt på diabetiske øjenbaggrundsforandringer hos patienter med type 1-diabetes. ACE-hæmmere og β -blokkere er begge effektive hos type 2-diabetikere. ACE-hæmmere har den specielle egenskab, at de gennem en direkte virkning på glomeruli kan reducere det renale proteintab uafhængigt af den systemiske blodtryksænkende effekt. Diuretika, specielt loop-diuretika er ofte indicerede på grund af salt- og væskeretention. Det er derfor hensigtsmæssigt at vælge en ACE-hæmmer hos en diabetiker med mikroangiopati og at addere diuretika ved behov (60).

Betablokkere har vist sig specielt effektive som sekundær profylakse efter akut myokardieinfarkt hos diabetikere, og kardioselektive β -blokkere er velegnede ved kombination af diabetes, hypertension og tidligere myokardieinfarkt (61).

Man må være opmærksom på, at β -blokkere kan maskere hypoglykæmisymptomer og forværre symptomer på perifer iskæmi, og at β -blokkere og diuretika i store doser påvirker lipid- og glukosemetabolismen i uhensigtsmæssig retning. Calciumantagonister af dihydropyridingruppen kan øge proteinuri. Ingen af disse antihypertensiva er dog kontraindicerede, da der foreligger studier med veldokumenteret effekt heraf (59). Det anbefales at anvende en kardioselektiv β -blokker, lavdosis thiaziddiuretikum og calciumantagonister med protraheret effekt. Ved bivirkning af ACE-hæmmere kan angiotensin II-receptorblokkere anbefales.

Optimering af glukosemetabolismen (60), lipidmetabolismen (54), rygeophør og stillingtagen til tromboseprofylakse med acetylsalicylsyre (51) er af særlig vigtighed hos hypertensikere med diabetes mellitus.

Hypertension hos gravide

I graviditeten optræder fire typer af hypertension:

- Hypertension udviklet i graviditeten (efter uge 20).
- Hypertension udviklet i graviditeten ledsaget af proteinuri (>300 mg/24 h), præeklamsi.
- Kronisk hypertension til stede før graviditeten.
- Kronisk hypertension til stede før graviditeten kompliceret med præeklamsi udviklet efter uge 20.

Antihypertensiv behandling er indiceret af hensyn til risikoen for alvorlige komplikationer hos moderen. Diastolisk blodtryk over 100-110 mmHg er ikke tilrådeligt (62, 63). På den anden side er fosterets helbred også truet, og der foreligger data, der tyder på, at antihypertensiv behandling mindsker blodgennemstrømningen til fosteret. For kraftig sænkning af blodtrykket er derfor ikke tilrådelig ved hypertension udviklet i graviditeten. Man tyr derfor ofte til præterm forløsning ved svær præeklamsi. Ved hypertensiv krise under forløsningen er dihydraulazin i.v. førstevalg (62). Enkelte kvinder udvikler først hypertension og/eller præeklamsi umiddelbart efter fødslen. Hypertension udviklet i graviditeten og/eller præeklamsi svinder oftest spontant i løbet af 1-8 uger, hvis der ikke foreligger en tilgrundliggende hypertension eller nyrelidelse.

Der foreligger studier af antihypertensiv behandling af gravide med kronisk hypertension til stede før graviditeten, hvor man ikke kunne vise, at antihypertensiv behandling af mild til moderat hypertension tidligt i graviditeten kunne nedsætte prævalensen af præeklamsi hos disse højrisikopatienter. Generelle retningslinjer for antihypertensiv behandling ved diastolisk blodtryk 90-99 mmHg foreligger derfor ikke (62, 63).

I litteraturen og i dansk praksis er der hos gravide med hypertension størst erfaring med methyldopa (62). Labetalol og visse calciumantagonister (fx isradipin) kan også anvendes. Diuretika bør undgås i de fleste tilfælde på grund af nedsat plasmavolumen og for at undgå yderligere reduktion af blod-

gennemstrømning til placenta. Der er rejst mistanke om, at behandling med β -blokkere inklusive labetalol er ledsaget af væksthæmning hos fosteret. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister er kontraindicerede i graviditeten. Der er beskrevet øget forekomst af renale misdannelser ved anvendelse af ACE-hæmmere tidligt i graviditeten, hvorfor disse skal seponeres, så snart graviditeten erkendes. I ammeperioden kan man fortsætte med methyldopa eller labetalol.

Hypertension hos ældre

Den gavnlige effekt af at behandle ældre (60-80 år) med blandet systolisk/diastolisk eller isoleret systolisk hypertension er blevet demonstreret klart i mange store studier (64). Undersøgelser af ældre på 80 år og derover, er endnu sparsomme, men flere studier pågår (65). Den øgede risiko for kardiovaskulære begivenheder hos ældre bevirker, at den absolutte effekt af antihypertensiv behandling på morbiditet og mortalitet er større hos ældre end hos yngre.

Diagnose og udredning af hypertension hos ældre følger samme retningslinjer som hos yngre. Mange ældre (17-44%) har tynde arme, hvorfor en lille manchette ofte bør benyttes ved blodtryksmåling.

Primært tilrådes non-farmakologisk behandling i tre måneder. De to grupper af lægemidler, der er mest gennemprøvede hos ældre er thiaziddiuretika og β -blokkere (64). Betablokkere er oftest blevet givet sammen med thiaziddiuretika (66). Den medikamentelle behandling bør primært gives i små doser, der gradvist kan øges. Kombinationsterapi bør ofte foretrækkes frem for store doser af et enkelt lægemiddel. Mange ældre har ortostatisk blodtryksfald. Hos 85-årige er dette fundet hos 35-40%. Blodtrykket bør derfor måles siddende og stående før og under behandling. Hos ældre ses hyppigere end hos yngre bivirkninger fra centralnervesystemet fx ved anvendelse af β -blokkere, α -blokkere og centralt virkende antihypertensiva (67). Tilsyneladende virker effektiv antihypertensiv behandling hos ældre forsinkende på demensudvikling (68). Komplians hos ældre er lige så god som hos yngre.

Hypertension hos nyresyge

Behandling af hypertension hos nyresyge må anses for at være en specialisopgave, fraset tilfælde med beskeden og stabil nyrefunktionsnedsættelse uden betydende proteinuri (<2 g/døgn). Det er i de senere år vist, at antihypertensiv behandling hos patienter med kroniske nyresygdomme ikke kun reducerer risikoen for cerebro- og kardiovaskulær sygdom, men nyresygdommens progression kan også forsinkes betydeligt.

Dette er særligt veldokumenteret for diabetisk nefropati (60, 69), men er også vist for andre glomerulære lidelser (70). Det er således vigtigt, at diagnosticere nyresygdom og hypertension så tidligt som muligt for at mindske risikoen for behandlingskrævende nyreinsufficiens.

Blodtrykket bør i denne situation reduceres til normale værdier (71), om muligt 120/80 mmHg, hvilket trods behandling med kombination af flere antihypertensiva i mange tilfælde ikke kan opnås.

Det er dokumenteret at ACE-hæmmere reducerer pro-

gressionen af kronisk ikke-diabetisk nefropati ud over, hvad der skyldes selve blodtryksnedsættelsen. ACE-hæmmerne har også en antiproteinurisk effekt. Tilsvarende gunstig effekt er fundet ved nefropati hos type 1- men ikke type 2-diabetes (60, 70). Angiotensin II-receptorantagonisternes rolle i behandlingen af hypertension ved kronisk nefropati er ikke fastlagt. Hvor ACE-hæmmerne ikke tåles, anvendes andre antihypertensiva. Diuretika, og da loop-diuretika, er ofte velindicerede i kombination med ACE-hæmmerne og til behandling af overhydrering.

Man skal i øvrigt være opmærksom på ikke at overdosere patienter med nedsat nyrefunktion med ACE-hæmmerne, der næsten alle udskilles renalt. Overdosering kan føre til fald i nyrefunktionen.

En beskeden stigning af serumkreatinin kan forventes hos mange nyresyge under behandling med ACE-hæmmerne. En stigning på op til 20% bør accepteres i situationer hvor behandlingsvalget i øvrigt er velindiceret som fx ved parenkymatøs nyresygdom og/eller venstresidig hjerteinsufficiens.

Hypertension hos hjertesygge

Når hypertension er kompliceret med iskæmisk hjertesygdom, er der en betydeligt øget risiko for at udvikle akut myokardieinfarkt (AMI), pludselig uventet død eller hjerteinsufficiens (72, 73).

Risikoen for kardiovaskulær død eller non-fatalt AMI er relateret direkte til blodtryksniveauet. Der er kun få data, der belyser den antihypertensive behandlings effekt hos patienter med hypertension og iskæmisk hjertesygdom. Til trods for dette må man alene ud fra vor viden om hypertension i almindelighed understrege, at det er vigtigt at få diagnosticeret og behandlet blodtrykket hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, pga. den høje risiko.

Diagnosen hypertension kan være et problem hos patienter, som debuterer med et AMI, og som aldrig har været i kontakt med sundhedssystemet tidligere. Infarkt vil ofte give anledning til, at blodtrykket i flere måneder er lavt efter den akutte episode.

Dette kan sløre, at patienten i virkeligheden også har hypertension. Det må derfor anbefales, at blodtrykket kontrolleres regelmæssigt igennem 5-6 måneder efter udskrivelse. Patienter med angina pectoris, som har været i massiv anti-anginøs behandling, kan udvise tilsvarende blodtryksstigninger efter et revaskulariseringsindgreb, med seponering af den antianginøse behandling. Hos denne gruppe patienter bør blodtrykket kontrolleres i tiden efter indgrebet. Patienter med hypertension og hjerteinsufficiens har en betydelig øget risiko for død af kardiovaskulær årsag. Der er kun få undersøgelser, som specifikt fokuserer på den antihypertensive behandlings effekt på prognosen hos disse patienter.

Ved hypertension ledsaget af AMI og/eller hjerteinsufficiens findes der indirekte beviser for, at visse former for antihypertensiv behandling har en særdeles gunstig effekt på prognosen. Dette gælder således behandling med β -blokkere som profylakse efter AMI eller som supplement til hjerteinsufficiensbehandling, hvorved dødeligheden reduceres

med 20-40% (74, 75), og den gunstige effekt, som ACE-hæmmerne har på venstre ventrikel-dysfunktion hos patienter med eller uden AMI (76).

Begge grupper af antihypertensiva giver anledning til blodtryksfald, men reduktionen i dødeligheden er langt større, end hvad man skulle forvente ud fra blodtryksreduktionen, hvilket afspejler andre kardioprotektive effekter end selve blodtryksreduktionen.

Med baggrund i ovenstående må det understreges, at det er særdeles vigtigt, at diagnosticere og behandle blodtryksforhøjelse hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og/eller hjerteinsufficiens. Desuden er det vigtigt at modificere andre risikofaktorer som hyperlipidæmi, overvægt og rygning.

AFSLUTNING OG RESUMÉ

Arteriel hypertension øger risikoen betydeligt for en række kardiovaskulære og cerebrovaskulære sygdomme. Risikoen er kontinuerligt relateret til blodtrykkets højde. Definitionen af forhøjet blodtryk er derfor arbitrær.

Med de stadig bedre muligheder for at behandle hypertension og erkendelse af selv en beskeden blodtryksforhøjelses betydning for kardiovaskulær risiko er der en tendens til, at den øvre grænse for det normale blodtryk og dermed indikationen for antihypertensiv behandling sættes stadig lavere. I denne udgave af Dansk Hypertensionsselskabs vejledning er grænsen i overensstemmelse med internationale *guidelines* sat til 140/90 mmHg.

Diagnosen, som i princippet er enkel, stiller betydelige krav til klinisk praksis, hvis såvel under- som overdiagnosticering skal undgås. Den baseres stadig først og fremmest på blodtryksmåling i konsultationen, som i visse situationer suppleres med 24-timers blodtryksmonitorering eller hjemmeblodtryksmåling. Vurdering af blodtrykket ved disse sidste metoder stiller dog særlige krav.

Diagnosen kræver stadig opmærksomhed. Undersøgelser i andre vestlige lande har vist, at kun ca. 50% af hypertonicere kender deres diagnose, og der synes ingen grund til at antage, at dette forhold er væsentligt anderledes i Danmark. Risikoen for kardiovaskulær sygdom og død er, foruden at være stærkt relateret til blodtrykkets højde, bestemt af andre risikofaktorer, som hyppigt forekommer sammen med hypertension. En samlet vurdering af den enkelte patients risiko baseres således på et flertal af faktorer og forudsætter undersøgelse for forekomst af disse; med andre ord, blodtryksmåling er nødvendig, men ikke tilstrækkelig.

Reduktion af antallet af alvorlige kardiovaskulære tilfælde ved antihypertensiv behandling afhænger af den enkelte patients absolutte risiko og varierer på basis af kontrollerede undersøgelser fra <5/1.000 patientår i lavrisikogrupper til >17 i grupper med meget høj kardiovaskulær risiko.

Behandling bør altid indledes med forsøg på korrektion af uhensigtsmæssig livsførelse. Den antihypertensive effekt heraf er beskeden, men vigtig. Farmakologisk behandling bør af hensyn til kompliance gives som én daglig dosis. Ved de letteste grader af sygdommen kan dette ofte gennemføres som monoterapi, men i sværere tilfælde kræves oftest kombination af to eller flere antihypertensiva med forskellig virkningsme-

kanisme. Valget af antihypertensiva baseres desuden på deres eventuelle virkning på andre samtidige sygdomme og på forekomst af bivirkninger og eventuelle kontraindikationer.

Målet for behandling er generelt reduktion af blodtrykket til <140/90 mmHg. Det er vigtigt, at behandlingen ud over blodtryksreduktion omfatter intervention over for andre modificerbare risikofaktorer.

Behandlingen af patientgrupper med særlig høj risiko stiller specielle krav til valg af farmaka og bør oftest rettes mod yderligere reduktion af blodtrykket (130/85 mmHg). Undersøgelse og behandling af sådanne patienter bør oftest foregå i afdelinger med særlig indsigt på området.

Antihypertensiv behandling er i kontrollerede undersøgelser vist effektiv mht. reduktion af forekomsten af apopleksi og alvorlig kardiovaskulær sygdom. Det er tilmed sandsynligt, at behandlingsgevinsten er underestimeret, fordi den er baseret på effekt af behandling af patienter med lav risiko over relativt kort tid og med betydelig overkrydsning mellem behandlings- og kontrolgrupper. Det er sandsynligt, at gevinsten ved den kliniske behandling af højrisikopatienter er betydeligt større og derfor endnu vigtigere fra såvel et patient- som et samfundssynspunkt.

De mange effektive antihypertensive farmaka med stadig færre bivirkninger gør, at intensiv behandling også af lavrisikogrupper er gennemførlig. Dertil kommer evidens for, at blodtrykket bør reduceres mere, end det tidligere har været anbefalet, hos alle grupper af hypertonicere.

Et vigtigt område for hypertensionsforskning er vurdering af, om tegn på hypertensionsrelateret sygdom (*surrogate end-points*) har prognostisk betydning, og om forskellige antihypertensiva kan revertere disse tegn med gavnlig effekt ud over blodtryksnænkningen og med prognoseforbedring til følge. Undersøgelser af om blodtryk, der p.t. anses for at være normalt, bør sænkes til lavere værdier hos patienter med meget høj kardiovaskulær risiko er ligeledes velbegrundede. Et godt eksempel herpå er ACE-hæmmerbehandling af normotensive diabetikere med proteinuri.

Hypertensionsbehandling, eller måske bedre kardiovaskulær prævention, er et område i hastig udvikling. Det bør være genstand for stor opmærksomhed fra såvel læger og patienter som samfund, således at de eksisterende muligheder til stadighed udnyttes optimalt. Det er Dansk Hypertensions-selskabs håb, at ovenstående vejledning vil bidrage hertil.

Litteratur

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
2. Recent advances in the management of patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 1989; 76: 85-172.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorline P, Neaton J et al. Blood pressure stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
5. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P et al. Trends in the prevalence, awareness and control of hypertension in the adult US population. *Hypertension* 1995; 26: 60-9.
6. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England. *J Hypertens* 1998; 16: 747-52.
7. Nielsen PE. Auskultatorisk blodtryksmåling. *Ugeskr Læger* 1984; 146: 3813-6.
8. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
9. Mehlsen J, Wiinberg N, Bang LE, Rasmussen S, Hansen KW. Vejledende retningslinjer for ambulant døgnblodtryksmåling. *Ugeskr Læger* 1997; 159: (suppl 8).
10. Mehlsen J, Wiinberg N, Bang LE, Bentzon MW, Nielsen PE, Jensen HÆ. Vejledende retningslinjer for hjemmeblodtryksmåling. *Ugeskr Læger* 1999; 161: (suppl 8).
11. Bang LE, Madsen NH, Svendsen TL, Bentzon MW, Christensen HR, Høegholm A et al. 24 timers ambulant blodtryk hos 352 personer – et referencemateriale. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 7084-91.
12. Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, Ibsen H. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertension* 1998; 16: 1415-24.
13. World Health Organization. World Health Organization Statistics Annual 1995.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
15. Farrell B, Goodwin J, Richards J, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-54.
16. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland J. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.
17. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-73.
18. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291-8.
19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular hypertrophy in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
20. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-20.
21. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1117-27.
22. Leon AS, Myers MJ, Connett J. Leisure time physical activity and the 16-year risk of mortality from coronary heart disease and all-causes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Sports Med* 1997; 18 (suppl 3): S208-15.
23. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits. *BMJ* 1996; 312: 731-6.
24. US Renal Data System. USRDS 1997 Annual Report, Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1997.
25. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-9.
26. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 727-32.
27. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 602-11.
28. Helin KH, Tikkanen I, von Knorring JE, Lepantalo MJ, Liewendahl BK, Laasonen LS et al. Screening for renovascular hypertension in a population with relatively low prevalence. *J Hypertens* 1998; 16: 1523-9.
29. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med* 1991; 90: 30-40.
30. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, Kos PB, Stauson AW, Johnsen CM et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1041-52.
31. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Escobar A, Shaw D. Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1445-50.
32. Sos TA, Trost DW. Renal vascular disease as a cause of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 76-81.
33. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1055-61.
34. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289-93.
35. Irony I, Biglieri EG, Kater CE. The Adrenocortical Hormones in Hypertensive Disorders. I: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, eds. *Endocrine mechanisms in hypertension*. New York: Raven Press, 1989.
36. Holm J, Rønkhof KM, Stolpe CJ, Pindborg T, Bach S. Hypertension i almen praksis. *Ugeskr Læger* 1999; 161: 4286-90.
37. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97-104.
38. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effect of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 335: 1117-24.
39. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
40. Gordon NF, Scott CB, Levine BD. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions. *Am J Cardiol* 1997; 79: 763-7.
41. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
42. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
43. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Faktor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997 (suppl): 338S-365S.
44. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Staler R, Kesteloot H et al. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312: 1249-53.
45. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383-91.
46. Petersen OB, Ibsen H, Overvad K, Ovesen L, Skøtt P. Salt. En analyse af sammenhænge mellem indtag og helbredsstand. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 6415-20.
47. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. The Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
48. Staessen JA, Thijs L, Celkis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
49. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-45.
50. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Brocon J, Cameron HL, Clarke J et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 141-56.
51. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
52. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1328-31.

53. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
54. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
56. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
57. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
58. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-85.
59. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl): s23-31.
60. Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998. 41: 745-59.
61. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43-50.
62. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-712.
63. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
64. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
65. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, Coope J, Evans JG, Lightowlers S et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens* 1994; 8: 631-2.
66. Messerli FH, Grossman E, Gouldbort U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
67. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. *Hypertension* 1994; 23: 275-85.
68. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in a randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
69. American Diabetes Association: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl 1): S1-70.
70. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127: 337-45.
71. National High Blood Pressure Education Program Working Group. 1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1938-47.
72. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
73. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
74. Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1267-76.
75. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
76. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.