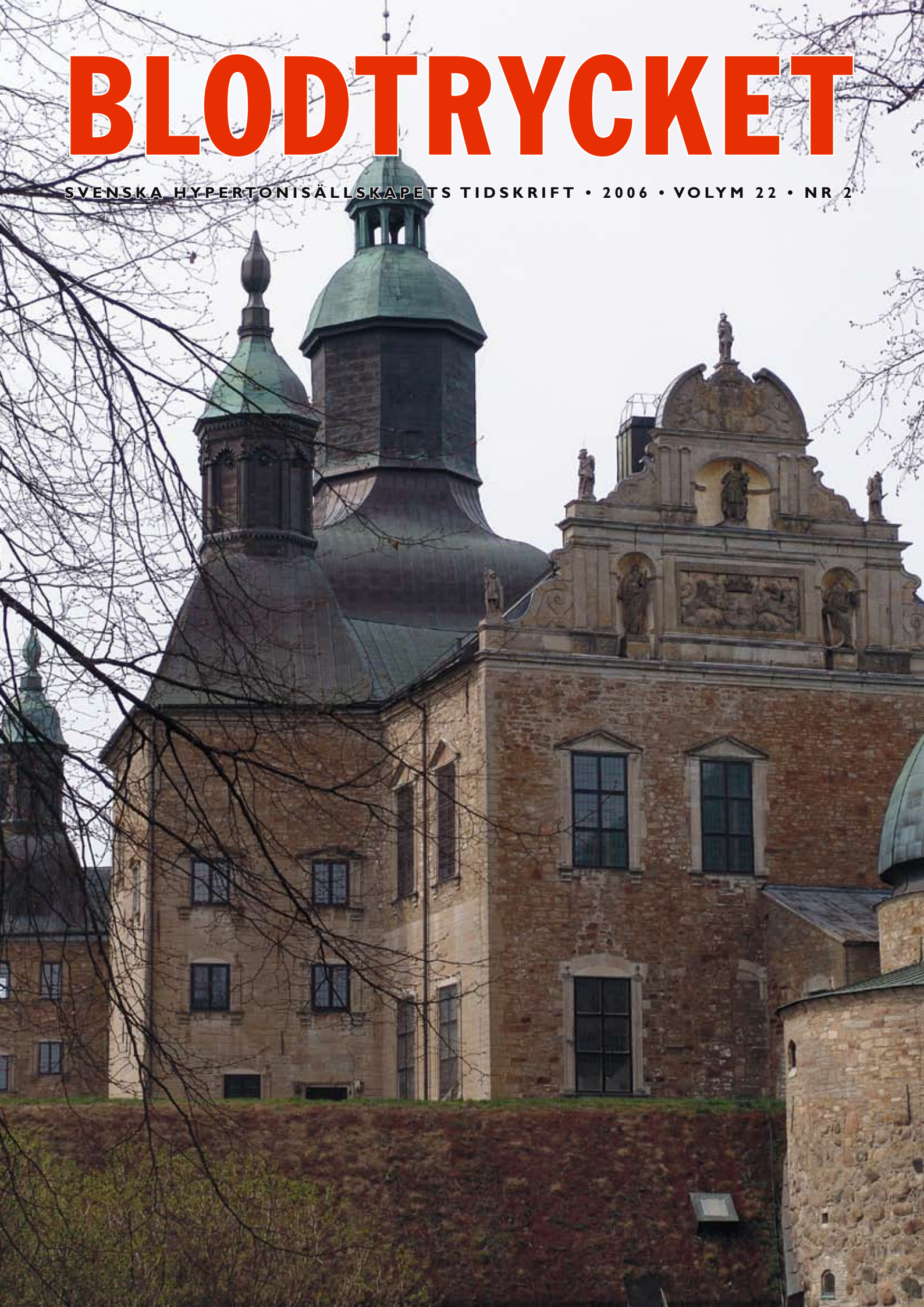
BLODTRYCKET

SVENSKA HYPERTONISÄLLSKAPETS TIDSKRIFT • 2006 • VOLYM 22 • NR 2



BLODTRYCKET

SVENSKA HYPERTONISÄLLSKAPETS TIDSKRIFT

Redaktörer
Anders Himmelmann
Avd för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Tel. 031-342 1000 vx.
Fax. 031-82 67 23

Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49
Fax. 013-22 35 06

Redaktionsråd
Olle Melander
Inger Norvinsdotter Borg
Peter Nilsson
Ulf Rosenqvist
Maud Umaerus

Ansvarig utgivare
Thomas Hedner
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg

Styrelse 2006
Thomas Kahan (ordförande)
Fredrik Nyström (sekreterare)
Inger Norvinsdotter Borg (kassör)
Kristina Björklund
Lisa Kurland
Karin Manhem
Per Svensson
Anders Himmelmann (adjungerad)

Enligt stadgarna §1 och §3 är Svenska Hypertonisällskapet öppet för personer med intressen inom hypertoniområdet. Nytt medlemskap kan erhållas genom att medlemsavgiften 50 kr (2006) inbetalas på Svenska Hypertonisällskapets postgirokonto 591990–7. Ange adress och befattning på inbetalningskortet.

Adressändringar
Svenska Hypertonisällskapet
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Fax 031-82 67 23

Annonser
Mediahuset i Göteborg AB,
Marieholmsgatan 10,
415 02 Göteborg. Tel. 031-707 19 30

Layout: Gunnar Brink

Tryckt hos Åkessons Tryckeriaktiebolag,
Emmaboda. Tel. 0471-482 50

BLODTRYCKET trycks på miljögodkänt papper

© Svenska Hypertonisällskapet 2006

ISSN 1400–0814

OMSLAGSBILD: Vadstena slott
Fredrik Nyström

Innehåll

Nr 2 2006 Volym 22

41 Ledare

43 Från redaktionen

45 Hans Lithell 1937–2005

47 TV-doktorn Anders Halvarsson
– allmänläkare med folksjukdomar som arbetsfält

51 Kardiovaskulära Vårmötet – en succé

54 Svenskt Kardiovaskulärt Vårmöte 2007

55 Näst sista gången i Vadstena

56 Inbjudan till Hypertonisällskapets kurs om hypertoni och hypertonibehandling

58 Ett nytt modellsystem för kärlperfusion
Svenska Hypertonisällskapets stipendier 2005

61 Dygnsmätning av blodtrycket – del 2

65 CHARISMA – primär- och sekundärpreventiv studie tillför värdefull kunskap
Rapport från American College of Cardiology's (ACC) 55:e årliga möte i Atlanta, 11–14 mars 2006

69 Blodtryck och lakritssmaksättning

70 Kongresskalender

www.hypertoni.org

Något nytt om hypertoni

Högt blodtryck är en av flera viktiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Vid prevention av hjärt-kärlsjukdom är det därför viktigt att se individen ur ett helhetsperspektiv. Betydelsen av detta synsätt understryks med all tydlighet i de nya behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket om förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, som nu har presenterats. Dessa rekommendationer är viktiga på flera sätt. För första gången har vi fått rekommendationer som ger ett samlat synsätt på behandling av alla väsentliga riskfaktorer för primär prevention av aterosklerossjukdom. Dokumentet omfattar kost, motion, stress och andra livsstilsåtgärder, övervikt, lipidrubbningar, trombocythämning, hypertoni och diabetes. Behandlingsrekommendationerna gör tydligt att en förändrad livsstil alltid är grunden i hjärt-kärlprevention. Detta oemotsagt blir läkemedelsbehandling ofta aktuellt när den globala risken för framtida hjärt-kärlkomplikationer är hög.

Målblodtryck för den enskilda patienten måste bedömas utifrån personens kardiovaskulära risk. Ju högre risk, desto lägre bör målblodtrycket vara. Detta kan illustreras av studier på patienter med genomgånget slaganfall, där behandling med blodtryckssänkande läkemedel minskar risken för framtida komplikationer utan relation till patientens tidigare blodtrycksnivå. Vi vet att ett lågt blodtryck motverkar progress av njurfunktionsnedsättning hos patienter med diabetes och vid icke-diabetisk njursjukdom. Det har diskuterats om det finns risker med att sänka blodtrycket alltför mycket, då ett mycket lågt diastoliskt blodtryck skulle kunna tänkas försämra koronarcirkulationen och på så sätt leda till myokardischemi. Aktuella analyser talar dock för att detta knappast är aktuellt förrän det diastoliska blodtrycket sänks till värden under 60 mm Hg.

Med lägre satta blodtrycksmål kommer vi att vara i behov av effektiva läkemedel. Kommer vi att se nya antihypertensiva läkemedelsklasser under en nära framtid? Nyligen henkommen från det årliga amerikanska mötet arrangerat av *American Society of Hypertension* är mitt svar på frågan tveköst ja. Renininhibitorer kan vara en väg att åstadkomma en mer effektiv blockering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Det är också möjligt att denna läkemedelsklass genom blockad av specifika renin-receptorer utan relation till det traditionella renin-angiotensin-aldosteronsystemet och aktivering av angiotensin II kan ha organskyddande effekter. Analoger till natriuretiska peptider utvecklas för att kunna användas som antihypertensiva läkemedel med vasodilaterande och diuretiska effekter. Endotelinblockerare visar god blodtryckssänkande effekt vid behandling av terapiresistent hypertoni. Spironolakton är ett värdefullt tillägg vid svårbehandlad hypertoni, kanske som uttryck för att hyperaldosteronism är vanligare förekommande än vi tidigare trott. Flera mineralkortikoidreceptorantagonister är under utveckling och de exakta verkningsmekanismerna klarnar. Vi kommer också att se allt fler fasta läkemedelskombinationer, vilket kan vara gynnsamt för att öka patientens följsamhet till förskriven behandling.

Framtidens kardiovaskulärmedicin kommer i än högre grad att fokusera på att motverka åldrandet (som inte är en normal process) genom prevention av kardiovaskulära riskfaktorer, med livsstilsåtgärder och med läkemedel. Utmaningen är att genomföra detta. Vår förening har en viktig uppgift i att utbilda läkare och sjuksköterskor i kardiovaskulär medicin för att på bästa sätt omhänderta dessa individer.

En andra viktig uppgift för vår förening är att stödja svensk forskning inom hypertoniområdet och att säkerställa fortsatt klinisk forskning med hög kvalitet inom området. Därför är det särskilt roligt att få gratulera Olle Melander, som mycket välförtjänt tilldelades Lennart Hanssons minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendium för 2006.

Thomas Kahan
Ordförande

Vad skall man äta egentligen?

När man lärde sig hemkunskap i skolan verkade allt så lätt. Likaså hör man ofta människor med myndig stämma som talar om viss mat som ”bra” eller ”dålig”. Men vet vi verkligen hur vi skall äta för att leva ett långt och friskt liv? En stor svårighet när det gäller forskning om matens betydelse för kardiovaskulär sjukdom är att skilja innehållet i maten från hur mycket vi äter. Det är tämligen okontroversiellt att fetma uppkommer av för stora matmängder i förhållande till vad man förbrukar. Fet mat utgör alltså ett problem eftersom fett är kaloririkt i förhållande till vikten. Men det var utifrån studier av befolkningen på Kreta som begreppet ”medelhavskost” myntades. Befolkningen här äter stora mängder fett – många middagar badar bokstavligen i olivolja och dessutom kommer 5% av kalorierna från en inte heller okontroversiell källa – rödvin. I Sverige har vi minskat andelen fett i kosten rätt bra de senaste decennierna, samtidigt som vi blir allt tjockare. Kanske det spelar roll för mättnadskänslan att minska fettet, så summan blir att man äter mer kalorier om maten är fettfattig? Kolhydrater är ju inte alltid särskilt mättande. Inte blir man mättare av de 400–500 kalorierna som en liter läsk innehåller än om man dricker samma mängd som light-dryck eller vatten? Jämför då med att dricka matolja – men det är nog en rätt orättvis jämförelse, men ta grädde – det mättar fint!

Men om man låter kaloriintaget vara konstant, hur skall då egentligen maten vara sammansatt? Detta undersöktes nyligen i en enormt stor studie i USA, Women’s Health[1]. Cirka 50 000 personer randomiserades till att äta som vanligt eller att både minska mängden fett i kosten och öka intaget av grönsaker – typiskt ”nyttig” mat alltså. Poängerna med denna studie var det stora materialet, det faktum att den hade relativt lång uppföljningstid, 8 år, samt framförallt att man testade sammansättningen av maten, med oförändrat kaloriintag. Resultatet då? Jo, man lyckades riktigt bra. De kvinnliga försöksdeltagarna i interventionsgruppen åt en kost där mängden energi från fett i kosten var 29% jämfört med 37% i kontrollgruppen efter 6 år. De åt också påtagligt mycket mer grönsaker. Särskilt intressant var att man verkligen hade i stort sett samma kroppsvikt i båda grupperna efter den förhållandevis långa uppföljningen (1,3 kg lägre i interventionsgruppen). Hur mycket sänktes sjuklighet i cancer och hjärtkärlsjukdom av ”nyttig fettsnål kost” med mycket grönsaker? Jo, tyvärr inget[1]…

I själva verket har vi väldigt långt kvar till evidensbaserade kostrekommendationer. Men låt oss inte helt nedslås av Women’s Health resultat ovan. Det finns några riktiga godbitar till studier där man istället studerat betydelsen av vilken typ av fett man äter. Jag har ju själv ett stort forskningsintresse för detta område, och har nyligen publicerat att vissa fetter kan fungera som hormoner, och aktivera den receptor som diabetesmedicinerna av typen ”glitazoner” (Avandia och Actos

på svenska marknaden) gör. I en finsk studie som gjordes för cirka 40 år sedan undersöktes fettkvalitetens effekter på hjärtkärlsjukdom på två mentalsjukhus[2]. Man bytte helt enkelt ut allt mättat animaliskt fett till vegetabiliskt fett under 6 år på det ena sjukhuset, medan det andra fick fortsätta med ordinärt animaliskt fett i matlagningen. Kaloriintaget hölls oförändrat under studieperioden. Efter 6 år bytte man intervention mellan sjukhusen, det som tidigare åt vegetabiliskt fett fick nu gå över till animaliskt och tvärtom. Sammanlagd studietid var alltså 12 år. Resultatet av den här unika studien var halvering av hjärtkärlsjukdom som följd av intag av vegetabiliskt jämfört med animaliskt fett[2] – tämligen imponerande! Detta är en av mycket få primärpreventiva studier av kostens betydelse där man systematiskt undersökt betydelsen av fettkvalitet. Studier av patienter med etablerade kärlsjukdom bekräftar att man kan minska sjuklighet genom att välja rätt vegetabiliskt fett[3]. Fett från feta fiskar är ofta fleromättat och anses ofta nyttigt – se bild. Men rekommendationer att äta mycket fisk grusas numer något av det faktum att fet fisk ofta innehåller olika miljögifter. Det är väl därför som Poseidon ser så tveksam ut över sin fina fisk på bilden intill.

Fredrik Nyström
Redaktör

Referenser

1. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, Rodabough RJ, Snetselaar L, Thomson C, Tinker L, Vitolins M, Prentice R. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women’s Health Initiative Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295:39-49.
2. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. Int J Epidemiol. 1979;8:99-118.
3. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N, Martin JL, Monjaud I, Salen P, Toubol P. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. Am J Clin Nutr. 1995;61:1360S-1367S.

Hans Lithell 1937–2005

– en stor svensk forskare inom metabolism och hypertoni

Hans Lithell föddes i Örebro 1937. Han studerade medicin i Uppsala och blev legitimerad läkare 1966. Efter tjänstgöring vid medicinska kliniker i Avesta och i Uppsala förblev han Uppsala trogen. Från 1972 och fram till sin pensionering 2002 var han verksam vid geriatriska kliniken vid Kungsgärdets sjukhus och vid Samariterhemmets sjukhus.

Hans Lithell disputerade 1977 på en avhandling om lipoproteinlipas. Han blev docent i invärtesmedicin 1979 och utnämndes till professor i geriatrik och långvårdsmedicin vid Uppsala universitet 1989. Från 1989 till 1998 var han också klinikchef vid geriatriska kliniken.

När Hans efter sin tid i Avesta återvände till Uppsala och Akademiska sjukhuset mötte han professor Bertil Hood, som med sitt engagemang i grundläggande metabolism, blodtrycksreglering och de stora folkhälsofrågorna fick stor betydelse för Hans Lithells senare vetenskapliga utveckling och intressen.

En stor del av Hans Lithells vetenskapliga arbete baseras på Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), en studie av män i Uppsala som fyllde 50 år 1970–74. Denna unika undersökning, där samma män återundersökts vid 60, 70, 77 och senast 82 års ålder, har på ett enastående framsynt och konsekvent sätt förvaltats och utvecklats under Hans Lithells ledning.

Insulinresistens och insulinsekretion har varit en central fråga för ULSAM-studien. Inom studien har undersökts hur dessa faktorer, i samverkan med andra riskfaktorer som högt blodtryck, blodfettrubbningar och livsstilsfaktorer, kan bidra till utvecklingen av hjärtkärlsjukdom och diabetes. Ett intressant delfynd var hur 24-timmasr blodtryck kan vara förhöjt och prediktera framtida kardiovaskulära händelser även hos män med normala mottagningsblodtryck.

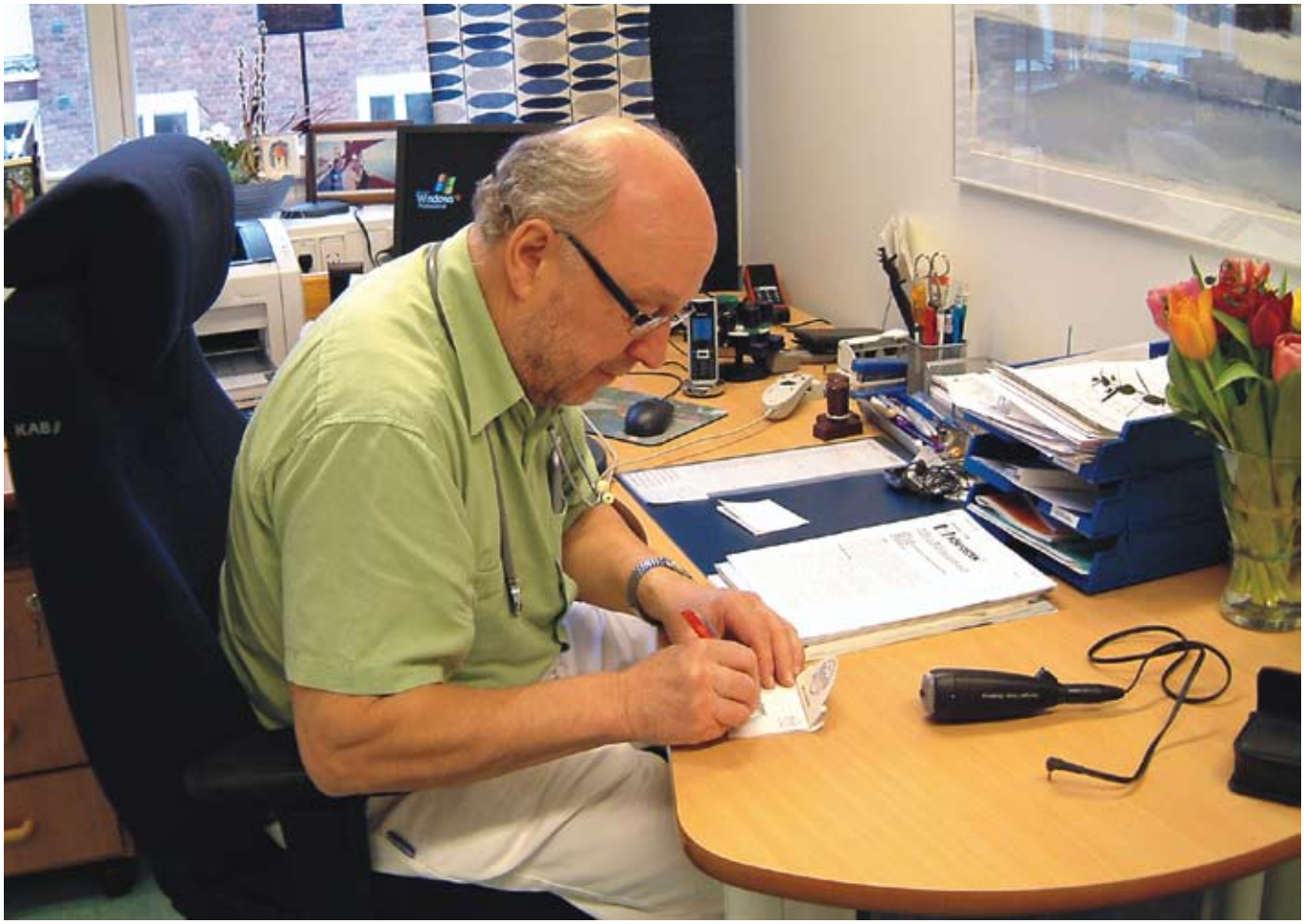
Andra mycket uppmärksammade arbeten belyste hur blodtryckssänkande behandling kan påverka kroppens insulinkänslighet och risken att utveckla diabetes. Ytterligare ett forskningsfält handlade om hur risken för sjukdomar i vuxen ålder påverkas av den mycket tidiga utvecklingen före och kort tid efter födseln. Ett viktigt fynd var att intrauterin tillväxthämning följd av snabb tillväxt under de första levnadsåren (”catch-up growth”) kom att kraftigt öka risken för hypertoni i vuxenlivet.

Till detta kom medverkan i planering samt genomförande av kliniska studier inom hypertoniområdet, i samarbete med Lennart Hansson, professor i klinisk hypertoniforskning vid samma institution. De arbetade tillsammans med SCOPE-studien (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) som studerade effekterna av aktiv hypertonibehandling för att förebygga kardiovaskulära händelser samt kognitiv nedgång hos äldre patienter.

Det finns idag över 140 publikationer av Hans Lithell som är indexerade under hypertoni på Medline och totalt har han publicerat mer än 350 arbeten. Detta talar för en stark forskningsinsats inom området. Ett nytt forskningsfält som Lithell kom att beröra är hur genetiska polymorfismer kan prediktera blodtryckssänkning av olika läkemedel, t.ex. klasser som påverkar på renin-angiotensin-systemet.

Hans Lithell kom att betyda mycket för utveckling av forskning kring metabolism, insulinresistens och hypertoni i vårt land. På så sätt blev han en viktig initiativtagare till nydanande forskningsprojekt samtidigt som han förde traditionen vidare från Bertil Hood gällande koppling mellan metabolism och det kardiovaskulära systemet. Hans minne kommer att leva.

Peter M Nilsson, Malmö
Thomas Kahan, Stockholm
Fredrik Nyström, Linköping
Anders Himmelmann, Göteborg
Bengt Vessby, Uppsala
Lars Lind, Uppsala



TV-doktor Anders Halvarsson

allmänläkare med behandling av folksjukdomar som arbetsfält

En av de sista dagarna i februari rustade Karlstad för Melodifestival. Butikerna på gågatan i centrala staden tävlade om bästa skyltningen i festivalens anda. Morgontidiga flanörer huttrade i den råkalla vinden. Den berömda solen hade inte vågat sig ut. I Läkarhuset mitt på gågatan i ljusa och ombonade lokaler huserar Anders Halvarsson sedan några månader tillbaka. Dagens första patient lämnade just mottagningen efter att ha kontrollerat sina blodsockervärden. Anders Halvarsson hälsade välkommen och var redo för en pratstund.

Traditionerna när det gäller behandling av folksjukdomen hypertoni varierar i landet, svarar Anders Halvarsson på frågan om han behandlar sina patienter annorlunda jämfört med läkarna på Hypertonimottagningen på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg (Blodtrycket 1/2006).

– Gammal statistik visar att i Värmland finns landets högsta dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar, fortsätter han. Christina Nerbrandt, specialist i allmänmedicin, som tidigare verkade i Karlstad, visade detta i sin avhandling. Hon jämförde värmlänningarna med upplänningarna vars sjuklighet och dödlighet var lägre. Hon funderade bl.a. över om mineralerna i omgivningen (t.ex. i vattnet) kunde ha betydelse eftersom ostkustens vatten är mycket mer kalkrikt än det i Värmland. Hon funderade även över hur andra födoämnen kunde påverka utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar.

Anders Halvarsson funderar ett ögonblick och nämner sedan Karelen-projektet som en jämförelse. I Karelen i sydöstra Finland var dödligheten mycket hög. När man kartlade människornas livsstil fann man att deras riskfaktorer var många. Alldeles för många hade ärftlig belastning, högt blodtryck, höga kolesterolvärden, de rökte och drack för mycket alkohol. Många var överviktiga.

Regionala skillnader

– Vi har inte de tydliga skillnaderna i Värmland, men att det finns regionala skillnader är helt klart. Det är viktigt vilka föräldrar ”man väljer”. De med järngener klarar sig

hur bra och länge som helst, medan andra kan trilla omkull vid 48 års ålder. Man kan fråga sig om värmlänningen löper större risk att drabbas av hjärt-kärlkomplikationer än göteborgaren eller upplänningen? Det finns en skillnad. Oklart är hur stor. Det är även skillnad mellan vänerlandskapen och norra Värmland. Dödligheten är högre i och runtomkring Torsby jämfört med vänerlandskapen. Sant är att vi ska behandla högt blodtryck mer intensivt i Värmland.

– Det har varit en viktig utveckling när det gäller behandling av högt blodtryck under mina år som läkare. På 1970-talet hävdade man att ett blodtryck på 100 mm Hg + ålder var helt OK. Så kom resultaten från de första stora blodtrycksstudierna. Då såg man klockrent att ett sänkt blodtryck minskar riskerna, framför allt för stroke med mellan 35 och 45 procent, men även för andra hjärt-kärlkomplikationer.

– Som läkare måste du titta på det totala riskfaktormönstret för varje patient. Är han överviktig? Är han storrökare? Har han högt blodtryck? Hur är det med motionen? Vilket arv har han? Vilka möjligheter har han att klara sig framöver? Kan man svara ja på samtliga frågeställningar, finns det verkligen något att jobba med!

Ändrad livsstil A och O

– En kollega på Huddinge universitetssjukhus berättade om en patient som vägde 140 kilo och vars samtliga värden var på tok för höga. Trots kraftig medicinering hände ingenting med hans värden, förrän en dag i oktober när han satte sig på en motionscykel! Efter 4 minuter var han totalt utpumpad, men vägrade ge sig. Han kämpade på med sin cykling, och vid jultid hade han gått ner 8 kilo och efter 9 månader bortåt 20 kilo. När han hade tappat cirka 30 kilo, började man se en förbättring av hans metabola värden och efter 2 år, när han vägde 90 kilo, var alla läkemedel borta och alla värden normala.

– Viktökningen bland människor är ett gigantiskt problem som vi måste försöka göra något åt, fortsätter Anders Halvarsson. Kan man få någon att ändra sin livsföring är mycket vunnet! Det gäller att göra små förändringar i taget och på ett sätt som gör det möjligt att leva med förändringen resten av livet. Det går t.ex. inte att stressbanta bort några kilo på en vecka. Det är den långsamma, varaktiga förändringen som ger bestående resultat. Måste man tillgripa läkemedel ska man förstås göra det. Att implementera detta är inte lätt och går väldigt trögt, men det är inte omöjligt! Att få stopp på viktökningen (och fart på motionen) är nog den viktigaste uppgift man har som läkare. En räddad patient betyder så mycket.

"Att få stopp på viktökningen (och fart på motionen) är nog den viktigaste uppgift man har som läkare. En räddad patient betyder så mycket."

Få riskfaktorer – liten risk

– Jag brukar visa ett tredimensionellt stapeldiagram för mina patienter som klart och tydligt visar att ju mer man röker, ju högre blodtryck, kolesterol- och blodsockervärde, desto större är risken för olika hjärt-kärlkomplikationer. Sedan visar jag hur mycket risken minskar när blodtrycket sjunker. Därefter blir det dags att gemensamt bestämma t.ex. vilket målblodtryck vi ska nå. Har patienten inga andra riskfaktorer, föreslår jag 140 mm Hg systoliskt. Har patienten däremot diabetes, föredrar jag att vi tar oss ner mot 125 mm Hg. Vi upprättar inga skrivna kontrakt, jag kan inte bestraffa någon som inte gjort det vi kommit överens om. Men det är inte *jag* som kan göra jobbet. Jag kan bara upplysa, informera och stötta så mycket som möjligt.

– Vad gör man då med den patient som lyssnar och tar till sig informationen, men sedan går hem och fullständigt struntar i vad jag sagt? Kanske väger han till och med 5 kilo mer vid nästa besök och har ett 10 enheter högre blodtryck. Jag kan ju inte ta fram piskan utan bara konstatera faktum. Det brukar kunna gå att resonera ytterligare med patienten och återigen belysa vad som kommer att hända när vederbörande är 60–65 år om inget görs nu. Patienterna förstår detta.

Studieresultat påverkar behandling?

På frågan hur mycket resultaten från stora kliniska prövningar påverkar behandlingen av patienterna svarar Anders Halvarsson att han visst studerar resultaten och tar till sig nya rön, men att han inte genast applicerar nya behandlingsregimer.

– Vi ser då och då att ett visst behandlingsalternativ inte var så effektivt eller säkert när allt kom omkring. Det finns modevågor även när det gäller behandlingsformer. Jag har stort förtroende för SBU:s granskare av både studier och resultat och brukar följa dess rekommendationer och vårdprogram. I dag är flexibiliteten stor när det gäller behandling av högt blodtryck och vi har möjlighet att välja de nya läkemedel som vi tror är effektiva och säkra. Men vi vet ju inte vad vi säger om 30 år? Vi ska vara medvetna om att de nya läkemedlen är mycket potenta och ingen medalj är utan baksida!

Motstridigheter

SBU i all ära men det blir något konfunderande när SBU-rapporten kommer med sina rekommendationer samtidigt som ordföranden och ett par medarbetare publicerar andra data som visar på problem med behandling med betablockerare! Vad ska patienterna tro när uppgifterna är så motstridiga? I ett sådant läge avvaktar jag och gör ingenting förhastat. Jag kallar inte in patienter för att meddela att de måste sluta med betablockerare. Har de ett välbehandlat blodtryck och står på betablockad plockar jag kanske bort behandlingen och ser vad som händer.

När en normalviktig kvinna på 60+ med lite för högt blodtryck, 140/90 mm Hg, icke rökare, fysiskt aktiv, utan ärftlig belastning uppsöker Anders Halvarsson för sitt höga blodtryck är han mycket res-

> Blodtrycket som enskild faktor är en viktig riskfaktor, men helheten, det totala riskfaktormönstret, är ännu viktigare. Många människor tror fortfarande att blodtrycket ska vara 100 + åldern. Det är svårt att bryta den villfarelsen.

triktiv med läkemedelsbehandling. Är ett blodtryck på 140/90 mm Hg utan andra riskfaktorer verkligen är ett högt blodtryck, funderar han. I det här fallet skulle han avvakta och be kvinnan återkomma efter 6 veckor i lugn och ro mitt på dagen (inte ditstressad i morgonrusningen). Därefter skulle han mäta blodtrycket efter det att hon legat lugnt och vilat sig i 10 minuter på britsen.

– Om kvinnan fortfarande har lite för högt blodtryck och kanske en eller annan ytterligare riskfaktor, ger jag henne kalciumblockerare. Därefter avvaktar vi ett par månader. Läkemedelseffekten, om den finns, kommer inte förrän efter 6–8 veckor. Har kalciumblockeraren inte effekt, byter jag till ett av de nyare läkemedlen, t.ex. en AT1-receptor blockerare, som visserligen är betydligt dyrare men skonsam och effektiv. Jag väljer det framför ACE-hämmare som ger hosta hos 20–30 procent av patienterna.

Ormen och hjorten

Du känner väl till historien bakom ACE-hämmarna, frågar Anders Halvarsson och berättar om mannen i Brasilien som såg en orm hugga en hjort. Hjorten sprang några meter innan den föll död ner. Mannen blev nyfiken, fångade ormen för att undersöka vilken typ av gift ormen injicerat i hjorten. Han mjölkade ormens gift och spädde lösningar. Så småningom fann han att hjorten (och andra djur) inte dog på grund av förlamning. De fick maximal blodkärlsutvidgning och deras blodtryck sjönk till 0 mm Hg. Idén till ett läkemedel var född. Mannen tog sin upptäckt till MSD som beslöt att satsa miljoner dollar i sökandet efter en verksam substans. När ca 90 procent av kapitalet var slut, var det någon som fann den saknade länken till en verksam substans och Capoten föddes. Efter detta har man forskat sig längre och längre ner i RAAS-systemet, vilket bl.a. lett till ännu fler effektiva läkemedel, vilket i sin tur t.ex. räddat många människor från att drabbas av njursvikt.

24-timmars blodtrycksmätning

Bortåt 40 procent av Anders Halvarssons patienter har hypertoni. Det beror dels på att han övertagit en invärtesmedicinsk mottagning i Karlstad och dels på att blodtrycksgränserna sänkts. Anders Halvarsson är en varm anhängare av att mäta blodtrycket under 24-timmar, något som kan generera information som annars kan vara svåråtkomlig.

– Det är verkligen ett suveränt hjälpmedel, konstaterar Anders Halvarsson. Jag hade en patient som alltid hade 160–180 mm Hg systoliskt. När hon fick blodtryckssänkande läkemedel mådde hon jättedåligt och blev yr i huvudet. Jag kunde inte förstå vad det var för fel. Hade hon kanske lågt blodtryck under eftermiddagen? Mycket riktigt. Jag lät henne komma sent en eftermiddag och hennes blodtryck var lågt! Vid en 24-timmarsmätning började hennes blodtryck stiga vid fem-sextiden på morgonen. (Vi mätte 2 ggr). Vid tiotiden på förmiddagen var blodtrycket som högst för att sedan sjunka. Över dygnet hade hon lågt och fint blodtryck (snitt 125/75 mm Hg) och skulle inte behandlas med blodtryckssänkande läkemedel. Jag har diskuterat med mina kollegor om orsaken, men ingen vet säkert. ”Det bara är så.”

Uppnått målblodtryck

– Jag måste erkänna att jag skäms en aning när det gäller att tillsammans med patienten nå ett målblodtryck. Är det 30–40 procent som når målet, så är det inte mer. Jag brukar säga att jag kan ange målet och vägen dit, men det är du som patient som i första hand måste jobba för det. Ibland kan det vara tungt och jag tycker mig stånga flinten blodig, men när någon sporras till stordåd och börjar lägga om sitt liv totalt – då är det jätteroligt. Genast orkar man med 100 patienter igen bara man har en patient som lyckas. Fullt klart.

– Jag minns särskilt en dam som både var överviktig, hade högt blodtryck och diabetes och som hävdade att hon aldrig åt någonting. Mitt rum vätter mot gågatan och mitt emot ligger ett bageri. När damen lämnat mottagningen såg jag henne gå in i bageriet och komma ut mumsande på ett stort wienerbröd! Självbedrägeriet är stort. Att få någon att följa råd och rekommendationer är så svårt.

– Jag saknar ett instrument för att öka patienternas motivation. Nu försöker vi med staplar, figurer och diagram visa hur patienten ligger till just nu och hur hälsan/sjukdomen kommer att utvecklas om ingenting görs. Utifrån detta måste patienten själv avgöra hur länge han/hon vill leva och ha ett bra liv. När det gäller läkemedel tycker jag vi är ganska välförsedda i dag även om vi fortfarande väntar på det optimala, biverkningsfria läkemedlet.

Livslust

På frågan om hur hans arbete och förhållande till patienterna påverkats av hans medverkan i TV-programmet Livslust, svarar han att det varit ringa. Däremot fungerade programmet som en kunskapskälla av stora mått.

– Jag var tvungen att läsa på inför varje program på grund av tittarnas många och ibland nog så svåra frågor. Innan internet fanns, ringde jag kontinuerligt till kollegor runt om i Sverige för att fråga till råds. Det resulterade i ett stort kontaktnät. Det var härliga och lärorika år. Nu fortsätter den delen av mitt arbete i patienttidningen Doktorn som finns i väntrummen ute på vårdcentralerna. Kontakterna inte bara med de egna patienterna fortsätter.

Maud Umaerus

Linköping 26-28 april 2006

Kardiovaskulära vårmötet – en succé

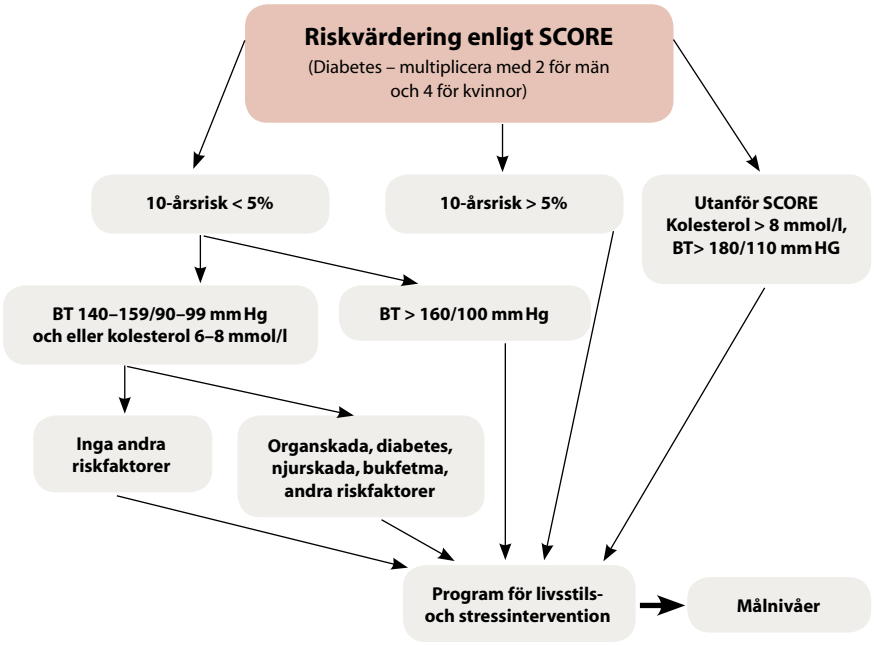
Det 8:e Svenska Kardiovaskulära vårmötet ägde rum i Linköping 26–28 april 2006. Företrädare för en rad specialistläkarföreningar och vårdpersonal inom kardiologi, praktiskt taget alla delar av den kardiovaskulära medicinen och ett stort antal utställande läkemedelsföretag, tog staden i besittning innan våren hade hunnit komma. På utsidan var det vädermässigt något kylslaget, men på insidan av Linköpings Konsert- och Kongressanläggning var atmosfären varm med full aktivitet och ett intressant vetenskapligt programutbud. Det kardiovaskulära vårmötet är en succé. Jämfört med när specialistläkarföreningarna en gång i tiden arrangerade sina egna vårmöten och endast ett litet antal medlemmar ställde upp, blev det kardiovaskulära vårmötet en stor framgång med drygt 600 deltagare redan första gången i Malmö 1999. I Linköping mötte fler än 1 200 deltagare upp och det är bara att gratulera alla som ingått i organisationskommittéer och Malmö Kongressbyrå för ett lyckat arrangemang. Därtill skall läggas ett antal vältränade ungdomars fina uppvisning i akrobatik och ett fantastiskt rytmiskt framträdande av Louise Hoffsten och hennes medhjälpare, under ett festligt samkväm i Cloetta Center, som gjorde årets Kardiovaskulära vårmöte extra minnesvärt.

Det kardiovaskulära vårmötet 2006 erbjöd en lång rad intressanta och lärorika minisymposier, enskilda föredrag och postersessioner. Denna korta rapport fokuseras på en av de inledande sessionerna – ”**Prevention av kardiovaskulär sjukdom – nya riktlinjer från Läkemedels-verket 2006**”.

Annika Rosengren, Göteborg, redogjorde för riskfaktorsituationen 2002 bland kvinnor och män i olika åldersgrupper. Endast en liten andel av de undersökta hade en ”optimal” riskfaktorprofil (definierat som totalkolesterol <5 mmol/l, blodtryck <140/90 mm Hg, BMI <25 kg/m^2 och icke-rökare). Vid 25–34 års ålder hade drygt 30% av båda könen optimala riskfaktorer. Vid 55–64 års ålder var motsvarande endast 4% av männen och 8% av kvinnorna. Trots denna dystra bild visar 20–40 års uppföljning totalt klara förbättringar för både kvinnor och män när det gäller serumkolesterol och rökningen har minskat, mer bland män än bland kvinnor. Fler av båda könen upplever ökad stress och

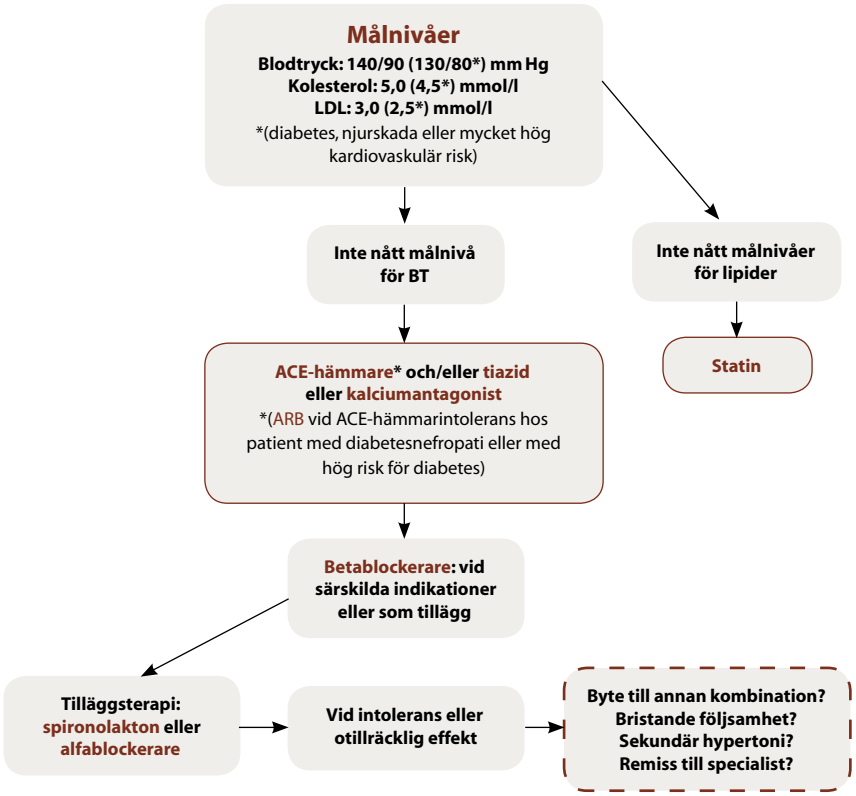
andelen obesa har ökat. Positivt är att dödligheten i ischemisk hjärtsjukdom nästan har halverats hos båda könen under mindre än två decennier. Incidensen av ischemisk hjärtsjukdom minskar dock långsammare än dödligheten, särskilt bland kvinnor. Den kardiovaskulära preventionen står således fortfarande inför stora utmaningar.

Joep Perk, Oskarshamn, berättade om svenska erfarenheter av modern riskvärdering baserad på det europeiska kardiologsällskapets modell ”The Systematic Coronary Risk Evaluation Project” (SCORE) och den svenska anpassningen HEARTSCORE. Med hjälp av denna PC-baserade modell är det möjligt att få en grafisk beskrivning av patientens riskprofil redan vid undersökningstillfället. Både den aktuella absoluta risken och risken om 10 år eller vid t.ex. 60 års ålder, men också den risk som gäller om de uppsatta behandlingsmålen nås, kan visas på ett för patienten lättillgängligt sätt. Det gäller även enskilda riskfaktorers betydelse för den totala risken. HEARTSCORE är under vidare utveckling, men har redan idag kommit att bli ett värdefullt stöd i den kliniska vardagen för både läkare och patienter.



Peter Nilsson, Malmö, sammanfattade evidensbaserad behandling av kardiovaskulära riskfaktorer och presenterade Läkemedelsverkets nya riktlinjer. Grunden för all kardiovaskulär prevention är olika livsstilsförändringar och för den som är rökare är den viktigaste åtgärden att sluta röka. Som alltid rekommenderades regelbunden fysisk aktivitet om inga direkta hinder för detta föreligger. Verkligheten är att motion har positiva effekter på allt som går att mäta. Exemplen som nämndes var lipider, blodtryck, glukos/insulin, övervikt och bukfetma, trombogenes, samt direkta effekter på hjärta och perifer cirkulation. Listan över gynnsamma effekter av motion skulle kunna göras lång. Samtidigt bör energiintaget begränsas med sikte på att normalisera ett högt BMI och matvanor anpassade enligt nordiska näringsrekommendationer 2004 förespråkades. Alkoholintaget bör vara måttligt och om möjligt bör den psykosociala stressen minskas samtidigt som återhämtningen genom vila och sömn bör ökas. Det betonades även att livsstilsåtgärder kan förstärka effekten av farmakologisk behandling som inte sällan behöver tillgripas som komplement.

Högt blodtryck behandlas på samma sätt hos kvinnor och män med beaktande av eventuella biverkningar. I första hand rekommenderas ACE-hämmare och/eller låg dos tiaziddiuretika eller kalciumantagonisten amlodipin. Vid behov rekommenderas betablockerare som tilläggsbehandling vid förekomst av t.ex. arytmi eller migrän och vid sekundärprevention. Vid intolerans mot ACE-hämmare och behov av RAAS-blockad, rekommenderas AII-receptorblockerare (ARB). Tiaziddiuretika bör inte



kombineras med betablockerare till patienter med ökad risk för diabetes. För dessa patienter har ACE-hämmare och ARB visats förebygga sjukdomsutveckling.

Vid lipidbehandling är statiner förstahandsalternativ. Simvastatin eller pravastatin i dagsdos upp till 40 mg eller atorvastatin 10 mg är både säkra att använda och kostnadseffektiva. Fibrater uppgavs vara andrahandsalternativ, framförallt vid hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol. Primärpreventiv lipidsänkning bland personer i 70–75-årsåldern utan diabetes rekommenderas inte. Vid diabetes är målet att nå totalkolesterol <4,5 mmol/l och LDL-kolesterol <2,5 mmol/l. För att nå glukosmetabol kontroll vid diabetes kan metformin användas som förstahandsmedel för många överviktiga eller obesa patienter. Målet är att nå HbA_{1C}-värden <6,0%, eller 5,0% vid relativt nyupptäckt diabetes. För blodtryckskontroll rekommenderas vid diabetes kombinationsbehandling där RAAS-blockad vanligen ingår och behandlingsmålet är <130/80 mm Hg om patienten tål detta. Vid fetmabehandling kan orlistat ges till patienter med nedsatt glukostolerans för att förhindra utveckling av diabetes. Viktminskande läkemedel bör dock inte ges utan att en bestående förändring av livsstilen har åstadkommits. Sibutramin rekommenderas inte för kardiovaskulär prevention och när det gäller viktreducerande kirurgi bör resultatet från den svenska SOS-studien, som troligen blir tillgängligt senare i år, inväntas. Inte heller rekommenderas ospecifik screening av riskfaktorer hos icke definierade riskgrupper.

Detsamma gäller generell användning av trombocythämmande behandling med ASA, oavsett förekomst av diabetes. Inte heller anses det finnas tillräckligt stöd för användning av omega-3-fettsyror för primär prevention av kardiovaskulär sjukdom.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2006 är samstämmiga med ett internationellt synsätt på primärprevention utifrån individens hela riskprofil och det dokument som kommer ersätter tidigare riktlinjer för hypertoni och hyperlipidemi. Ledstjärnan i de nya riktlinjerna är nödvändigheten av att kontrollera samtliga riskfaktorer vid hög absolut risk, genom att kombinera livsstilsåtgärder och individuellt anpassad läkemedelsbehandling som är både evidensbaserad och kostnadseffektiv.

Kent Forsén
Göteborg
kent.forsen.mma@telia.com

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE 2007
HÅLLS 25–27 APRIL, I GÖTEBORG

Vårmötet har fått en egen länk till hemsida.
Adressen är: www.malmo-congress.com

Näst sista gången i Vadstena

Mellan 6:e och 7:e oktober 2005 hölls Svenska Hypertonisällskapets kurs för sjuksköterskor i Vadstena. Detta var näst sista gången som kursen arrangerades av Elisabeth Gustafsson och undertecknad. För att ta sista chansen att gå kursen i denna storslagna och historiska omgivning så läs utannonseringen av sista omgången i detta nummer av *Blodtrycket!*

Elisabeth Gustafsson och Brita Thoren.

Kursen har efterhand anpassats till önskemål från deltagarna, flera kollegor har gått den ett par gånger! Vi fokuserade denna gång mer än tidigare på metabola syndromet. Undertecknad talade på detta tema som numer också är huvudinriktningen i min forskning. Elisabeth beskrev härefter hur man så evidensbaserat som möjligt utför en blodtrycksmätning, också det ett ämne som man önskat mer utrymme i utvärderingar av tidigare kurser. Jan Engvall stod även denna gång som ansvarig för den mest intellektuellt krävande delen i programmet, samspelet mellan hjärta, kärl och blodflöde är komplicerat men presenterades mycket elegant av Jan, som själv hittar runt alla kärlens krökar med samma lätthet som han hanterar snygga filmsekvenser av hjärtats aktivitet.

Ett ämne som man önskat få bättre genomlyst är ambulatorisk blodtrycksmätning och vi demonstrerade med hjälp av stor expertis i form av Eva Björkqvist och Christina Dahlgren, som arbetar på blodtrycksmottagningen på EM-kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping. Under autentiska förhållanden applicerade dessa båda experter inför auditoriet ett par ambulatoriska blodtrycksmätare på tappra frivilliga kursdeltagare. Mätresultaten nagelfors sedan dagen efter mätningen under gemensam diskussion. Man kunde då undersöka om den hemliga gästen, som är mycket välkänd för många blodtryckintresserade, Bengt E Karlberg, lyckats få upp puls och blodtryck när han på sitt vanliga storslaget charmiga föreläsarvis beskrev vinets effekter på hälsa och bieffekter på stora författare. Sekretessen tillåter inte närmare medicinsk rapport i detta avseende…

Blodtrycksmätning av Elisabeth Gustafsson på Christina Dahlgren.

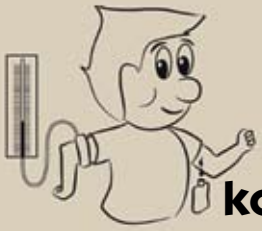
Dagen efter tog Ulf Rosenqvist från Motala (klinikchef på Medicin numer) vid och berättade om såväl terapival vid hypertoni, som vad detta kostar oss i kronor och ören. Som vanligt en utomordentligt trevlig presentation byggd på en stor dos egen praktisk erfarenhet. Vår dietist Brita Thoren hjälpte oss sedan igenom saltinnehållet i maten. Det starkaste intrycket på mig under denna del var hur salta våra vardagskorvar som t.ex. Falukorven är. Tar man hänsyn till hur populär denna maträtt är så förstår man att summan blir att vi äter flera hundra gånger mer salt än naturfolk såsom Yanomamoindianerna, ett för mig kärt ämne jag tog upp i min föreläsning under dag 1.

Ulf Rosenqvist

Ja, gott folk – sista chansen att gå Svenska Hypertonisällskapets blodtryckskurs för sjuksköterskor arrangerad i Vadstena av Elisabeth och undertecknad är i höst! Vi kanske ses där?

Fredrik Nyström

Jan Engvall



Svenska Hypertonisällskapets kurs om Hypertoni och Hypertonibehandling kommer i år att för sista gången arrangeras av oss i Linköping och gå av stapeln, som tidigare, i Vadstena!

Svenska Hypertonisällskapets kurs är fristående och finansieras därmed helt via kursavgiften. Se reportage i detta nummer om kursen som avhölls på samma plats – i historisk miljö på Vadstena Klosterhotell – förra året. Årets kurs pågår 5–6 oktober 2006.

Preliminärt program:
Torsdag 5 oktober 9.30–18.00

Introduktion	Docent Fredrik Nyström, ssk Elisabeth Gustafsson
Hypertoni, risker och behandling	Fredrik Nyström
Blodtryckseffekter på hjärta och kärl	Docent Jan Engvall
Blodfetter	Överläkare Ulf Rosenqvist
Läkemedel vid hypertonibehandling – hur de fungerar och vad de kostar	Överläkare Ulf Rosenqvist
Demonstration av 24-timmarsblodtryck	Ssk Christina Dahlgren, Eva Björkqvist
Middag med gäst	

Fredag 15 oktober 8.30–15.00

Matens betydelse – salt	Dietist Gunilla Lindeberg (medförf. till "Mat för livet")
Blodtrycksmottagningen och framtiden, vad skall vi arbeta mest med?	Grupparbeten
Följsamhet till blodtrycksbehandling	Docent Karin Kjellgren
24-timmarsblodtryck	Fredrik Nyström

Kursavgift (helpension inkl. moms) 5 500 kr. Deltagarantalet är maximerat till 30 st.
Anmälan senast 20 aug 2006 insändes till Elisabeth Gustafsson, Tannefors Vårdcentral 581 91 Linköping, eller via e-post: Elisabeth.Gustafsson@lio.se
Anmälan är bindande.

Anmälan

Hypertoni och hypertonibehandling 5–6/10 Vadstena Klosterhotell, Vadstena

Namn_____

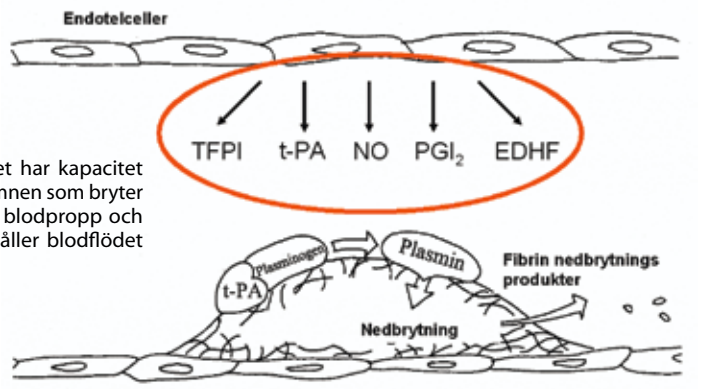
Adress_____

Postnr_____Postadress_____Tfn_____

Fakturaadress om annan än ovanstående _____

Ett nytt modellsystem för kärlperfusion

Majoriteten av hjärtinfarkter och slaganfall uppstår vanligen till följd av att en blodpropp bildas i ett kärl i dessa organ. Blodflödet upphör delvis eller helt och vävnaden drabbas av syrebrist vilket ofta resulterar i allvarlig irreversibel vävnadsskada. Blodkärlens väggar kläds av ett celllager, endotelet, som har ett försvarssystem mot blodproppsbildning. När en propp börjar bildas aktiveras systemet genom att snabbt frisätta ett flertal faktorer bl.a. kärlvidgande och antiaggregationssubstanser, antikoagulationsämnen och fibrinolytiska enzym (figur 1). Fibrinolysen kallas den process som har förmåga att bryta ned och lösa upp blodproppar. Vävnadsplasminogenaktivator, tPA, har en central roll i denna process och det är viktigt att det finns depåer av enzymet i kärlväggen som kan frisättas vid stimulering och på så sätt förhindra att en blodpropp uppstår. I blodet finns även ämnen som kan blockera tPA:s proppupplösande effekt. Den viktigaste av dessa ämnen är plasminogenaktivatorinhibitor-1, PAI-1. Balansen mellan tPA och PAI-1 är viktig för att förhindra att blodproppar bildas. När en blodpropp håller på att byggas upp i ett kärl leder detta till lokal tPA frisättning medan PAI-1 koncentrationer förblir konstant. Detta resulterar således i att blodproppen kan tillbakabildas. Detta lokala tPA-överskott kan vara en av förklaringarna till spontan reperfusion som ibland sker vid hjärtinfarkter och slaganfall. tPA finns även som läkemedel och ges ibland i samband med hjärtinfarkt och stroke. Detta är dock inte lika effektivt som vid endogen tPA-frisättning därför att koncentrationen av tPA vid blodproppen inte blir lika hög.



Figur 1: Endotelet har kapacitet att frisätta olika ämnen som bryter ned en eventuell blodpropp och därmed upprätthåller blodflödet i kärlet.

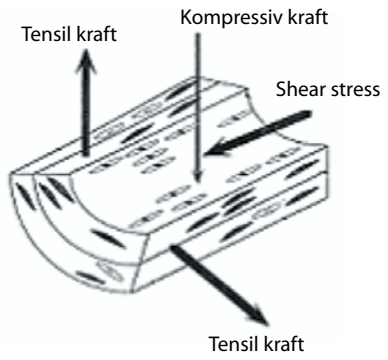
Vissa sjukdomstillstånd leder till ökad risk att drabbas av blodproppar och detta kan misstänkas till stor del bero på att detta skyddssystem fungerar dåligt. Ökad förståelse för tPA-regleringen är viktigt för att eventuellt kunna finna nya behandlingsmetoder för dessa patienter. Jag har skapat ett nytt modellsystem där jag på detaljnivå kan studera hur uttrycket av detta protein påverkas av olika stimuli.

Kärlväggen består av flera olika lager av celler, bl.a. glatta muskelceller, endotelceller. De glatta muskelcellerna kontrollerar blodgenomströmningen till vävnaden genom kontraktion och relaxation. Endotelceller kallas de celler som bekläder insidan av artärer och vener. Endotelcellslagret fungerar inte bara som en barriär mellan blodet och kärlväggen. Ett intakt endotelcellslager förhindrar att proppar bildas genom att syntetisera och utsöndra olika produkter bl.a. tPA. Produktionen av tPA styrs av substanser som cirkulerar i blodbanan, t.ex. vitaminer, hormoner, och av den biomekaniska flödesprofilen som blodflödet påverkar kärlväggen med. Kärlväggen med endotelcellslagret utsätts också för olika biomekaniska kraftkomponenter pga. blodtrycket och blodflödet i kärlet. Tensil kraft är den spänningskraft som verkar längs hela kärlväggen och är sekundärt genererad av blodtrycket. Denna kraft töjer ut cellerna. Kompressiv kraft utgörs av det intraluminala trycket som trycker ihop cellerna och verkar i vinkelrätt riktning mot kärlväggen. Shear stress är den friktionskraft som blodflödet utövar på kärlväggen och verkar i flödets riktning. Shear stress är direkt proportionell mot flödeshastigheten och omvänt proportionell mot kärldiametern, (figur 2). Således finns det flera faktorer, både de som cirkulerar i blodet och de som åstadkoms av blodtrycket och flödet som kan påverka endotelets funktion.

Vävnadsplasminogenaktivator, tPA har, som tidigare nämndes, en viktig och central roll i fibrinolysen. Kliniska studier av oss och andra forskargrupper har visat att frisättningen av tPA kan öka med upp till 60 gånger vid stimulering [1-5]**.** tPA:s viktigaste antagonist PAI-1 förblev opåverkad vilket resulterar i en kraftig ökning av den fria aktiva tPA-fraktionen. Vi har visat att frisättningskapaciteten av tPA från endotelcellslagret påverkas negativt, av ett ökat intraluminalt tryck [6]. Detta kan vara en möjlig förklaring till den ökade incidensen av kärlockluderande blodproppar hos patienter med högt blodtryck. Patienter med essentiell hypertoni och kronisk njurinsufficiens med hypertoni har nedsatt kapacitet för akut tPA frisättning vid stimulering. Detta har man kunnat konstatera genom att mäta frisättningskapaciteten av tPA hos hypertoniker såväl före som efter blodtrycksbehandling. Att tPA-frisättningen kan återställas vid normalisering av blodtrycket har ett stort kliniskt värde [7].

Personer med koronarkärls-arterioskleros och andra proatherosklerotiska tillstånd har man kunnat konstatera att de förutom en störd hemodynamisk flödesprofil även har en låggradig inflammationsaktivering. Denna inflammationsaktivering innebär att de har en ökad nivå av cirkulerande proinflammatoriska cytokiner. Endotelcellernas förmåga till akut tPA-frisättning vid stimulering verkar påverkas negativt av inflammation.

För att kunna studera hur tPA-sekretionen regleras krävs modellsystem där isolerade endotelceller kan studeras under olika betingelser. Fördelen med ex vivo-system är att man kan renodla ett enstaka stimuli och studera hur cellerna påverkas av det. In vivo är detta omöjligt. I olika ex vivo-modellsystem har man studerat hur olika transkriptionsfaktorer påverkas av olika stimuli. Endotelceller som utsätts enbart för cyklisk sträckning får en aktivering av ett flertal olika tranksiptionsfaktorer,



Figur 2. De tre kraftkomponeneterna som verkar på kärlväggen är tensilkraft, kompressiv kraft och shear stress.

t.ex. NF-κB [8]. NF-κB-aktivering verkar ha en nyckelroll vid responsen på cyklisk sträckning. NF-κB har även en viktig roll vid endotelcellers svar på inflammation. Den proinflammatoriska cytokinen TNF-α leder till ökat uttryck av NF-κB. Alltså, NF-κB har en central roll vid endotelcellens svar på biomekanisk stress och även vid inflammatorisk retning av t.ex. proinflammatoriska cytokiner. Shear stress har visat sig kunna reducera TNF-α-inducerad VCAM-1-expression genom inhibering av bl.a. transkiptionsfaktorn ASK-1 [9]. Således, det finns ett flertal interaktioner mellan biomekanisk stimulering och inflammatorisk stimulering av endotelceller.

Det är viktigt att öka förståelsen för hur hemodynamiska flödeskrafterna, t.ex. tensil sträckning, shear stress, statisk och pulsatilt tryck, och inflammatorisk stress, t.ex. proinflammatoriska cytokiner, påverkar kärlväggens endotelcller. Vårt mål är att få ökad förståelse för hur fibrinolysen påverkas av biomekansk respektive inflammatorisk stress.

För att möjliggöra detta har vi utvecklat ett avancerat tekniskt biomekaniskt perfusionssytem där konstgjorda eller intakta humana kärl kan perfunderas under en noggrann reglerad hemodynamisk såväl som metabolisk miljö [10]. De konstgjorda kärlen består av odlade endotelceller som bekläder insidan av olika slangar. Detta är det enda *ex vivo* perfusionssystem som klarar av att skapa realistiska välkontrollerade pulsatila tryckkurvor. Shear stressvariationer kan via en unik metod beräknas under hela perfusionsförsöket. Tryck kan mätas uppströms respektive nedströms av kärlen. Systemet har en aktiv pH-reglering vilket betyder att vi kan ställa pH på önskad nivå. Temperaturen mäts och kan aktivt regleras. Kärlen som perfunderas kan stimuleras av en enstaka kraftkomponent eller olika kombinationer av dessa. Perfusionssystemet består av två helt separata kretsar, krets A respektive B. De två kretsarna har separata mediumbehållare. Som perfusionsmedium används ett specialanpassat cellodlingsmedium för endotelceller. Varje krets kan perfundera och reglera, helt oberoende av varandra, tre kärl samtidigt. Den inflammatoriska stressen åstadkoms genom att tillsätta olika proinflammatoriska cytokiner, t.ex. TNF-α till perfusionsmediet. Perfusionsdurationen kan variera från några timmar till flera dygn.

Primärt odlade endotelceller av olika ursprung (aorta, human umbilical ven, endoteliala progenitorceller) används. Cellerna odlas tills de är så många att cellerna bekläder hela insidan av det konstgjorda kärlet. Röret som cellerna odlas i är antingen silikontuber med olika mekaniska väggegenskaper eller stela glaskapillärer. När cellerna har blivit så många att de har bildat ett lager och har kontakt med varandra slutar de att växa. Denna process tar ca ett dygn. När kärlen är klara monteras de in i perfusionssystemet och stimuleras efter olika stimuleringsprotokoll.

Efter försöken studeras cellerna morfologiskt med ljusmikroskop. Celler som har utsatts för hög shear stress ändrar den slumpmässiga orienteringen och ställer in sig längs flödesriktningen i högre utsträckning än celler som utsatts för låg shear stress. Hur cellerna förändrar sin genexpression efter de olika stimuli studeras på RNA-nivå och på proteinnivå. RNA utvärderas med realtids PCR och proteiner med Western blot.

Fyra olika stimuleringsserier inkluderande 8 försök i varje serie har utvärderats med avseende på hur expressionen av tPA påverkas. Två olika tryckserier där medeltrycket i första serien var 80mmHg och i den andra serien 110mmHg. Varje serie bestod av tre separata kärl. Kärl ett perfunderades med ett statiskt medeltryck. Kärl två perfunderades med ett pulsatilt tryck med samma medeltryck som kärl ett. Dessa två kärl jämfördes mot kärl tre som perfunderades med ett mycket lågt tryck i båda serierna. I serie tre utvärderades effekten av shear stress. Varje försök bestod även här av tre kärl. Kärl ett utsattes för hög shear stress, 25dyn/cm^2. Kärl två utsattes för medel shear stress, 12,5 dyn/cm^2. Dessa kärl jämfördes mot kärl tre som utsattes för låg shear stress, 1dyn/cm^2. Sista serien utvärderades kombinationen av shear stress och inflammation. Kärlen utsattes för samma shear stress som i serie tre men till mediet som cellerna perfunderades med var det även tillsatt den proinflammatoriska cytokinen TNF-α.

Preliminära resultat pekar mot att tryck inte påverkar tPA expressionen. Däremot verkar shear stress och TNF-α ha nedreglerande effekt på tPA-expressionen. Shear stress och TNF-alfa har inte någon additativ effekt. Resultaten tyder på att Inflammatorisk stress eller lågt flöde minskar endotelcellernas förmåga till att lösa upp hotande blodproppar och därmed ökar förmodligen risken att lumenockluderande blodproppar skall bildas.

Niklas Bergh
Sahlgrenska universitetssjukhus/Östra
niklas.bergh@hjl.gu.se

Referenser:

1. Bjorkman, J.A., S. Jern, and C. Jern, *Cardiac sympathetic nerve stimulation triggers coronary tPA release.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(6): p. 1091-7.
2. Jern, C., et al., *An experimental multiple-organ model for the study of regional net release/uptake rates of tissue-type plasminogen activator in the intact pig.* Thromb Haemost, 1997. **78**(3): p. 1150-6.
3. Wall, U., et al., *Evidence of a local mechanism for desmopressin-induced tissue-type plasminogen activator release in human forearm.* Blood, 1998. **91**(2): p. 529-37.
4. Jern, S., et al., *Endothelium-dependent vasodilation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(12): p. 3376-83.
5. Jern, C., C. Blomstrand, and A. Westerlind, *Evidence of a net release of tissue-type plasminogen activator across the human cerebral vasculature.* Thromb Haemost, 2004. **91**(5): p. 1019-25.
6. Sjogren, L.S., et al., *Elevated intraluminal pressure inhibits vascular tissue plasminogen activator secretion and downregulates its gene expression.* Hypertension, 2000. **35**(4): p. 1002-8.
7. Ridderstrale, W., et al., *Impaired Capacity for Stimulated Fibrinolysis in Primary Hypertension Is Restored by Antihypertensive Therapy.* Hypertension, 2006.
8. Kakisis, J.D., C.D. Liapis, and B.E. Sumpio, *Effects of cyclic strain on vascular cells.* Endothelium, 2004. **11**(1): p. 17-28.
9. Yamawaki, H., et al., *Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells.* J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 733-8.
10. Bergh, N., et al., *A new biomechanical perfusion system for ex vivo study of small biological intact vessels.* Ann Biomed Eng, 2005. **33**(12): p. 1808-18.

Dygnsmätning av blodtrycket Del 2

Nyss hemkommen från ytterligare en mycket trevlig IPULS-certifierad kurs på temat ambulatorisk blodtrycksmätning sätter jag mig att skriva den utlovade fortsättningen om betydelsen av dygnsvariationen i blodtrycket. Kursen hölls även denna gång på Lejondals slott i Bro utanför Stockholm och arrangerades mycket förtjänstfullt av Boehringer-Ingelheim. Undertecknad och Thomas Kahan stod för kunskapsstoffet med mycket goda bidrag från kursdeltagarna.

Dygnsvariation i blodtrycket, blodtrycket under natten

Hemblodtryck ses av många som ett enkelt och relativt billigt alternativ till ambulatoriskt blodtryck. Men det är endast med hjälp av 24-timmars blodtrycksmätning som man kan få information om det prognostiskt viktiga nattliga blodtrycket. I Syst-Eur studien, t.ex. var det särskilt nivån av det nattliga blodtrycket som gav möjlighet att differentiera patientens risk för kardiovaskulär sjukdom (bild på detta i Figur 1 förra numret av *Blodtrycket*, finns nu också på nätet *www.hypertoni.org*)[1].

Eftersom 24-timmars blodtryck ger information om såväl dag- som nattligt blodtryck ligger det nära till hands att studera blodtryckets dygnsvariation. Tyvärr myntades tidigt begreppet ”dipping” för att beskriva sänkningen av blodtrycket nattetid. Detta har kommit att bli ett väletablerat uttryck varifrån termen ”non-dipping” utvecklats. Non-dipping definieras ofta som att skillnaden mellan dag- och nattblodtryck är mindre än 10% (motsvarande en natt-/dagkvot på > 0,9). Problemet med uttrycket non-dipping är att det tenderar att påverka hur vi ser på dygnsvariationen i blodtrycket. Med begreppet dipping kommer man automatiskt att se det som naturligt att blodtrycket skall **sjunka** under natten, när man egentligen matematiskt endast räknar ut en skillnad mellan dag och natt. Denna uträknade skillnad är naturligtvis lika beroende av att blodtrycket **stiger** under dagen. En patient som är stillsam när han är vaken, och därmed inte utsätts för aktiviteter eller stress som ger blodtrycksstegring under dagen, kommer ha större risk att framstå som ”non-dipper” när han egentligen snarare är en ”non-peaker” (en som inte stiger i blodtryck på dagen).

Beräkningar av dygnsvariationen i blodtrycket har många metodologiska svagheter, men ger trots det ändå ofta viktig prognostisk information. För att få så god reproducerbarhet som möjligt bör man beräkna dygnsvariationen utifrån de faktiska tider patienten spenderat uppegående eller liggandes till sängs. Om man använder förutbestämda tidsintervall (schabloner) för beräkning av dag- och nattblodtryck löper man stor risk att felklassificera patientens dygnsvariation i blodtrycket. I en svensk studie har visats att så många som 16 av 24 non-dippers blev felklassificerade om man använde definitionen kl. 23–06 som natt när detta jämfördes med de faktiska tider försökspersonerna legat till sängs[2]. Tyvärr har beräknad natt-/dagkvot inte heller så bra reproducerbarhet. Så mycket som ca 30% av de som klassificerats som ”non-dippers” vid en första ambulatorisk blodtrycksmätning har en dygnsvariation på 10% eller mer vid en andra 24-timmars blodtrycksmätning[3].

Hur påverkas då det nattliga blodtrycket av själva mätningen? Med hjälp av sömnregistrering har detta också undersökts i en svensk studie. Man kunde visa att de blodtrycksregistreringar som var förknippade med en mindre djup sömn inte var förknippade med ett högre blodtryck än andra registreringar utförda strax tidigare eller senare[4]. Detta stämmer väl överens med fyndet av att det inte är sömn i sig som är huvudorsaken till lägre blodtryck nattetid, utan det faktum att man ligger ned och försöker sova[5]. På motsvarande vis är det inte huvudsakligen uppvaknandet på morgonen som får blodtrycket att öka, utan det faktum att man stiger upp ur sängen[5]. Därför är det naturligt att be patienten ange när han eller hon gick till sängs respektive steg upp på morgonen, och inte fråga efter när han eller hon faktiskt sov, när man beräknar dag- och nattblodtrycken.

Även om det alltså finns metodologiska problem med klassningen av patienter som dippers eller non-dippers finns det resultat från flera studier som talar för att non-dipping signalerar en dålig prognos. I Syst-Eur studien var non-dipping en tydlig negativ

Thomas Kahan i föreläsartagen under kursen.

prognosmarkör, trots att dygnsvarationen i blodtrycket beräknades utifrån schabloner[1]. Man definierade i denna studie dag som tiden mellan kl. 10–20 och natten som perioden mellan kl. 00–06. Risken för en kardiovaskulär komplikation ökade flerfaldigt om man hade högre blodtryck på natten än på dagen jämfört med om blodtrycket var mer än 10% lägre under natten[1]. En liten dygnsvariation i blodtrycket har också i en svensk studie visats vara kopplat till högre halt av natriuretiska peptider, tecken på diastolisk dysfunktion samt minskad ejektionsfraktion mätt med ekokardiografi[6].

Det står alltså klart att en liten variation av blodtrycket mellan dag och natt innebär en ökad risk för patienten. Tabellen härintill visar vad man kan ha i åtanke när man har en patient framför sig som har uppvisat non-dipping.

De flesta anledningarna till en liten dygnsvariation i blodtrycket i tabellen innebär i sig en ökad kardiovaskulär risk. Exempel på detta är förekomst av allmän sjukdom, depression eller nefropati. Den mest harmlösa anledningen, å andra sidan, är nog förekomsten av prostatism som ibland medför att patienten går upp flera gånger under natten för att urinera, med åtföljande blodtryckssstegring. Man trodde initialt att såväl flera sekundärhypertoniformer som sömnapné var förknippade med non-dipping. Senare stora och mycket välgjorda studier har inte bekräftat detta och det är sannolikt så att dessa tillstånd huvudsakligen präglas av liknande grad av blodtryckssstegring såväl dag- som nattetid.

Vid fynd av non-dipping, särskilt om detta verifieras vid en andra 24-timmars blodtrycksregistrering, bör det undersökas om patienten har njursjukdom. Vidare bör eventuella symtom på depression efterforskas. Betänk också om patienten är ortostatisk eller står på blodtryckssänkande mediciner med kort effektduration. Däremot är alltså knappast avsaknad av dygnsvariation i blodtrycket ett särskilt tydligt tecken på förekomst av klassisk endokrin sekundärhypertoni såsom feokromocytom, Cushings sjukdom eller renovaskulär hypertoni. Vid coarctatio aortae, som neuroendokrint kan betecknas som en ekvivalent till renovaskulär hypertoni, har i en svensk studie visats att graden av en reststenos postoperativt faktiskt korrelerade positivt till en ökad dygnsvariation i blodtrycket[11]. En patient med **kvarvarande** coarctation har alltså generellt sett oftare en mer **uttalad** dygnsvariation i blodtrycket. Sannolikt beror detta på att ett välutvecklat kollateral kretslopp betingar låga nattliga blodtryck[11].

24 tim blodtrycksmätning

ABP från Spacelabs
The gold standard

Spacelabs Medical
An OSI Systems Company

MEDICAL MARKET AB
Försäljning – utbildning – service
www.medicalmarket.se
08-7315850

Tillstånd/sjukdom förknippad med liten variation i blodtrycket mellan dag och natt	Kommentar
Njursjukdom	Mekanismen bakom hur njursjukdom minskar dygnsvariationen är oklar men kan innefatta vätskeretention som speciellt påverkar det nattliga blodtrycket.
Ortostatism	Ger låga blodtryck dagtid.
Diabetes	Kopplat till ortostatism som följd av neuropati samt fr.a. diabetesnefropati (se ovan)[7].
Depression	Oklar mekanism, oro nattetid med åtföljande blodtrycksstegring[8] i kombination med minskad fysisk aktivitet dagtid?
Prostatism	Del av natten ej egentlig "natt"- patienten går upp en eller flera gånger för att urinera varvid blodtrycket stiger[9].
Läkemedel	Mediciner som sänker blodtrycket under dagen men som inte har så långverkande effekt att trycket sjunker under natten i samma utsträckning[10].
Allmän sjukdom	Sjukdomar som påverkar möjligheten att ge den normala stegringen av blodtrycket dagtid, t.ex. hjärtsvikt eller stroke.

Tabell 1. Orsaker till liten dygnsvariation av blodtrycket.

Om man är "non-dipper", skall man då anpassa behandlingen så att man återställer dygnsvariationen i blodtrycket? Detta kan tyckas vara en väldigt spekulativ fråga. Men faktum är att man i HOPE-studien gav den blodtryckssänkande medicinen ramipril till natten. Eftersom HOPE-studien var designad för att studera om ACE-hämmaren hade antiarteirosklerotiska effekter, jämfört med placebo, på väsentligen normotona patienter med hjärtkärlsjukdom eller diabetes, ville man på detta vis undvika hypotension[12,13]. HOPE-studiens huvudresultat var att ramipril i måldosen 10 mg till natten, minskade förekomsten av hjärtkärlsjukdom cirka 22% jämfört med placebo[12]. I en svensk substudie av HOPE, utförd på patienter med claudicatio intermittens, gjordes 24-timmars blodtrycksmätning utöver den kliniska blodtrycksmätningen[13]. Man fann att blodtrycksskillnaden mellan de patienter som fick ramipril och de som fick placebo var stor under hela dygnet, 10/4 mmHg i genomsnitt, och att detta i hög utsträckning betingades av en sänkning utav det nattliga blodtrycket på 17/8 mmHg. Således har man i HOPE-studien indirekt visat att behandling med en blodtryckssänkande medicin till natten minskar förekomsten av kardiovaskulär sjukdom. Det är emellertid svårt att föra i bevis att detta var följden av just ett lägre blodtryck under natten, men resultatet talar ändå för att en nattlig blodtryckssänkning inducerad av antihypertensiva läkemedel skulle kunna vara prognostiskt fördelaktig.

Mycket uttalad dygnsvariation i blodtrycket

En mycket uttalad variation i blodtrycket är inte heller av godo. Vid en skillnad i blodtrycksnivå mellan dag och natt på mer än 20% har man påvisat ökad förekomst av cerebrala lesioner med datortomografisk undersökning[14]. Höga blodtryck dagtid, jämfört med mottagningsblodtryck, har också visats vara relaterat till en mer "fientlig" ("hostile") personlighetskaraktär bedömt enligt detaljerat frågeformulär i kombination med 24-timmars blodtrycksregistrering under flera dagar[15].

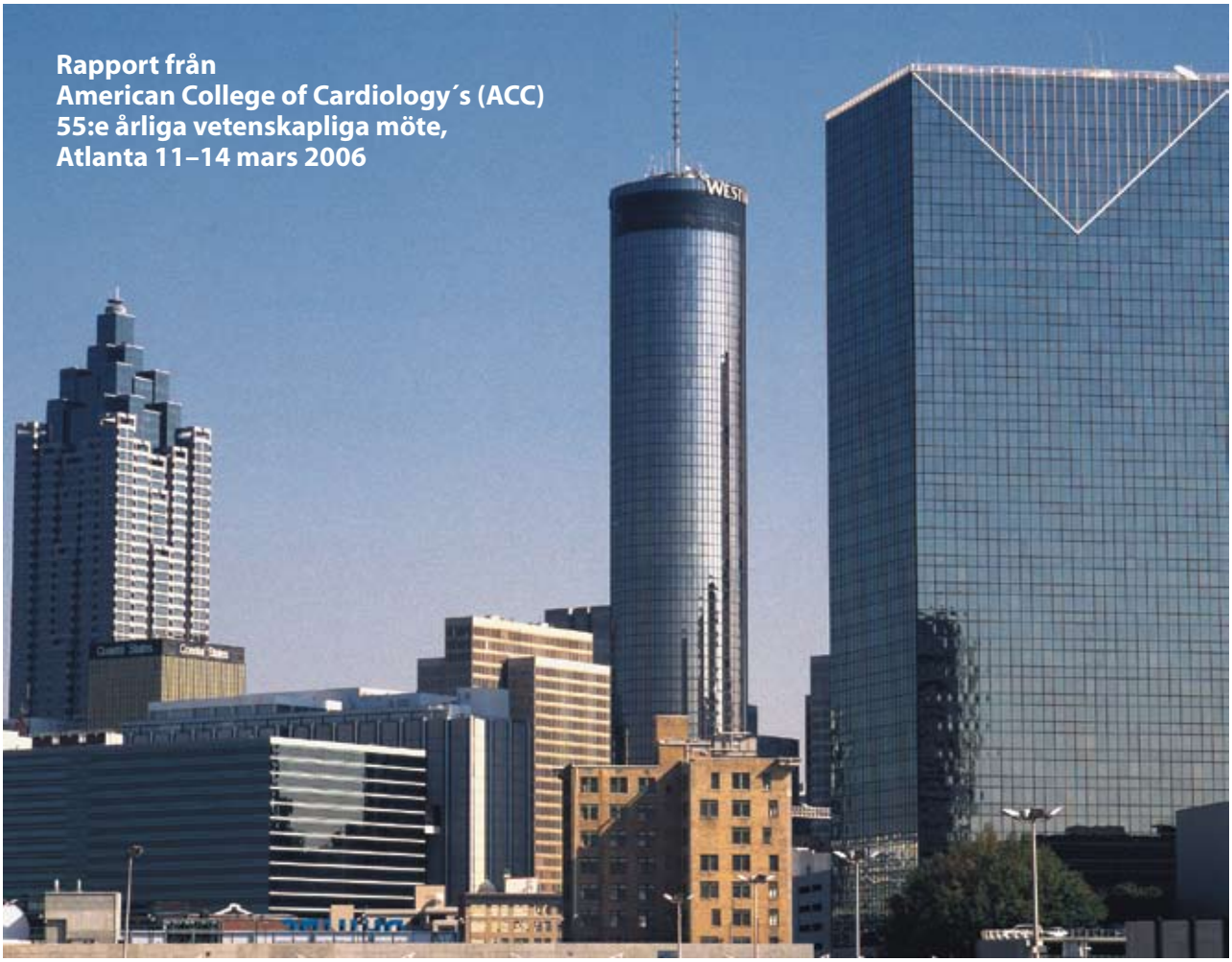
Sammanfattning

Sammanfattningsvis bör man ta med dygnsvariationen i blodtrycket i bedömningen av patientens riskprofil. En variation på mellan 10% och 20% innebär en god prognos i detta avseende. Men kom ihåg att det finns många olika tänkbara mekanismer och förklaringar till så kallad non-dipping, varav en del speglar behandlingsbara tillstånd såsom t.ex. depression eller dålig dygnstäckning av aktuellt läkemedels blodtryckssänkande effekt.

Fredrik Nyström

Referenser

1. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Jama. 1999;282:539-46.
2. Nystrom F, Malmstrom O, Karlberg BE, Ohman KP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the population. J Intern Med. 1996;240:279-84.
3. Cuspidi C, Macca G, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Valerio C, Magrini F, Zanchetti A. Short-term reproducibility of nocturnal non-dipping pattern in recently diagnosed essential hypertensives. Blood Press. 2002;11:79-83.
4. Schwan A, Eriksson G. Effect on sleep – but not on blood pressure – of nocturnal non-invasive blood pressure monitoring. J Hypertens. 1992;10:189-94.
5. Khoury AF, Sunderajan P, Kaplan NM. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. Am J Hypertens. 1992;5:339-44.
6. Nystrom F, Malmqvist K, Lind L, Kahan T. Nurse-recorded clinic and ambulatory blood pressures correlate equally well with left ventricular mass and carotid intima-media thickness. J Intern Med. 2005;257:514-22.
7. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. Diabetes Care. 1991;14:707-11.
8. Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, Pickering TG. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity, and sleep quality with negative affect: the work site blood pressure study. Hypertension. 2001;38:997-1002.
9. Perk G, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. Dipping status may be determined by nocturnal urination. Hypertension. 2001;37:749-52.
10. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojon A, Lopez JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients. J Hypertens. 2002;20:1097-104.
11. Engvall J, Nystrom F. Daytime ambulatory blood pressure correlates strongly with the echocardiographic diameter of aortic coarctation. Scand Cardiovasc J. 2001;35:335-9.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-53.
13. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension. 2001;38:E28-32.
14. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. Hypertension. 1996;27:130-5.
15. Polk DE, Kamarck TW, Shiffman S. Hostility explains some of the discrepancy between daytime ambulatory and clinic blood pressures. Health Psychol. 2002;21:202-6.



Rapport från
American College of Cardiology´s (ACC)
55:e årliga vetenskapliga möte,
Atlanta 11–14 mars 2006

CHARISMA

– primär- och sekundärpreventiv studie tillför värdefull kunskap

Vid det årliga kardiologmötet arrangerat av American College of Cardiology (ACC) redovisades en stor mängd vetenskapliga data under översiktsföreläsningar, utbildningssessioner, specialsymposier, intressanta satellitmöten, enskilda presentationer och ett stort antal posters inte att förglömma. Den som inte fick plats i en föreläsningssal kunde se och lyssna på de viktigaste presentationerna via TV-skärmar som fanns utplacerade på strategiska platser i kongressbyggnaderna. Över 30 000 deltagare hade registrerat sig till detta jättelika möte. Det är ingen överdrift att mötet belyste allt som hör kardiologin till. Genetik, epidemiologi, patofysiologiska mekanismer, modern datoriserad undersökningsteknik i riklig mängd, diagnostik, olika riktlinjer och behandling fanns med.

Ett stort antal intressanta studier med målsättningen att besvara specifika frågeställningar redovisades dagligen vid det 55:e ACC-mötet under rubriken ”Late-Breaking Clinical Trials”. Bland de undersökningar som denna gång tilldrog sig särskilt intresse, var ”The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance” (CHARISMA), en studie som har letts från det berömda forskningscentrat i Cleveland. I undersökningen har över 15 600 patienter med etablerad kärlsjukdom eller riskfaktorer för sådan sjukdom behandlats med trombocythämmande terapi. Över 70% av patienterna hade hypertoni.

Ledande dödsorsak

Aterotrombos är den bakomliggande orsaken till livshotande händelser som hjärtinfarkt och de flesta fall av stroke, vilka i sin tur svarar för ungefär en tredjedel av förtidiga dödsfall i västvärlden. Aterosklerotisk kärlsjukdom orsakar vidare en betydande sjuklighet med ett stort mänskligt lidande samt många sjukskrivningar och produktionsbortfall med en stor samhällsekonomisk belastning som följd. Mot denna bakgrund är det angeläget att förhindra aterosklerotisk kärlsjukdom i allmänhet och aterotrombotiska händelser i synnerhet, genom dels primärpreventiva åtgärder och dels sekundärpreventiva insatser. Det är välkänt att risken för aterotrombotiska händelser främst kan kopplas till genetisk predisposition, ålder och livsstilsfaktorer. Allra störst risk att drabbas löper individer med ateroskleros i sitt kärlsystem och som redan har drabbats av aterotrombos i ett kärl. Senare tids studier visar även att aterosklerotisk sjukdom är generell snarare än lokaliserad till en enskild kärlbädd. Även personer som är belastade med flera risk-

faktorer som diabetes, lipidemi, hypertoni, rökning, brist på fysisk aktivitet, fetma och hög ålder är utsatta för hög risk.

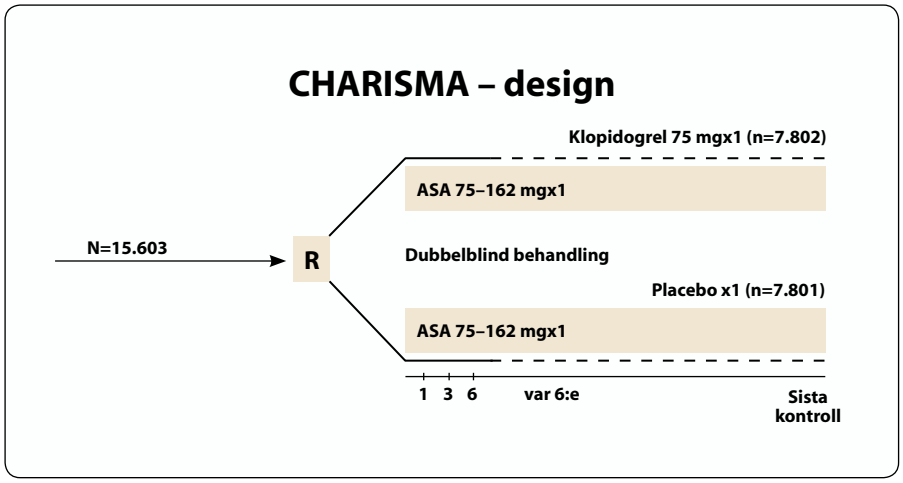
Multinationell studie

Klopidogrel (Plavix®) är ett läkemedel som hämmar aktivering och aggregation av trombocyter. Preparatet ingår i terapiarsenalen för att förhindra nya aterotrombotiska händelser bland patienter som har drabbats av hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller har utvecklat perifer aterosklerotisk kärlsjukdom. Klopidogrel har visats vara effektivare än acetylsalicylsyra (ASA) för att minska risken för aterotrombotiska komplikationer och kan till patienter med hjärtinfarkt, stroke eller perifer kärlsjukdom användas istället för ASA. Kombinationsbehandling med klopidogrel och ASA har använts i en rad undersökningar, varvid risken för en ny ischemisk händelse minskar bland patienter med akuta koronarsyndrom utan ST-höjning. Idag är perkutan koronarintervention (PCI) den vanligaste reperfusionsmetoden vid hjärtinfarkt med ST-höjning. Trombocythämmande behandling med både ASA och klopidogrel är standardterapi vid PCI och vid stentimplantation, då inte kontraindikation föreligger. CHARISMA är den första studie, där effekten av långtidsbehandling med ”dubbel” antitrombocythämning har undersökts på en bred patientpopulation med hög risk att drabbas av aterotrombotiska händelser som hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Både patienter som redan hade symptomatisk aterosklerotisk sjukdom och patienter som på grund av flera riskfaktorer hade hög risk att utveckla sådan sjukdom inkluderades. Totalt omfattar CHARISMA 15603 patienter (ca 70% män), median 39–95 år, som randomiserats vid 768 centra i 32 länder.

Högt blodtryck vanligt

Patienterna i CHARISMA utgjordes av två grupper, varav den största (78%) redan före studien hade utvecklat symptomatisk aterosklerotisk sjukdom som koronarsjukdom (stabil angina pectoris med flerkärlssjukdom, perkutan koronarintervention (PCI) i flera kärl, bypasskirurgi i mer än ett kärl eller tidigare hjärtinfarkt (n=5.835) och/eller cerebrovaskulär sjukdom (dokumenterad ischemisk stroke eller TIA (n=4.320) och/eller perifer kärlsjukdom (dokumenterad claudicatio intermittens med ankel-brakial-index (ABI) ≥0,85 eller tidigare intervention (amputation, perifer bypass, angioplastik) (n=2.838). Den andra gruppen (n=3.284) var asymptomatiska patienter med hög risk att utveckla aterosklerotisk sjukdom på grund av kraftig belastning av kardiovaskulära riskfaktorer. Drygt 80% av dessa patienter (n=2.654) hade diabetes, nästan hälften (n=1.551) hade systoliskt blodtryck som var 150 mm Hg eller högre och över 60% (n=2.021) hade primär hyperkolesterolemi. Över hälften (n=1.696) var 65 år eller äldre. Av hela studiepopulationen var endast en mindre del (20%) rökare, medan nästan hälften (49%) hade rökt tidigare. Andelen patienter med hypertoni och hyperkolesterolemi var över 70% i båda fallen och över 75% av patienterna var överviktiga (BMI 25–29 kg/m^2, n=6.560) eller obesa (BMI ≥30 kg/m^2, n=5.180).

Initialt behandlades patienterna med både livsstilsförändringar och olika kardiovaskulära läkemedel (diuretika (drygt 47%), kalciumantagonister (drygt 36%), betablockerare (drygt 55%), ACE-hämmare (64%), AII-antagonister (drygt 25%), statiner (77%) och antidiabetesmedel (drygt 41%). I studien randomiserades patienterna till dubbelblind behandling med klopidogrel 75 mg/dag plus låg dos ASA 75–162 mg/dag (n=7.802) eller placebo plus låg dos ASA 75–162 mg/dag (n=7.801). Uppföljningskontroller gjordes efter 1, 3, 6 och 12 månader, därefter var 6:e månad tills studien avslutades. Primärt effektmått var första uppträdandet av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Sekundärt effektmått var primära händelser tillsammans med hospitalisering på grund av instabil angina pectoris, TIA eller revaskularisering i hjärta, hjärna eller perifert kärl. Vidare undersöktes förekom-



sten av svåra blödningar (enligt GUSTO-kriterier). Av patienterna kom 80% från USA, Kanada och Europa.

Totalresultat

Antalet primära händelser minskade bland de patienter som behandlats med klopidogrel plus ASA, jämfört med placebo plus ASA (534 (6,8%) vs 573 (7,3%)), relativ riskreduktion (RR) 7%, 95% CI (0,83–1,05). Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant (p=0,22). Antalet sekundära händelser (primära händelser plus hospitalisering pga. ischemiska händelser) var färre bland de patienter som behandlats med ”dubbel” antitrombocytterapi (1.301 (16,7%) vs 1.395 (17,9%), RR 8%, 95% CI (0,86–0,995) och här var skillnaden mellan grupperna statistisk signifikant (p=0,04), främst tack vare ett minskat behov av sjukhusinläggningar (11,1% vs 12,3%, p=0,02). Antalet svåra blödningar skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna (1,7% vs 1,3%, p=0,09), medan antalet måttliga blödningar var signifikant fler bland de patienter som behandlats med klopidogrel plus ASA (2,1% vs 1,3%, p<0,001). Totalt visar resultatet således inte att klopidogrel plus ASA är signifikant effektivare än enbart ASA när det gäller att minska risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död.

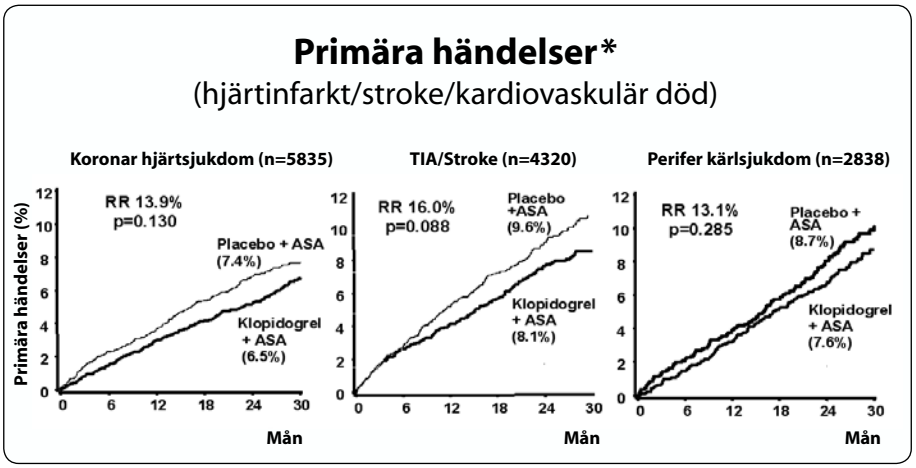
Subgruppsanalys

När resultatet för de asymptomatiska högriskpatienterna och patienter med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom analyserades var för sig, gjordes en intressant observation. I den första gruppen var antalet primära händelser fler bland de patienter som behandlats med ”dubbel” antitrombocytterapi, jämfört med de som fått enbart ASA (6,6% vs 5,5%). Skillnaden mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikant (p=0,20). Ytterligare analys visade överraskande att fler patienter avled både totalt (5,4% vs 3,8%, p=0.04) och i kardiovaskulär sjukdom (3,9% vs 2,2%, p=0,01), bland de intensivt behandlade asymptomatiska högriskpatienterna. Både antalet svåra och måttliga blödningar var fler bland patienter som behandlats med intensiv antitrombocytterapi, men skillnaden mellan grupperna var här inte statistiskt signifikant i någondera fallet (2,0% vs 1,2%, p=0,07 respektive 2,2% vs 1,4%, p=0,08).

Bland de ca 80% av studiepopulationen som hade etablerad aterosklerotisk kärlsjukom, erhölls ett positivt resultat. I denna grupp minskade antalet primära händelser signifikant bland dem som behandlats med klopidogrel plus ASA, jämfört med de som fått enbart ASA (6,9% vs 7,9%, RR 12%, 95% CI (0,77–0,998), p=0,046). Effekten på kardiovaskulär mortalitet skiljde sig inte mellan behandlingsgrupperna. Även bland de symptomatiska patienterna var antalet svåra och måttliga blödningar fler bland de patienter som behandlats med intensiv antitrombocytterapi (1,6% vs 1,4%, p=0,39 respektive 2,1% vs 1,3%, p<0,001), men skillnaden mellan grupperna var signifikant endast för måttliga blödningar. Det positiva behandlingsresultatet bland patienter med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom kan tyckas vara måttligt. Dock måste man komma ihåg att denna grupp var relativt kliniskt stabil och väl behandlad med olika kardiovaskulära läkemedel. Patienterna randomiserades några månader efter att de hade drabbats av TIA eller stroke och median nästan två år efter att de hade drabbats av hjärtinfarkt eller utvecklat symptomatisk perifer kärlsjukdom. Mot denna bakgrund torde det vara svårt att nå riskreduktion genom ytterligare farmakologiska insatser. Inte desto mindre erhölls en positiv behandlingseffekt av ”dubbel” antitrombocytterapi, jämfört med ASA enbart.

Bred patientpopulation

Intensiv antitrombocytterapi med klopidogrel plus ASA, jämfört med enbart ASA, kunde inte visas minska risken för aterotrombotiska händelser signifikant i den breda patientpopulation som ingår i CHARISMA. En måttlig men signifikant reduktion erhölls av antalet sekundära händelser, där även sjukhusinläggning ingår. Subgruppsanalys visade att resultatet var negativt bland den minoritet av studiepopulationen som initialt hade flera riskfaktorer men ännu inte hade utvecklat symptomatisk kärlsjukdom. Det räcker således inte att vara belastad med riskfaktorer som hypertoni eller hyperkolesterolemi eller att ha diabetes för att ha nytta av behandling med intensiv antitrombocytterapi. Bland majoriteten av studiens patienter (ca 80%) som redan tidigare hade drabbats av hjärtinfarkt, stroke och/eller perifer arteriell kärlsjukdom, erhölls emellertid en signi-



fikant större riskreduktion av antitrombocytterapi med klopidogrel och ASA jämfört med enbart ASA.

Behandlingstiden

För klopidogrel har behandlingstidens längd varit ett diskussionsämne. I CHARISMA var behandlingstiden median 28 månader. Resultat från kliniska undersökningar visar att klopidogrel normalt bör användas i upp till 12 månader. Detta är i linje med internationella rekommendationer. European Society of Cardiology (ESC) rekommenderar till exempel i sina riktlinjer för behandling av patienter med akuta koronarsyndrom utan ST-höjning, omedelbar tillförsel av ASA och klopidogrel som basterapi vid trombocythämmande behandling. Efter den akuta fasen rekommenderas fortsatt långtidsbehandling med lågdos ASA (100 mg/dag) plus klopidogrel 75 mg/dag under 9–12 månader. Om behandlingen med klopidogrel skall fortsätta efter 12 månader bör bedömas individuellt och grundas på patientens riskstatus. ESC framhåller även ”dubbel” antitrombocytterapi med ASA och klopidogrel som standard vid förbehandling av patienter med stabil koronarsjukdom vid PCI, med eller utan planerad stentimplantation. Efter implantation av läkemedelsavgivande stent rekommenderas kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel under 6–12 månader, med syftet att förhindra uppkomsten av sena kärltromboser.

Intressant observation

I CHARISMA observerades vid subgruppsanalys att den förebyggande effekten av klopidogrel plus ASA, jämfört med ASA enbart, på patienter som före studien hade drabbats av TIA eller stroke, inte framkom förrän efter 6 månaders behandling. Skillnaden i risk mellan behandlingsgrupperna framkom tidigare bland de övriga patienterna med etablerad kärlsjukdom (se Kaplan-Meier-kurvorna i figuren). Vad denna skillnad mellan patientgrupperna beror på är inte känt. Resultatet talar för att långtidsbehandling med klopidogrel plus ASA bör pågå längre än 6 månader för att full effekt av behandlingen skall fås. Även patienter med koronarsjukdom och/eller perifer kärlsjukdom löper stor risk att drabbas av stroke och således bör även dessa grupper behandlas under betydligt längre tid än 6 månader.

CHARISMA ger ny kunskap

Kliniska undersökningar har tidigare visat att ”dubbel” trombocythämmande terapi med klopidogrel och ASA minskar risken för aterotrombotiska händelser i upp till ett år efter akut koronarsyndrom eller PCI. Det kunde därför anses som logiskt att undersöka om denna behandling kan reducera risken för sådana händelser även bland stabila patienter med etablerad kärlsjukdom och bland patienter med hög risk att utveckla sådan sjukdom. Den blandade patientpopulationen i CHARISMA omfattar dels patienter som redan har drabbats av aterotrombotiska händelser och dels patienter som på grund av sin riskfaktorprofil löper stor risk att i framtiden drabbas av sådana händelser. Studien är således av både primär- och sekundärpreventiv natur och resultatet visar tydligt att nyttan av antitrombocytterapi beror på den typ av patienter som inkluderats.

En viktig kunskap från CHARISMA är att kombinationen klopidogrel plus ASA inte skall användas för primärprevention av patienter som inte har utvecklat symptomatisk aterotrombotisk kärlsjukdom. För dessa patienter kan behandlingen till och med vara riskfylld. Lika viktig är den kunskap som gäller merparten av studiens patienter, de som redan tidigare hade drabbats av aterotrombotiska händelser i hjärta, hjärna och/eller perifera kärl. Bland dessa patienter gav sekundärpreventiv behandling med klopidogrel och ASA, jämfört med ASA enbart, 12% mindre risk för sammanslaget antal hjärtinfarkter, stroke och kardiovaskulära dödsfall. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna är här signifikant och den gynnsamma behandlingseffekten åtföljdes inte av signifikant ökad risk för svåra blödningar. Beräkning baserad på resultatet i CHARISMA visar att 10 primära händelser kan förebyggas för varje 1 000 patienter som behandlades, detta till kostnaden av två svåra blödningar.

Kent Forsén
Göteborg
kent.forsen.mma@telia.com

Blodtryck och lakritssmaksättning

Frågan om lakrits har blodtryckshöjande effekter har inkommit till Läkemedelsinformationscentralen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Orsaken till att frågan ställts är relaterad till det kariesförebyggande preparatet *Fludent lakrits*. Av svaret framgår att lakrits verkar blodtryckshöjande, men att detta inte är relevant *för Fludent lakrits*.

Lakritsrot (glycyrrhiza glaba) är en medicinalväxt som använts för att lindra en rad olika symtom (1). Beredningar med lakritsrot sägs verka slemlösande, upphostningsbefrämjande, lätt laxerande, urindrivande, inflammationshämmande och kramplösande. En läkande effekt på magsår har beskrivits som anses betingas av flavonoider. I dag används lakritsrot främst som smakförbättrare i t.ex. läkemedel.

Mineralkortikoid effekt

Det är sedan länge känt att större intag av lakrits kan leda till förhöjt blodtryck (2). Denna effekt uppkommer eftersom intag av stora mängder lakrits medför natriumretention. Natriumretentionen beror på en mineralkortikoid effekt av lakrits. Denna mineralkortikoida effekt kan hänföras till innehållet av glycyrrhizinsyra. Lakritsrot innehåller omkring fyra procent glycyrrhizinsyra.

Klinisk dokumentation

I en undersökning på sju friska män som konsumerade 200 g konfektlakrits i tio dagar, noterades en ökad kaliumutsöndring och påverkan på renin-angiotensin-aldosteronsystemet (3). Däremot kunde ingen signifikant påverkan på blodtrycket påvisas. I en annan studie från 2001 konstaterades en dosberoende blodtryckshöjande effekt av lakrits (4). I denna studie fann man att doser om 50 g lakrits (75 mg glycyrrhizinsyra) som intagits dagligen under två veckor gav en signifikant ökning av blodtrycket.

Fludent lakrits

Namnet är *Fludent lakrits* är missvisande. Fludent lakrits innehåller trots sin benämning inte lakrits eller glycyrrhizinsyra (5). Fludent lakrits innehåller istället anis, som ger tabletterna en lakritsliknande smak.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har lakrits blodtryckshöjande effekter. Detta uppkommer vid doser omkring 50 g per dag och uppåt, vid kontinuerligt intag under längre period. Som smaksättare torde inte lakrits ges i så stor mängd att detta kan medföra en signifikant blodtryckshöjning. Den blodtryckshöjande effekten av lakrits är heller inte relevant för Fludent lakrits, då Fludent lakrits inte innehåller lakrits.

Anna Niklasson
Apoteket AB

Referenser

1. Alternativmedicin. Lakritsrot. www.alternativmedicin.se (2005-12-28).
2. Drugline fråga 8185 (1990-11-12).
3. Stewart PM, Valentino R, Wallace AM, Burt D, Shackleton CHL, Edwards CRW: Mineralcorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. Lancet 1987; 2: 821-4.
4. Sigurjonsdottir HA, Franzon L, Manhenm K, Ragnarsson J , Sigurdsson G, Wallerstedt S. Liquorice-induced rise in blood preassure: a linear dose-response relationship. J Hum Hypertens 2001;15:549-52.
5. Produktfakta Fludent Lakrits Alpharma.

KONGRESSKALENDER

2006

Juni 12–16
Sixteenth European meeting on Hypertension
Madrid, Spanien
http://www.eshonline.org/about_esh/future_esh_meetings.htm

Juni 18–22
XIV International Symposium on Atherosclerosis
Rome Marriott Park Hotel – Rome, Italy
http://www.isa2006.org/

Juli 30–Augusti 2
3rd Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences - Translation of Basic Insights into Clinical Practice
Keystone Conference Center - Keystone, CO
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3032066

September 10–13
Heart Failure Society of America
Seattle, Washington, USA
http://www.hfsa.org/

September 27–29
Hypertension Update XVIII
St. John's College, Cambridge
http://www.hamptonmedical.com/

September 29–oktober 1
11th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR)
La Colle sur Loup, Nice, France
For more information: http://www.eccr.org/

Oktober 4–10
US Council for High Blood Pressure Research
San Antonio,USA
For more information:
http://www.heart.org/

Oktober 5–7
4th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome
Las Vegas, Nevada, USA
http://www.insulinresistance.us/

Oktober 15–19
21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Fukuoka, Japan,
http://www.congre.co.jp/ish2006/

Oktober 19–21
2006 Cardiometabolic Health Congress
Boston, Massachusetts, USA
http://www.cardiometabolichealth.org/

Oktober 26–29
1st World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension (CODHy)
Estrel Hotel, Berlin, Tyskland
http://www.codhy.com/

2007

Maj 19–23
American Society of Hypertension
Chicago, USA
http://www.ash-us.org/

Juni 14–19
European Society of Hypertension
Milano, Italien
http://www.eshonline.org/

September 24–26
Annual Scientific Meeting of the British Hypertension Society
St. John's College, Cambridge
www.bhsoc.org/courses_conferences.htm#2007

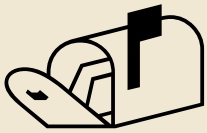
2008

Juni 14–19
ISH 2008 – The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Berlin, Tyskland
http://www.ish-world.com/

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

Kardiovaskulärt Vårmöte 2007
25–27 april
i Göteborg
www.malmo-congress.com/skv/

Besök vår hemsida
www.hypertoni.org



Anmäl adressändring:

Avd. klinisk farmakologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg
Fax 031–82 67 23

Författaranvisningar

Blodtrycket publicerar information inom hypertoniområdet för medlemmar i Svenska Hypertonisällskapet. I första hand publiceras material som insänts till redaktionen för publicering. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas.

Blodtrycket sätts med hjälp av layoutprogrammet InDesign® på Windows®-dator. För att kunna redigera Blodtrycket önskas därför manuskript på diskett eller via e-mail. Eventuella figurer och tabeller bör läggas i separata dokument och noga namnges. Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer och gärna faxnummer, så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter.

Insändare, notiser och meddelanden accepteras i form av utskrift enbart. Sänd diskett tillsammans med en utskrift till:

Redaktör Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se