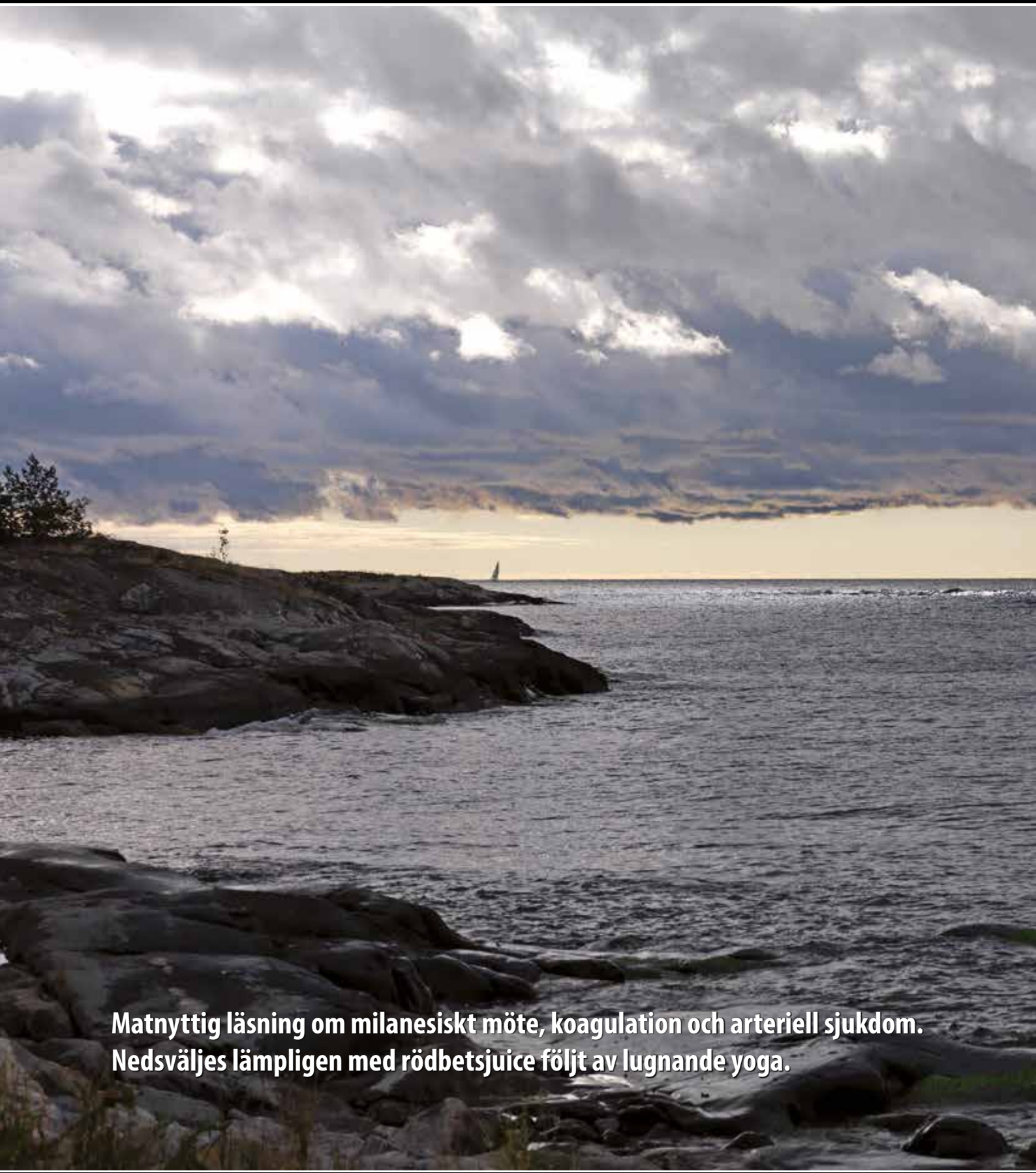
VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2016 • Volym 32 • Nr 3



Matnyttig läsning om milanesiskt möte, koagulation och arteriell sjukdom. Nedsväljes lämpligen med rödbetsjuice följt av lugnande yoga.

VASKULÄR MEDICIN
Tidskrift för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM)

Redaktör och ansvarig utgivare
Professor Fredrik Nyström
Endokrinmedicin
Universitetssjukhuset i Linköping
58185 Linköping
Tel. 010-103 77 49
fredrik.nystrom@regionostergotland.se

Redaktionsmedlemmar
Specialistläkare Isak Lindstedt
Ekeby vårdcentral, Ekeby, Skåne
isaklindstedt@hotmail.com
Specialistläkare Magnus Wijkman
Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping, 601 82 Norrköping
magnus.wijkman@regionostergotland.se

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse
Anders Gottsäter (ordförande)
Mia von Euler (vice ordförande)
Fredrik Nyström (redaktör)
Jonas Spaak (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör)
Eva Drevenhorn
Elias Johansson
Thomas Kahan (adjungerad)

Adressändringar
Via vår hemsida www.hypertoni.org
eller posta till: MedKonf AB
Myntgatan 14, 214 59 Malmö
eller sänd uppgifterna till:
info@medkonf.se

Annonser
Dan Johansson (dan@mediahuset.se)
Tel. 031-707 19 30

Layout
Peo Göthesson
peo.gothesson@mediahuset.se

Tryck
Åkessons – GPC Tryck
Emmaboda – Växjö

© Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin 2016
ISSN 2000-3188 (Print)
ISSN 2001-8150 (Online)

Omslag: Gryts skärgård på höstmorgonen, foto av F Nyström.

Innehåll

Nr 3 · 2016 · Volym 32

3 Ledare: Medicinsk behandling vid PAD: vi är på rätt väg, men ännu inte vid målet

4 Från redaktionen: Episka gener

7 Kongressrapport från 26th European Meeting on Hypertension, Paris 10-13 juni

12 Smärta vid perifer artärsjukdom

15 Rödbetsjuice och hypertoni

22 Nya modellsystem för att studera hemostas, trombos och läkemedelseffekter

25 Projekt: Utvärdera åldersberoende beslutsgränser för D-dimer

27 Aktuell avhandling: Perifer kärlsjukdom med fokus på claudicatio intermittens – resultat av invasiv behandling

36 Aktuell avhandling: Yoga som behandling av hypertoni i primärvård

40 Kongresskalender

www.hypertoni.org

Annons

Medicinsk behandling vid PAD: vi är på rätt väg, men ännu inte vid målet

I ett flertal artiklar publicerade under början av 2000-talet visades att farmakologisk sekundärprevention var eftersatt hos patienter med perifer aterosklerotisk sjukdom (PAD), både på hemmaplan (1) och i andra länder (2-7). Intresset för ämnet har dock härefter ökat, och detta gäller glädjande nog också behandlingskvaliteten (8-9). Uppmuntrade av detta dristade vi oss 2010 att i Läkartidningen (10) föreslå *”Kanske är tiden mogen... för uppföljning i Swedvasc-registret inte bara av direkt kirurgiskt och endovaskulärt relaterade variabler som öppetstående av grafter, komplikationer m.m. För att säkerställa att patienter med benartärsjukdom kommer i åtnjutande av evidensbaserad medicinsk sekundärprevention bör registret måhända även omfatta medicinska kvalitetsvariabler.”* Faktum är att vi i detta fall nu blivit bönhörda. Swedvasc-registrets årsbok 2015 (11) hade temat ”Bästa medicinska terapi” och registret innefattar nu data om trombocytaggregationshämmning, blodtryck och lipidbehandling.

Dessa data har dessutom nu dessutom givit upphov till en ytterst läsvärd publikation (12) i vilken flera tongivande svenska kärlkirurger med visst stöd från läkemedelsindustrin redovisar kvalitén på medicinsk behandling hos över 12 000 patienter som opererats för PAD i Sverige 2008-2013. ”Bästa medicinska behandling” (BMT) definierades ganska konservativt som statin tillsammans med trombocytaggregationshämmning eller antikoagulantia oavsett om målvärde för lipider uppnåddes eller ej, och gavs till 65 % av patienter med claudicatio intermittens och 45 % av patienter med kritisk ischemi. Om man postulerar att 90 % av patienterna tolererar statiner (9, 13) och 90 % någon form av koagulationshämmande terapi borde denna siffra teoretiskt kunna komma upp kring 80 % innan vi har anledning att känna oss helt nöjda. Statinbehandling visade sig vara förenat med en minskad risk (HR 0.76; 95 % CI 0.71-0.81; P<.001) för kardiovaskulära events under 5 års uppföljning, trots att vi inte vet om patienterna var i närheten av etablerade målvärden. Även ur denna aspekt bör det alltså finnas potential för ytterligare förbättring.

Författarna följer upp sin vetenskapliga artikel med en debattartikel i Dagens Nyheter (14) där de bla. föreslår **ett nationellt vårdprogram** för PAD med rekommendationer om alla viktiga aspekter av sjukdomen inklusive de icke-kirurgiska, samt insatser för att öka **medvetenheten om** PAD inom primärvården. Deras insats för att lyfta ämnet är föredömlig, och det är bara att hålla med. Här är dock upplagt för den sedvanliga diskussionen kring vem som har ansvaret för en viss behandling; är det i detta fall kärlkirurger? Primärvård? Internister? Är det någon som inte kan ”smita undan” ansvaret är det väl ändå vi kärlintresserade läsare av Vaskulär Medicin, som enligt mitt förmenande bör vara de första att kraftfullt engagera oss praktiskt i dessa frågor. Läs därför referenserna 12 och 14 nedan och fråga dig sedan hur kvalitén på den medicinska behandlingen för PAD-patienter säkerställs på det sjukhus där du arbetar. Kanske finns det utrymme för förbättring lokalt?

Anders Gottsäter
Ordförande SVM

Referenser

1. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A. Int Angiol 2005;24:59-63.
2. Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S, Grossman PM, Moscucci M, Luciano AE et al. Circulation 2002;106:1909-12.
3. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalin S et al. J Vasc Surg 2004;39:357-65.
4. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:255-7.
5. Bismuth J, Klitfod L, Sillesen H. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;21:143-6.
6. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Circulation 2011;124:17-23.
7. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al. Clin Cardiol 2013;36:721-7.
8. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R et al. Eur Heart J 2010;31:992–9.
9. Alhadad A, Wictorsson C, Lindblad B, Gottsäter A. Int Angiol 2013;32:332-8.
10. Alhadad, A, Wictorsson C, Lindblad B, Gottsäter A. Läkartidningen 2010;107:2322-5.
11. http://www.ucr.uu.se/swedvasc/index.php/arsrapporter (sidan besökt 160831).
12. Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, Hasvold P, Johansson S, Thuresson M, Nordanstig J. J Vasc Surg. 2016 May 18. pii: S0741-5214(16)30012-X. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.429. [Epub ahead of print]
13. Muntner P, Yun H, Sharma P, Delzell E, Kent ST, Kilgore ML, et al. Am J Cardiol 2014;114:826-31.
14. http://www.dn.se/debatt/stora-brister-i-behandlingen-av-dold-folksjukdom-i-sverige (sidan besökt 160831).

Episka gener

Min pappa hade för flera decennier sedan en debatt med en granne om hur orättvist det var att man inte skickar vidare sina, genom träning, uppnådda prestationshöjningar till sina barn. Det var skillnaden mellan Lamarcks uppfattning om ”att giraffen fått sin långa hals genom att sträcka på sig i generation efter generation”, jämfört med Darwinismens tes som alltså debatterades. Som bekant vann Darwin stort med synen på giraffer formulerad som ”att det var de giraffer som föddes med längst hals som kunde äta mer och därmed vann kampen om vilka gener som var bäst lämpade på bekostnad av korthalsade” (1). I och med Darwinismens klara vinst fick vi en stark tro på genetiken. Vi hade en period till och med i Sverige ett rasbiologiskt institut och man studerade folks skallar i tron att formen påvisade genetisk härkomst och ras.

Kroppslängd relaterar till dina föräldrars längd, det torde vara okontroversiellt. Men det är också tydligt att människor i t.ex. Norden blivit allt längre de senaste hundra åren, vilket måste vara en miljöeffekt som inte kan bero på genetisk selektion. Detta är ett iögonenfallande exempel på epigenetik. Med god hälsa hos den gravida mamman följer att fostret kan få bli större än vad de faktiska generna direkt kodar för. Denna epigenetik kan utgöras av t.ex. metylering av själva DNA:t eller av histonerna som är de proteiner som packar DNA:t till kromosomer och som därmed medverkar i att låta olika delar av DNA:t läsas eller vara genetiskt tysta. Det finns även andra strukturella förändringar utanpå (epi) DNA som kan påverkas av miljön och som alltså också kan gå i arv. Epigenetiska förändringar låter oss alltså programmeras för att anpassa oss till omgivningens krav, snabbare än de förhållandevis långsamma selektionsmekanismer, ”survival of the fittest by means of natural selection”, som Darwin fann bevis för. Så har man relativt länge känt till att man starkare riskerar att utveckla ett metabolt syndrom om man föds svulten, eller som det kallas i vetenskaplig litteratur, ”small for gestational age” (2). Detta har säkert varit fördelaktigt ur ett evolutionärt perspektiv. Om man föds svulten är risken stor att miljön man växer upp i är energifattig och då ställs epigenomet i vissa delar om till att man har lätt att bli fet och tyvärr också få högt blodtryck, höga triglycerider samt höga blodsocker. Detta var bra när matmängden var begränsad, att då snabbt lägga lite på hullet när det väl fanns mat. Men varför detta skall vara förknippat med att man också skall få högre blodtryck och sämre blodlipider är svårare förstå. Men det kan ju ha varit en ofrånkomlig bieffekt av att de förhöjda insulinnivåerna ger saltretention samt att insulinresistensen omfattar fettväven och därmed ger mer frisättande av fria fettsyror. I en svensk studie fann man nyligen starka bevis för att en begränsad tillgång på mat kan sätta, sannolikt epigenetiska, spår som överförs ända till barnbarnen (3). Det verkar också som att stresseffekter av kortisol kan gå i arv. Nyligen har också visats att kortisonbehandling av mamman under fostertiden ger minskad verbal förmåga hos barnet långt senare (4).

Framtida specialist i klinisk epigenetik tecknad av Lovisa Nyström, 14 år.

Men det finns mer kortsiktiga epigenetiska mekanismer som jag tror kan få större kliniska konsekvenser än man kanske så ofta tänkt på. Man kan idag med olika stora kartläggningar med ”Omics” metoder se att redan några månaders bantning eller träning sätter mätbara epigenetiska fingeravtryck i t.ex. muskelceller respektive fettceller (5). Båda dessa celltyper är ju särskilt intressanta i avseende på att de är terminalt utdifferentierade och således inte delar sig mer under en människas livstid. Fettceller har mycket lång livstid, det är inte mycket programmerad celldöd där inte (vilket annars många säkert hade velat). Detta innebär alltså att det i framtiden kan vara möjligt att på en enskild individ undersöka om vederbörande faktiskt följt våra i vården rekommenderade livsstilsåtgärderna eller ej. –”Herr Karlsson, jag kan se i fettbiopsins epigenetiska karta att du inte alls som du uppgivit åt din lågkalorikost i 6 veckor. Du orkade bara med 2, sedan åt du alldeles för mycket sourcream-and-onion-chips. Visserligen ser jag att det var chips av fint märke med ekologisk rapsolja som du knaprade i dig, men det var väldigt mycket mer kalorier än vi kom överens om att du skulle äta!”

"Vi får hoppas att vi till dess med hjälp av epigenetik verkligen också blir så smarta som många tror att de aliens som tydligen vandrar på vår jord är redan idag."

Detta kan synas vara en dystopisk diskussion med en patient. Men här i mitt så (tydligen) effektiva Östgötska landsting så accepterar inte ortopeden att operera knän eller höfter innan man provat artrosskola. Vi bantar också alla patienter på lågkalorikost innan fetmakirurgi och man blir knappt opererad för claudicatio om man inte slutar att röka innan. Vad gäller viktminskning eller skola inför operation är det lätt kontrollera följsamhet (våg eller närvarokontroll), men att säkert veta om en patient med prediabetes verkligen ändrat kost och motionerat som han eller hon blivit rekommenderad, har hitintills varit svårare.

Att ha bra långsiktiga markörer för följsamhet kan innebära stor skillnad i vården. Jag har nu varit läkare i snart 30 år och var faktiskt verksam på den tiden när en patient med diabetes kunde lämna sina ”sockeruppgifter” i form av ”uringlukos x 4”. Frånvaro av glukos i de 4 under dygnet uppdelade urinproven ansågs vara ett tecken på adekvat metabol kontroll. Bortsett från att detta inte tog hänsyn till individuell variation i njurtröskeln för glukosuri eller frekvensen hypoglykemier, så var givetvis det största problemet att det bara avspeglade ett enskilt dygn. En patient kunde visa ett resultat från ett bra dygn som inte alltid var representativt för de övriga 182 dygnen fram till nästa kontroll på diabetesmottagningen. Här kan ingen tveka över skillnaden mot att som idag verkligen veta hyfsat väl hur glukos legat i genomsnitt under de senaste ca två månaderna utifrån HbA1c. Nu har kontroll av glukoset kommit ännu ett steg längre då så många patienter mäter glukos varje kvart genom sina Freestyle Libre mätare. Där ser vi också variationen under dygnets alla timmar på många patienter, inte bara snittvärdena. Genom att mäta vänsterkammarmassa vid hypertoni får vi också en HbA1c liknande uppfattning om hjärtats belastning under lång tid. Och pulsvågshastighet ger ett rätt bra mått om hur stela våra kärl hunnit bli, etc.

Inom kort kommer vi i Linköping få möjlighet att kartlägga en enskild patients hela genuppsättning till en summa som inte motsvarar mycket mer än kanske två magnetkameraundersökningar. Vi på endokrin kommer, på riktigt, kunna skicka remisser med den luddiga frågeställningen ”genetisk sjukdom?” Vi som annars är just den enheten i Linköping som regelmässigt får remisser med frågan, ”kan det vara något endokrint?” får nu viss möjlighet remittera vidare detta ”ludd”!

En helkropps magnetröntgen, alla nya labbprover vi numer har tillgång till, samt då till detta information om patientens hela genom med alla polymorfier och som grädde på moset epigenetisk information från olika vävnader. Det blir mycket att ta hand om för framtidens läkare. Vi får hoppas att vi till dess med hjälp av epigenetik verkligen också blir så smarta som många tror att de aliens som tydligen vandrar på vår jord är redan idag. Och att vi också anpassat oss så att vi, inte bara fått stora huvuden, utan också små energisnåla kroppar, Ipadiserade spinkfingrar samt en strålningssäker grå hud. Se bild härintill. Detta, så att nästa generations läkare klarar att sitta med alla dessa data på enskilda patienter och ge både diagnos och behandling. Men kanske behandlingen till slut kan vara att epigenetiskt styra patientens lekamen så att det ”ser ut” som patienten tränat eller bantat, medan han eller hon egentligen mest pillat på mobilen från morgon till kväll? Det vore något.

Fredrik Nyström
Från redaktionen

Referenser

1 Marsh DE. The origins of diversity: Darwin's conditions and epigenetic variations. *Nutr Health* 2007 **19** 103-132.

2 Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008 **6** 241-247.

3 Bygren LO, Tinghog P, Carstensen J, Edvinsson S, Kaati G, Pembrey ME, Sjostrom M. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren. *BMC Genet* 2014 **15** 12.

4 Lajic S, Nordenstrom A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev* 2011 **20** 96-105.

5 Ronn T, Volkov P, Davegardh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, Nilsson E, Tornberg A, Dekker Nitert M, Eriksson KF, Jones HA, Groop L, Ling C. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet* 2013 **9** e1003572.

Fördjupningskurs i evidensbaserad omvårdnad vid hypertoni 2017

23-24 mars – Stockholm

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM) anordnar en 2-dagarskurs för sjuksköterskor 23 mars kl 9.30 – 24 mars kl 15.30 2017 på Ersta konferens och hotell i Stockholm (www.erstadiakoni.se). Kursen är för de som har grundläggande kunskap inom omvårdnad vid hypertoni och vill fördjupa sina kunskaper. Sätt av tid i din almanacka! Programmet är under utarbetning och publiceras i nästa nummer av Vaskulär medicin och på SVMs hemsida (www.hypertoni.org).

Anmälan senast 2017-02-15 till eva.drevenhorn@med.lu.se.
Kostnad 5000 kr för den som varit medlem i SVM sedan 2016 och 5500 kr för icke medlem (exkl moms).
Middag på torsdagkvällen ingår.

Deltagarantalet är begränsat till 30 personer och kursplatser tilldelas i den ordning anmälningar inkommer. Anmälan är bindande.

Efter år av krig är situationen för människor i Syrien desperat. Röda Korset finns på plats och med ditt stöd kan vi rädda fler liv varje dag.

Så här kan du hjälpa:
Swisha valfri gåva till **123 000 46 48** eller sms:a **AKUT SYRIEN** till **72 900** och skänk 100 kr.

RödaKorset

GENOM ATT SMS:A ELLER SWISHA GODKÄNNER DU ATT BLI KONTAKTAD AV RÖDA KORSET. DINA PERSONUPPGIFTER HANTERAS ENLIGT PUL.

Kongressrapport från 26th European Meeting on Hypertension, Paris 10-13 juni

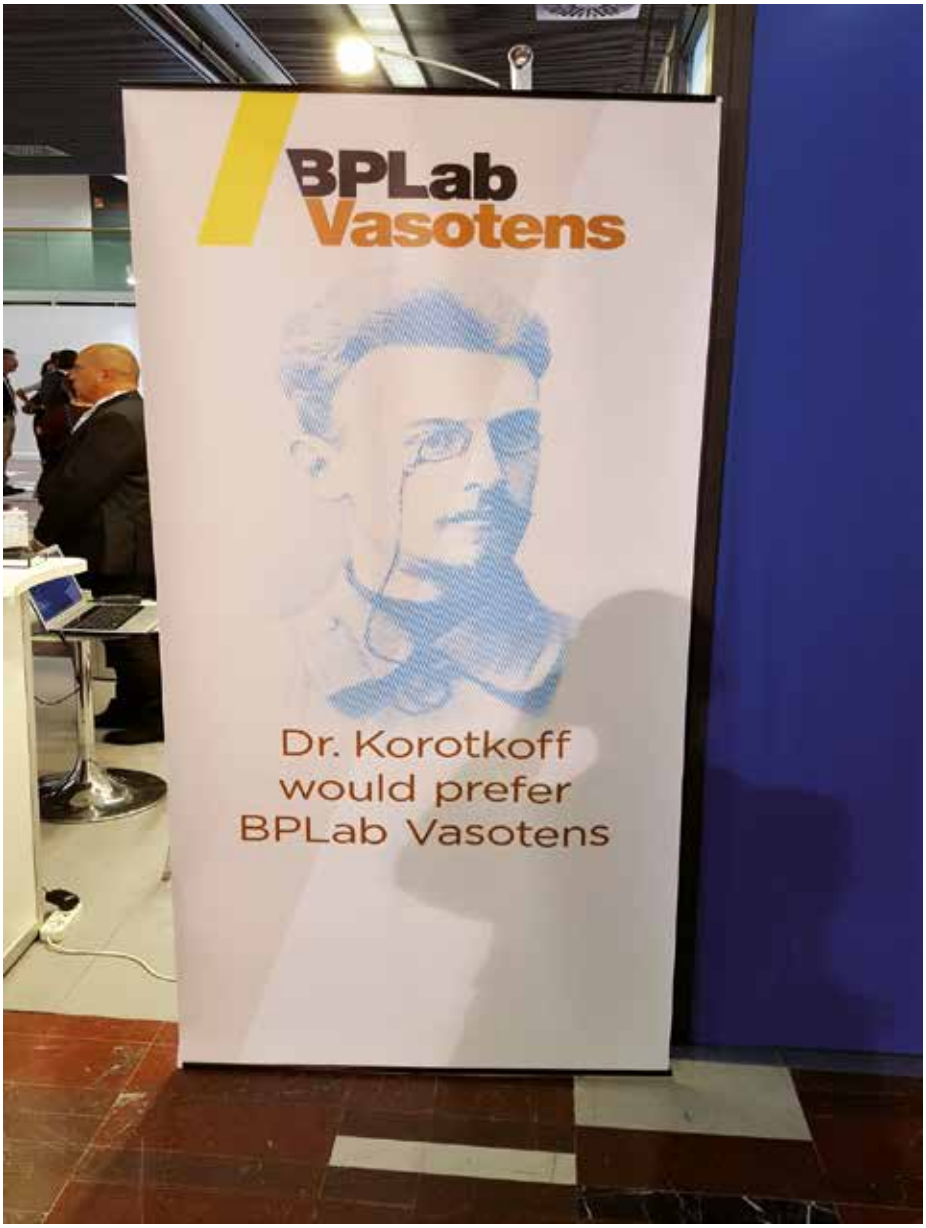
Paris, eller ”La Ville Lumière”, blev mötesplatsen för blodtrycksintresserade forskare och kliniker under några intensiva junidagar i somras, under European Society of Hypertension´s 26:e internationella möte. Programmet bjöd som vanligt på ett brett utbud av vaskulärmedicinskt högintressanta föreläsningar, debatter, abstraktpresentationer och seminarier. Hypertoni förblev den gemensamma nämnaren, men talrika utflykter gjordes inom såväl kardiologi, diabetologi som nefrologi, och allt från folksjukdomar som ateroskleros och hjärtsvikt till vaskulärmedicinska ovanligheter såsom spontan kranskärlsdissektion avhandlades under mötet.

Behöver blodtrycksmålen revideras efter SPRINT-studien?

Huruvida blodtrycksmålen bör revideras efter den uppmärksammade SPRINT-studien, blev naturligtvis en flitigt diskuterad fråga under årets hypertonikongress. En särskild debatt på temat inleddes med att Suzanne Oparil från USA presenterade studiens (1) upplägg och huvudsakliga resultat: 9361 personer med systoliskt blodtryck ≥ 130 mmHg och hög kardiovaskulär risk, men utan diabetes mellitus och utan tidigare stroke, randomiserades till systoliskt målblodtryck < 120 mmHg eller målblodtryck < 140 mmHg. Primär utfallsvariabel var kardiovaskulär död, akut koronart syndrom, stroke och hjärtsvikt. Studien avbröts som bekant i förtid, då man fann en statistiskt signifikant lägre risk i den intensivbehandlade gruppen (kumulativ incidens 5.2 %) än i den konventionellt behandlade gruppen (kumulativ incidens 6.8 %). Biverkningsfrekvensen var emellertid högre i den intensivbehandlade gruppen än i den konventionellt behandlade gruppen (med undantag för ortostatisk hypotension som förvånansvärt nog var lägre i den intensivbehandlade gruppen). Efter Dr Oparils inledande presentation, bjöd Sverre Kjeldsen från Oslo på en kritisk analys av studien, där han bland annat framförde att effekten på den primära utfallsvariabeln till stor del drevs av minskad risk för hjärtsvikt, vilket skulle kunna förklaras av att patienter i den konventionellt behandlade gruppen behandlades med diuretika i lägre utsträckning än patienterna i den intensivbehandlade gruppen (2). Vidare framfördes att blodtrycken uppmätts med automatisk blodtrycksmätare utan att någon sjukvårds- eller studiepersonal närvarade i rummet vid mät-tillfället, vilket skulle kunna medföra en minskad vitrockeffekt i SPRINT-studien, vilket i sin tur skulle kunna innebära att blodtrycksmålen inte är jämförbara med konventionellt uppmätta mottagningsblodtryck. Dr Oparil replikerade att om man vill behandla blodtrycket intensivt hos patienter med hög kardiovaskulär risk bör man naturligtvis vinnlägga sig om att mäta blodtrycket på bästa möjliga sätt. Från auditoriet framfördes även frågan om den verkliga implikationen av SPRINT-studien kanske är att vi måste bli bättre på att mäta blodtrycket på ett korrekt sätt på våra mottagningar, snarare än att justera målvärdena för behandlingen. Debatten lär fortgå, och från ESH har meddelats att reviderade riktlinjer kommer att presenteras år 2018. Vi har då förhoppningsvis fått ta del av resultat från 24-timmarsmätningar av blodtrycket från subgrupper av SPRINT-studiens deltagare, vilket kan komma att ge ytterligare värdefull information.

Primärpreventiv blodtrycksbehandling hos personer med intermediär risk

En annan flitigt diskuterad studie var HOPE 3-studien (3), som publicerats precis innan ESH-mötet började. I HOPE 3 randomiserades 12 705 personer till kombinations-behandling med 16 mg candesartan plus 12.5 mg hydroklortiazid/dag, eller till placebo. Studiepersonerna var 55 år eller äldre (män) eller 65 år eller äldre (kvinnor). Personer med känd hjärt- och kärlsjukdom kunde inte inkluderas, men för att inkluderas var man tvungen att ha minst en av följande riskfaktorer: förhöjd midje/höft-kvot, lågt HDL-kolesterol, tidigare eller pågående tobaksbruk, rubbad glukosmetabolism, ärftlighet för tidig kranskärlssjukdom eller lätt nedsatt njurfunktion. Kvinnor kunde ➤



Hur kan de veta vad Nikolai skulle föredragit för mätutrustning?

även inkluderas om de var 60 år eller äldre och hade minst två av de ovan nämnda riskfaktorerna. Genomsnittligt blodtryck innan randomisering var 138.1/81.9 mmHg och endast en dryg tredjedel av studiedeltagarna hade känd hypertoni vid studiestart. Aktiv behandling medförde en genomsnittlig blodtrycks-sänkande effekt om 10.0 mmHg systoliskt, vilket var signifikant mer än den blodtryckssänkning om 4.0 mmHg systoliskt som sågs i placebogruppen. Primär utfallsvariabel var kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke. Under en median-uppföljningstid av 5.6 år, inträffade den primära utfallsvariabeln hos 4.4 % i placebogruppen och hos 4.1 % i den aktivt behandlade gruppen, vilket inte motsvarade någon signifikant skillnad (hazard ratio 0.93, 95 % konfidensintervall 0.79 – 1.10, P=0.40). Studien visar således att hos patienter utan känd hjärt- och kärlsjukdom och endast måttligt förhöjd riskfaktorprofil, medförde kombinationsbehandling med candesartan och hydroklortiazid endast en modest men signifikant blodtryckssänkning jämfört med placebo, vilken dock under drygt 5 års uppföljning inte medförde minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Resultaten från en pre-specificerad subgruppsanalys tål dock att granskas närmare. När försökspersonerna delades in i tertiler utifrån systoliska blodtrycksnivåer vid studiestart, fann man intressant nog en signifikant skyddseffekt (hazard ratio 0.73, 95 % konfidensintervall 0.56 – 0.94) av aktiv behandling bland de personer som hade utgångsblodtryck i den högre tertilen, vilket motsvarade ett systoliskt blodtryck > 143.5 mmHg. Resultaten från denna subgruppsanalys stämmer således mycket väl överens med fynden från en nyligen publicerad meta-analys (4) av blodtrycksbehandling av patienter utan känd hjärtkärlsjukdom men med hypertoni grad 1 (140-159/90-99 mmHg), där man fann att aktiv behandling var förknippad med minskad risk för kardiovaskulär död (hazard ratio 0.75, 95 % konfidensintervall 0.57 – 0.98). En tänkbar slutsats från dessa studier är, att blodtrycksbehandling som primärpreventiv intervention förefaller väl motiverat vid systoliskt blodtryck över 140 mmHg, även hos patienter med endast måttligt förhöjd riskfaktorprofil i övrigt.

Blodtrycksvariabilitet

Nya data från VALUE-studien presenterades på en muntlig session av Dr Berge från Oslo. Man hade delat in drygt 1300 av studiedeltagarna i kvintiler utifrån mått på variabiliteten i det systoliska blodtrycket under den randomiserade kliniska prövningens gång. Man fann att de patienter som hade blodtrycksvariabilitet i den övre kvintilen löpte en trefaldigt ökad risk för att drabbas av antingen hjärtinfarkt eller hjärtsvikt, jämfört med de patienter som hade blodtrycksvariabilitet i den lägre kvinitilen. Hög blodtrycksvariabilitet var emellertid även förknippad med högre ålder, högre systolisk blodtrycksnivå, samt högre förekomst av bakomliggande kardiovaskulär sjukdom och vänsterkammarhypertrofi, och kan således tolkas som en riskmarkör men kanske inte nödvändigtvis som en riskfaktor. Dr Saladini från Padua visade data från HARVEST-studien. Från bland annat de norditalienska städerna Trento och Rovereto hade drygt 1200 patienter med hypertoni grad 1 genomgått 24-timmarsmätning av blodtrycket och sedan följts prospektivt. Standardavvikelsen av det systoliska 24-timmarsblodtrycket visade sig även här prediktera ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. Man fann även här en koppling mellan ökad blodtrycksvariabilitet och klassiska kardiovaskulära riskfaktorer såsom förhöjt systoliskt blodtryck, ålder och rökning. Dr Bastos från Portugal visade slutligen data från en förhållandevis ung patientkohort utan känd kardiovaskulär sjukdom, som remitterats för 24-timmarsmätning av blodtrycket mellan åren 1991-1998. Under en genomsnittlig uppföljningstid om drygt 5 år, fann man intressant nog att förekomst

av en uttalad vitrock-effekt, dvs markant högre blodtryck vid mätning på mottagning än under 24-timmarsmätningen, var förknippat med signifikant lägre risk för kardiovaskulär sjukdom. Under diskussionen framfördes den tänkbara förklaringsmodellen att dessa individer helt enkelt var mer friska avseende de kardiovaskulära autonoma reflexerna, än de patienter som inte uppvisade en uttalad vitrock-effekt.

Diastolisk ortostatisk hypertension – ny friskmarkör?

Ett annat mer vardagsnära mått på blodtrycksvariabilitet kan sägas vara blodtrycksreaktionen i samband med uppresning. Från den svenska CARDIPP-studien kunde vi presentera nyligen publicerade data (5) rörande den kardiovaskulära prognosen för patienter med typ 2 diabetes som uppvisade en markant diastolisk blodtrycks-stegring (definierad som ≥ 10 mmHg) vid uppresning från sittande till stående. Denna tidigare tämligen förbisedda ortostatiska blodtrycksreaktion påvisades förvånansvärt ofta i vår kohort (prevalens 140/749 = 18.7 %). Vid en prospektiv uppföljning under knappt åtta års tid, fann vi intressant nog att de patienter som uppvisat diastolisk ortostatisk hypertension vid baslinjeundersökningen löpte signifikant lägre risk att drabbas av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke än de personer som haft normal diastolisk och systolisk blodtrycksreaktion vid baslinjeundersökningen (hazard ratio 0.450, 95 % konfidensintervall 0.206 – 0.987). Sambandet mellan diastolisk ortostatisk hypertension och lägre risk för kardiovaskulär sjukdom kvarstod statistiskt signifikant efter justering för klassiska kardiovaskulära riskfaktorer. Mätningen av ortostatiskt blodtryck är lätt att utföra i vanlig klinisk praxis, och förefaller alltså kunna ge prognostisk information som är oberoende av de traditionella riskfaktorerna. Våra fynd kommer att behöva upprepas i större studier, men möjligen är diastolisk ortostatisk hypertension en ny ”friskmarkör” hos patienter med typ 2 diabetes.

Nya rön om förmaksflimmer och obesitas

Thomas Kahan från Stockholm moderade ett symposium om förmaksflimmer, med fokus på bland annat övervikt som potentiellt modifieringsbar riskfaktor. Epidemiologiska data har visat att risken för förmaksflimmer ökar med ca 5 % per varje ökning av BMI med 1 kg/m^2, och att så mycket som ca 18 % av risken att utveckla förmaksflimmer kan tillskrivas övervikt. Eftersom övervikt och fetma ofta är kopplade till andra riskfaktorer för förmaksflimmer, såsom hypertoni, diabetes och inte minst obstruktivt sömnapnesyndrom med åtföljande ökning av aktiviteten i sympatiska nervsystemet, är det emellertid svårt att avgöra exakt hur kausalsambanden ser ut. Medan vissa data talar för att riskfaktormodifiering syftande till viktnedgång kan minska förmaksflimmerbördan, finns det å andra sidan epidemiologiska data som talar för att extrem uthållighetsträning är kopplad till ökad risk för förmaksflimmer (6).

Fibromuskulär dysplasi

Fibromuskulär dysplasi brukar beskrivas som en icke-aterosklerotisk och icke-inflammatorisk artärjukdom, som kan leda till såväl kärlocklusion som aneurysm och dissektion. Ofta tänker vi ju på fibromuskulär dysplasi som en lite ovanligare förklaring till njurartärstenos, som framförallt diagnostiseras hos yngre eller medelålders kvinnor, men är det bara njurkärlen som drabbas? Och är sjukdomen verkligen så ovanlig? Vid ett uppskattat symposium fick vi ta del av nefrologens, neurologens och kardiologens perspektiv på sjukdomen. Dr Morganti från Milano visade data från förmodat friska njurdonatorer, där man vid donationsutredningen påvisat fibromuskulär dysplasi i njurkärlen hos mellan 2 och 6 procent av de tilltänkta donatorerna. Intressant nog var det många av dessa accidentellt upptäckta fall som inte hade hypertoni! Dr Touzé, neurolog från Paris, berättade om det kliniska spektrum som patienter med fibromuskulär dysplasi i carotiderna kan uppvisa. Detta inbegriper såväl helt asymptomatiska patienter som fall av svår ischemisk stroke. Mer än 25 % av de patienter ➤

Annons

"Nästa år är det dags att återvända till Milano, som då åter kommer att stå värd för ett av världens största hypertonimöten."

som hade fibromuskulär dysplasi i carotiderna angavs initialt ha sökt för symptomet pulsatil tinnitus. Även andra mer ospecifika symptom såsom huvudvärk och yrsel förekom hos dessa patienter, men det är naturligtvis svårt att fastställa om det rört sig om kausalsamband eller ej. Den franske kardiologen Dr Motreff gav slutligen en överblick över de möjliga sambanden mellan fibromuskulär dysplasi och spontan kranskärlsdissektion (spontaneous coronary artery dissection, SCAD). SCAD kan uppkomma antingen till följd av en skada i artärens intima, som orsakar blödning från kärlets sanna lumen in i kärlets media, eller till följd av en blödning i vasa vasorum som orsakar en blödning inne i media utan kommunikation med kärlets sanna lumen. Om det intramurala hematomet expanderar kan kompression av kärlets sanna lumen orsaka kardiell ischemi. Dr Motreff berättade att den kliniska bilden vid SCAD kan likna den som ses vid akut koronart syndrom på basen av aterosklerotisk kärlsjukdom. De patienter som överlever den akuta fasen har en god långtidsprognos, eftersom klassiska riskfaktorer såsom diabetes, lipidrubbning och rökning ofta saknas. Naturalförloppet förefaller ofta innefatta spontan läkning. Fallserier som publicerats under de senaste åren har visat att många patienter som insjuknat i SCAD har fibromuskulär dysplasi i andra kärlbäddar, främst då i njurkärlen och carotiderna, varför ett samband mellan dessa ovanliga kärlsjukdomar har föreslagits. En nyligen publicerad översiktsartikel belyser denna spännande hypotes (7).

Sammanfattningsvis kan konstateras att ESH återigen arrangerat ett vaskulärmedicinskt möte med både bredd och djup. Nästa år är det dags att återvända till Milano, som då åter kommer att stå värd för ett av världens största hypertonimöten.

Magnus Wijkman
Endokrinolog, Vrinnevisjukhuset i Norrköping

Referenser

1. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116.
2. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G: The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. Blood pressure 2016;25:63-66.
3. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, Investigators H-: Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016;374:2009-2020.
4. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C: Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:184-191.
5. Wijkman M, Lanne T, Ostgren CJ, Nystrom FH: Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. Cardiovascular diabetology 2016;15:83.
6. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM: The role of obesity in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:1565-1572.
7. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, d'Escamard V, Kovacic JC: Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2014;64:1033-1046.

Smärta vid perifer artärsjukdom

Smärta är ett av huvudsymtomen vid perifer artärsjukdom och kan utgöra ett stort kliniskt problem. Samtidigt är det inte säkert att det är smärtan från kärlsjukdomen som är patientens största smärtproblem, utan dessa patienter kan ofta ha annan smärta som sätter ner funktion och livskvalitet. Smärtan från kärlsjukdomen kan också vara starkare än förväntat på grund av en samtidig ökad känslighet i smärtsystemet. Föreliggande artikel ger en grund för förståelsen av detta och belyser betydelsen av att se smärta vid perifer artärsjukdom i ett bredare biopsykosocialt perspektiv.

Förmågan att känna smärta är av vital betydelse. Syftet är att skydda individen från skada eller påkalla uppmärksamhet vid en befintlig skada eller sjukdom. Samtidigt är smärta alltid en i grunden subjektiv upplevelse, som varje person efter sin erfarenhet tolkar och förknippar med en skada på kroppen, oavsett om det finns en sådan skada eller inte [1], vilket ligger till grund för den mest vedertagna definitionen av smärta (Faktaruta 1). Denna subjektiva upplevelse av smärta har en komplex bakgrund i det nociceptiva systemet, som innefattar stimuli från perifera receptorer, modulering av nervsignalen i centrala nervsystemet och en slutlig tolkning av signalerna i en tänkande och kännande hjärna. När systemet fungerar som bäst kommer upplevandet av smärta innan vävnadsskadan har skett eller blivit allt för påtaglig. Detta innebär att smärtsystemet hela tiden balanserar mellan en tidig varning vid verkligt hot om vävnadsskada alternativt att smärta upplevs utan att det finns risk för en sådan skada eller att skadan redan läkt. Det finns också direkta skyddande muskelreflexer och affektiva reaktioner, som kan komma före det medvetet upplevda hotet.

Faktaruta 1.

Definition av smärta enligt International Association for the Study of Pain (IASP).

An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage

Det nociceptiva systemet fungerar som bäst vid akuta och avgränsade smärtor, under det att smärtan i sig kan bli en övervägande del av hälsoproblemet när den blir återkommande, långvarig och mer generaliserad. Detta har tidigare mest förknippats med långvariga smärtsyndrom som fibromyalgi, men senare års forskning har visat att denna mer komplexa smärta är vanlig också vid till synes strukturellt och patofysiologiskt väl förklarade tillstånd som artros, reumatoid artrit och perifer artärsjukdom [2-4]. Individuella skillnader och dysfunktion i den centrala moduleringen av smärtsignalerna från perifera vävnader kan därför vara en av förklaringarna om man vid perifer kärlsjukdom noterar en diskrepans mellan strukturella fynd och patientens smärtupplevande. Patienter med såväl claudicatio intermittens som kritisk ischemi har också i en nyligen publicerad studie visat sig ha stor förekomst av långvariga eller återkommande smärtor i andra delar av kroppen [4]. I denna studie rapporterade närmare 30 % av patienterna dessutom en generaliserad smärtutbredning, vilket är två gånger mer än förväntat utifrån förekomsten av sådan smärta i befolkningen [5]. I likhet med förhållandena i befolkningen, så var också denna långvariga generaliserade smärta vanligare hos kvinnor än hos män med perifer kärlsjukdom och bidrog till en sämre hälsorelaterade livskvalitet hos dessa patienter [4]. Från tidigare studier är det känt att flera samtidiga andra sjukdomar, svårigheten av kärlsjukdomen och kvinnligt kön påverkar den hälsorelaterade livskvaliteten negativt vid perifer artärsjukdom [6].

En lyckad handläggning av patienter med perifer artärsjukdom innefattar därför, förutom bedömning och behandling av artärsjukdomen, även en bedömning av den aktuella smärtans natur och de bakomliggande mekanismerna. En noggrann klinisk undersökning och analys av smärtan är ett första steg mot förståelse och kommunikation av inte enbart smärtan från kärlsjukdomen, utan även hela den mer komplexa smärtbild som negativt påverkar funktion och hälsorelaterad livskvalitet. Detta behöver vägas in när man ställer indikation för en invasiv behandling och kan även påverka utvärderingen av denna [4].

Smärtans bakomliggande mekanismer

Det nociceptiva systemet (efter latinets *nocere* – göra skada) eller smärtsystemet är det sensoriska nervsystem som ska skydda kroppen från skada. Den potentiella skadan ska fångas upp och ge upphov till en nervsignal, som sedan förmedlas, moduleras och slutligen tolkas av hjärnan (Figur 1). På alla nivåer från periferi till hjärna kan denna signal påverkas så att den upplevda smärtan både kan bli starkare och svagare. Genom att förstå och klarlägga de bakomliggande mekanismerna hos den enskilde patienten kan behandlingen bättre styras direkt mot dessa.

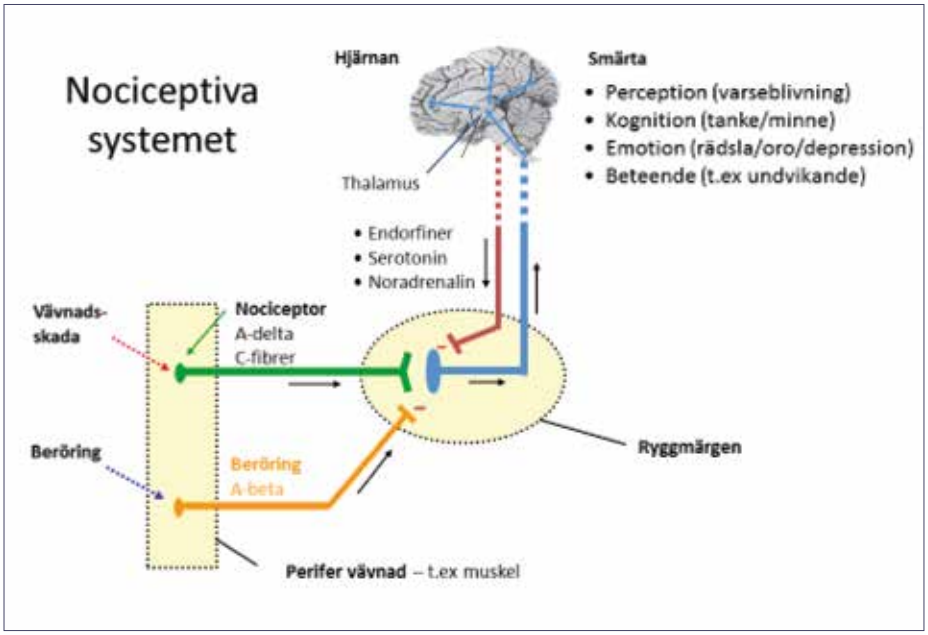
I såväl artärernas väggar som i den försörjda vävnaden, t.ex. muskulatur och hud, finns nociceptorer, som utgörs av specialiserade nervändar på primära afferenta sensoriska neuron. Det finns olika typer av nociceptorer, som antingen reagerar generellt på skada eller är specialiserade för att reagera på olika skadliga stimuli, såsom mekanisk påverkan, retande kemiska ämnen, värme och kyla. Vid ischemi, som kan vara fallet vid perifer artärsjukdom, aktiveras nociceptorerna genom en frisättning och ackumulering i vävnaden av retande substanser såsom bradykinin, serotonin, histamin och kaliumjoner. Situationen kan försämras ytterligare vid muskelarbete, där kravet på syre ökar samtidigt som mikrocirkulationen kring muskelcellerna försämras när de kontraheras.

Nociceptorerna kräver en retning över en viss tröskelnivå för att alstra en nervsignal. Detta svarar för den normala situationen vid det som benämns *nociceptiv smärta*. Vid skada, inflammation och närvaro av de retande molekyler som ansamlas vid ischemi kan tröskelnivån för att utlösa en nervsignal sänkas, vilket benämns *perifer sensitisering*. Retande stimuli, som normalt inte utlöser smärta, kan nu trigga nociceptorerna och upplevas som smärtsamma (allodyni). Den perifera sensitiseringen leder även till att normalt smärtsamma stimuli ger upphov till en ännu mer uttalad smärta (hyperalgesi). Om den perifera nerven i sig skadas, antingen direkt eller indirekt genom en mer omfattande vävnadsskada (t.ex. till följd av perifer artärsjukdom), så uppstår förutsättningar för en *neuropatisk smärta*.

Från nociceptorerna förmedlas nervsignalerna via primära afferenta neuron, snabbt ledande myeliniserade Aδ- och långsamt ledande omyeliniserade C-fibrer, till nervsynapser i ryggmärgens bakhorn. Därefter förs signalen framför allt vidare i tractus spinothalamicus upp mot hjärnan och thalamus. Synapserna i ryggmärgens bakhorn är centrala för regleringen av nervsignalen. Vid en upprepad retning av de perifera nociceptorerna kan signalflödet upp till hjärnan öka. Detta fenomen, windup, kan ses som en del i den ökade känslighet i smärtsystemet som benämns *central sensitisering* och som i slutändan kan öka smärtupplevandet [7]. Transmissionen i bakhornens synapser kan moduleras både från periferin och genom descenderande inhiberande bansystem från förlängda märgen.

Från periferin kan sensoriska Aβ-fibrer, som aktiveras av beröring och muskelaktivering, hämma överföringen av nociceptiv information från Aδ- och C-fibrerna till de sekundära neuronen. Den centrala descenderande regleringen, som utgår från förlängda märgen och delvis regleras från hjärnan, kan med såväl opioid system (endorfiner) och icke-opioid system (bland annat serotonin och noradrenalin) påverka signalflödet i dorsalhornssynapserna. Redan innan de bakomliggande fysiologiska mekanismerna var klarlagda beskrevs denna modulering av smärtan i den så kallade grind-teorin (gate control theory).

Den slutgiltiga smärtupplevelsen bestäms av flera faktorer, där varseblivningen av smärtsignalen konkurrerar med annan information som når hjärnan. Här spelar även kognitiva (tankar, minnen och erfarenheter) och emotionella (rädsla, oro och depression) faktorer större eller mindre roll hos olika personer, vilket också har visats i studier på patienter med perifer arteriell sjukdom [8]. Kognitiva och emotionella faktorer påverkar det *beteende* som smärtan för med sig, vilket i sin tur kan få betydelse för det fortsatta smärtupplevandet och utvecklingen av en långvarig generaliserad smärta, som är vanlig också vid perifer artärsjukdom. När det gäller utveckling och vidmakthållande av sådan smärta ses även andra riskfaktorer som sömnstörningar, sociodemografiska faktorer, levnadsvanor och kvinnligt kön [9].



Figur 1. Schematisk bild av det nociceptiva systemet som kan användas i patientmötet.

Smärtkategorier

Vid perifer artärsjukdom kan det finnas smärtor av olika genes, som baserat på den de ovan beskrivna uppkomstmekanismerna kan delas in i olika kliniska kategorier. Flera av dessa smärtkategorier kan dessutom förekomma samtidigt hos patienter med perifer artärsjukdom.

Nociceptiv smärta är den normalt skyddande smärtan från kroppens olika vävnader, som förmedlas via ett intakt och normalt fungerande nociceptivt system. Denna smärta har ofta en specifik orsak och behandlingen kan riktas mot denna. Vid perifer artärsjukdom kan den nociceptiva smärtan vara en direkt följd av ischemi i vävnaden och en kemisk retning av nociceptorer i denna eller vara sekundärt till en etablerad vävnadsskada och inflammation till följd av denna. Det är inte heller ovanligt att patientgruppen har annan samtidig nociceptiv smärta i benen till följd av artros, som påverkar bedömning och behandling.

Neuropatisk smärta uppstår genom en skada eller sjukdom i nervsystemet och smärtan är en följd av nervskadan i sig. Även om en identifierbar specifik orsak kan identifieras kan nociceptiv smärta vara mycket svårbehandlad. När neuropatisk smärta drabbar benen finns det ofta en samtidig sensorisk och motorisk funktionsnedsättning perifert om skadan. Klassiska exempel med bäring på differentialdiagnos vid perifer kärlsjukdom är ischias och pseudoclaudicatio vid spinal stenos. Långvarig ischemi kan även leda till vävnadsskada och en smärtsam neuropati. Patientgruppen med perifer artärsjukdom kan också ha en samtidig neuropatisk smärta till följd av en diabetesneuropati.

Centralt störd smärtmodulering (dysfunktionell smärta) utmärks av en smärtförstärkande dysfunktion i den interna smärtmoduleringen på ryggmärgsnivå. Detta innefattar den ovan beskrivna centrala sensitiseringen och en dysfunktion i de nedåtstigande smärtmodulerande bansystemen. Identifieringen av centralt störd smärtmodulering är väsentlig för förståelsen av smärtan i situationer då man ser en diskrepans mellan vävnadsskada och upplevd smärta. Detta är till exempel känt vid ett flertal smärtsamma sjukdomstillstånd i rörelseapparaten och inom gynekologin, men inte närmare studerat vid perifer kärlsjukdom. Den höga förekomsten av långvarig generaliserad smärta vid perifer arteriell sjukdom [4] kan dock tala för att en central störd smärtmodulering även spelar roll för smärtan hos dessa patienter.

Idiopatisk smärta (smärta utan känd orsak) innefattade tidigare flera smärttillstånd som numera snarare betraktas vara uttryck för en centralt störd smärtmodulering. Be-

Faktaruta 2.

Kliniska smärtkategorier.

- Nociceptiv smärta
- Neuropatisk smärta
  – perifer (t.ex. vid diabetes)
  – central (t.ex. vid stroke)
- Centralt störd smärtmodulering
- Idiopatisk smärta (okänd orsak)
- Psykogen smärta

greppet används i litteraturen fortfarande för flera av dessa, men bör reserveras för tillstånd där man trots en klinisk utredning inte kan förklara smärtan utifrån en nociceptiv eller neuropatisk orsak eller som en följd av centralt störd smärtmodulering.

Psykogen smärta uppstår till följd av en allvarlig psykisk sjukdom och begreppet ska användas med stor försiktighet. Psykologiska och sociala faktorer spelar däremot såväl positiv som negativ roll vid alla former av smärta.

Smärta indelas utöver sin karaktär även utifrån duration, lokalisation och utbredning.

Akut smärta är ofta specifik och ett uttryck för en vävnadsskada eller en hotande sådan. Med *långvarig smärta* menas en smärta som varit ihållande eller återkommande under minst tre eller sex månader. I allmänhet syftar man här inte på en i tiden utdragen nociceptiv eller neuropatisk smärta, utan snarare en smärta som varat längre än förväntad läkning eller där smärtan och funktionshindret är större än vad skadan eller sjukdomen förklarar. Tidigare användes begreppet kronisk smärta, men detta bör undvikas då namnet i sig ger bilden av ett tillstånd som inte kan förbättras. Den långvariga smärtan förläggs ofta till strukturer i rörelseapparaten utan att det finns en säker patofysiologi. Detta är speciellt vanligt när smärtan har en generaliserad utbredning (över och under midjan, till höger och vänster om mittlinjen och längs med det axiala skelettet).

Kliniska aspekter på smärtbehandling vid perifer artärsjukdom

Smärtanalys

Som framgår av ovanstående beskrivning av möjliga mekanismer bakom smärtan vid perifer artärsjukdom och smärta som comorbiditet, så kan man förvänta sig att även den ”normala” kärlpatienten kan ha:

- smärtor av olika genes till följd av kärlsjukdomen
- andra samtidiga smärtor som inte beror på kärlsjukdomen
- en förhöjd känslighet (sensitisering) i det nociceptiva systemet

De aktuella symtomen från den perifera artärsjukdomen behöver därför ses i ett vidare perspektiv, både vid ställningstagande till behandling och vid uppföljningen av en behandlingsinsats [4]. Detta görs genom en smärtanalys. Ett rationellt sätt att få en god uppfattning om förekomsten av annan samtidig smärta och dess utbredning är genom en smärtteckning. Denna kompletteras med anamnesuppgifter och kroppsundersökning för att översiktligt kategorisera de rapporterade smärtorna. Där är det i första hand viktigt att differentiera mellan nociceptiva och neuropatiska smärtor, eftersom framför allt den farmakologiska behandlingen skiljer sig åt. I en situation där patienten rapporterar smärtor från olika delar av kroppen talar man om en generaliserad smärta. I en sådan situation kan en sensitisering av nervsystemet vara en avgörande faktor för smärtupplevandet, även beträffande smärtan från den perifera kärlsjukdomen och förklara eventuell diskrepans mellan kliniska fynd och rapporterad smärta.

Smärtbehandling

Vid sidan av en optimal medicinsk och i förekommande fall invasiv behandling kan smärtan kräva ytterligare hänsyn behandlingsmässigt. Vid samtidig annan långvarig smärta sker detta företrädesvis i primärvården, men behovet bör identifieras redan på specialistkliniken. Det handlar här främst om fysisk aktivitet och farmakologisk smärtbehandling, men också i vissa fall en interdisciplinär multimodal smärtrehabilitering.

Fysisk aktivitet och träning

Vid framför allt claudicatio intermittens är gångträning och rökstopp givna förstahandsåtgärder. Närmare beskrivning av detta finns i FYSS (Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling), som enklast och i uppdaterad form nås via www.fyss.se. Eftersom återkommande och långvarig smärta väcker oro och av patienten ofta förknippas med vävnadsskada, är det viktigt att särskilja om det är oron över smärtan eller smärtan i sig som begränsar möjligheterna att träna vid claudicatio intermittens. För en god medverkan i behandlingen är det viktigt att patienten inte enbart får en diagnos utan även förstår hur och varför smärtan uppstår.

Farmakologisk smärtbehandling

Lätt till måttlig nociceptiv smärta behandlas företrädesvis med paracetamol och vid svårare smärta kan det vara aktuellt med opioider. NSAID och selektiva cox2-hämmare är mot bakgrund av kärlsjukligheten i allmänhet relativt kontraindicerade, även om många patienter i aktuell åldersgrupp står på dessa på grund av smärtor i rörelseapparaten. Vid neuropatisk smärta kan gabapentin och pregabalin vara verkningsfulla, men biverkningarna kan vara påtagliga. Alternativ kan vara antidepressiva SNRI-preparat såsom venlafaxin och duloxetin. Ett klassiskt preparat är amitriptylin, som i första hand kan prövas i låg dos till natten. Vid en centralt störd smärtmodulering (sensitisering) kan samma läkemedel som vid neuropatisk smärta prövas, men icke-farmakologiska behandlingsalternativ är ofta primärt att föredra.

Multimodal smärtrehabilitering

För patienter med mer komplex smärtproblematik kan det bli aktuellt med en interdisciplinär teambehandling, där man utifrån ett biopsykosocialt perspektiv ser personen som behandlas i sitt större sammanhang. Sådana team finns idag på många håll i primärvården, men också på specialiserade smärtkliniker.

Stefan Bergman
Specialist i allmänmedicin
Professor i allmänmedicin,
Sahlgrenska akademin, Göteborgs Universitet
stefan.bergman@spenshult.se

Referenser

1. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. Qual Life Res. 1994 Dec;3 Suppl 1:S69-76.
2. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet. 2005 Mar 12-18;365(9463):965-73.
3. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. J Rheumatol. 2013 Dec;40(12):1977-85.
4. Lindgren H, Gottsäter A, Qvarfordt P, Bergman S. All Cause Chronic Widespread Pain is Common in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease and is Associated with Reduced Health Related Quality of Life. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Aug;52(2):205-10.
5. Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobsson LT. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. J Rheumatol. 2001 Jun;28(6):1369-77.
6. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Risberg B, Lundell A, Klevsgard R. Health-related quality of life after revascularization for peripheral arterial occlusive disease: long-term follow-up. J Adv Nurs. 2005 Aug;51(3):227-35.
7. Woolfe, Clifford J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152:2-15.
8. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Klevsgård R, Andersson E. Patients' experiences of living with peripheral arterial disease awaiting intervention: a qualitative study. Int J Nurs Stud. 2005 Nov;42(8):851-62.
9. Bergman S, Herrström P, Jacobsson LT, Petersson IF. Chronic widespread pain: a three year followup of pain distribution and risk factors. J Rheumatol. 2002 Apr;29(4):818-25.

Rödbetsjuice och hypertoni

Introduktion

Livsstilsintervention är alltid relevant både primärpreventivt och sekundärpreventivt. Följsamheten till behandling kan ibland styras av behandlingsmetoden; t.ex. kan en individ uppleva att en intervention som inte är läkemedelsbaserad uppfattas som mera acceptabel, speciellt när åkomman är symtomfri, som t.ex. hypertoni. Det är allmänt känt att ett ökat intag av frukt och grönsaker sänker incidensen av kardiovaskulära sjukdomar och utav dessa är det dem med de stora, gröna bladen som medför de bästa fördelarna. Det är också dessa grönsaker som innehåller den största mängden nitrat. Även om det inte finns något konklusivt, epidemiologiskt bevis för att nitrater sänker blodtrycket, vet vi att ökad konsumtion av frukt och grönsaker kan sänka både det systoliska och diastoliska blodtrycket. Det verkar också som att nyttan av DASH-dieten på blodtrycket delvis är betingad av rikedomen på oorganiskt nitrat i en sådan diet. Nitratinnehållet i grönsaker kan påverkas av diverse faktorer, dels beroende på plantan själv och miljön. Högst innehåll av nitrat finner man i selleri, sallad, spenat, mangold, senapskål, vattenkrasse och rödbetor som alla innehåller mer än 250 mg/100 g råvara [1].

Intresset för olika typer av rödbetssupplement i kosten har utvecklats till ett nytt och spännande forskningsområde. Rödbetan, Beta vulgaris L, är medlem av Chenopodiaceae familjen. Roten är rik på fibrer, vitaminer (folsyra, vitamin A, C, B6, niacin och biotin), mineraler (järn, magnesium, selen, kalium, kalcium, zink, fosfat och natrium) och har högt nutritionsvärde pga. sitt höga innehåll av kolhydrater. Forskningsfältet sträcker sig från diverse in vitro och in vivo studier till kliniska interventionsstudier och resultaten tyder på att rödbetssupplement kan sänka blodtryck, minska inflammation, avvärja oxidativ stress, bevara endotelfunktion, återställa cerebral hemodynamik och påverka kognitiv funktion. Rödbetsjuicen har fått särskilt mycket uppmärksamhet då den visats förbättra prestationsförmågan vid fysisk aktivitet; något som intresserat gemene man i allmänhet, men idrottsvärlden (och pressen) i synnerhet. Flera utmärkta översiktsartiklar i nyare tid har publicerats med fokus på olika aspekter av forskningsfältet och kan rekommenderas vid intresse [1-5]. Denna översiktsartikel kommer dock nästan uteslutande att handla om rödbetsjuice och hur rödbetsjuicen kan påverka blodtrycket hos friska individer eller individer med riskfaktorer.

Nitraternas vaskulära historia

Kaliumnitrat har använts som diuretika mot ödem sedan 1700-talet och olika nitrat salter användes fortfarande fram till mitten av 1930-talet då andra diuretika blev tillgängliga. Redan på 1800-talets slut upptäcktes att kaliumnitrat injicerat intravenöst i katter och hundar kunde sänka blodtrycket men man såg ingen koppling mellan nitraternas effekter på kroppen och intag per os. Forskningen fortsatte med ni-

➤

tritspåret där det successivt kom fram att nitrit kunde relaxera muskel bitar från kaninaorta (1953), där fanns nitritgradienter i venös plasma (2000) och nitrit kunde utvidga resistenskärl i underarmen som resulterade i ett fall i medelartärblodtrycket på flera mm Hg (2003). Nitritens effekt verkade vara medierad via omvandling till NO och den vasodilaterande effekten av nitrit verkade kunna förbättras under hypoxiska förhållanden [2].

Det stod nu klart att nitriterna kunde sänka blodtrycket men det var inte känt att nitraterna kunde leda till ökade nitritnivåer och man trodde att de saknade effekt på kärlträdet. Det var först i 2004, när Lundberg et al detekterade en ökning i plasma nitrit efter intag av natriumnitrat [6], och 2006 när Larsen et al [7] i en randomiserad, dubbelblind, ”cross-over” studie på 17 frivilliga volontärer demonstrerade att det diastoliska blodtrycket kunde reduceras med 3,7 mm Hg efter 3 dygns supplement med natriumnitrat i dieten, som effekten av nitrat per os upptäcktes. I 2008 demonstrerade Webb et al [8] att förtäring av 500 ml rödbetsjuice gav en mera akut och rejäl blodtryckssänkning, både på det systoliska och diastoliska blodtrycket. Viktigt med denna upptäckt var att rödbetsjuicen inte innehöll någon detekterbar nitrit och att blodtrycket inte började sjunka hos försökspersonerna förrän plasma nitrit koncentrationen börjat öka; mönstret speglade tiden det tog för nitrit att blidas från nitrat och dess ackumulering via ”tarm-saliv” cirkulationen [2].

Nitrat-nitrit-kväveoxid vägen

När nitrat intagits via födan absorberas nitratet från den övre delen av tunntarmen till den systemiska cirkulationen. Det har sedan uppskattats att c:a 25 % av det cirkulerande nitratet träder in i ”tarm-saliv” cykeln där bakterier på den bakre delen av tungan bioaktiverar eller reducerar nitrat till nitrit. Denna metabolism har bekräftats genom att om en person spottar ut saliv eller använder munsköljmedel leder det till en minskning av nitrat till nitrit omvandling i blodet. Nitrit från saliv återupptas sedan till blodcirkulationen via magsäcken där det reduceras till NO och andra kväveoxider via reduktasenzymer [4].

Metaanalys

Siervo et al [9] publicerade 2013 en systematisk översiktsartikel och metaanalys om inorganiska nitrater och rödbetsjuicesupplement på blodtrycket hos vuxna individer. De underliggande studierna var av typen ”cross-over”, dubbelblinda, placebokontrollerade och randomiserade. Studierna utfördes mellan 2006 och 2012, med totalt 254 deltagare; från c:a 7 upp till 30 deltagare per studie. Studielängden sträckte sig från 2 timmar till 15 dagar och ”wash-out” perioden från 6 till 28 dagar. De flesta studierna rapporterade data på unga, friska, icke-rökare; en hade utförts på äldre individer och ytterligare en studie på överviktiga diabetiker. 60 % var män. Sju studier testade nitraternas eller rödbetsjuicens effekter på prestationen vid motion. Den dagliga mängden nitrat från rödbetsjuice varierade mellan 5,1 och 45 mmol/dos (321 – 2790 mg) och volymen mellan 140 och 500 ml/dag. Fyra studier hade testat oorganiskt nitrat, varemot resten av studierna testade rödbetsjuice. Valet av placebo föll på ekvivalenta volymer med vatten, kalium- eller natriumklorid lösningar, svartvinbärsjuice, äppeljuice och nitratfria rödbetsjuicer. I 9 studier ombads individerna att vara utan nitratrika livsmedel innan studiernas början. Blodtryck var det primära effektmåttet i 15 studier och 24-timmars blodtrycksmätning i 3 studier.

Det gick att bedöma systoliskt blodtryck från 16 studier och diastoliskt blodtryck från 13 studier. 12 av de underliggande studierna påvisade en signifikant reduktion i systoliskt blodtryck varemot 6 studier visade en signifikant sänkning på det diastoliska trycket. Sammantaget associerades oorganiskt nitrat och rödbetsjuice med en bättre reduktion av det systoliska blodtrycket, - 4,4 mm Hg (- 5,9 mm Hg; - 2,8 mm Hg) än det diastoliska trycket, - 1,1 mm Hg (- 2,2 mm Hg; 0,1 mm Hg). Metaregression visade att skillnaderna i systoliskt blodtryck korrelerade med den dagliga dosen av nitrat.

Individuella studier på friska individer

Det har utförts många små studier som undersökt effekten av rödbetsjuice på friska individer. I vissa fall har intresset legat primärt på blodtrycket och i andra fall primärt på olika prestationsmått vid fysisk aktivitet med sekundära blodtrycksdata. I tabellen kan ses ett urval av dessa. Studierna publicerades mellan 2008 och 2014 och flertalet av dem är också med i metaanalysen utförd av Siervo et al [9].

Webb et al [8] var en av de första forskargrupperna som visade att rödbetsjuice akut kunde sänka blodtrycket och att detta skedde i harmoni med produktionen av nitrit. De utförde en ”cross-over” studie på 14 friska individer som fick dricka antingen rödbetsjuice (Planet Organic) eller vatten. Blodtrycket mättes varje 15 minuter 1 timme före juiceintaget fram till 3 timmar efter intaget, plus varje timme efter detta fram till 6 timmar efter juiceintaget och en sista mätning efter 24 timmar. Dessutom togs blodprover på bl.a. nitrat, nitrit och för analys av trombocytfunktion, och i ett par understudier mättes endotelfunktionen (på 10 individer) med FMD och effekten av att avbryta ”the entero-salivary cycle” genom att individer (6 stycken) fick spotta ut sin saliv under och upp till 3 timmar efter intag av rödbetsjuice.

Forskarna fann en snabb ökning av nitratkoncentrationen som först syntes efter 30 minuter, toppade efter 1,5 timmar och höll sig på samma nivå i 6 timmar jämfört med kontrollgruppen ($p < 0,001$). Nitratnivåerna visade en tendens ($p = 0,05$) att bibehålla sin förhöjda koncentration i rödbetsjuicegruppen jämfört med kontrollgruppen efter 24 timmar. Plasmanitrit ökade också signifikant efter intag av rödbetsjuice, en effekt som nådde toppnivå efter 3 timmar och höll i sig fram till 5 timmar efter juiceintaget. Efter 24 timmar hade nitritkoncentrationen återvänt till baslinjenivån. Blodtrycket började sjunka redan 1 timme efter rödbetsjuiceintaget jämfört med kontroll och toppskillnaden för systoliskt blodtryck uppnåddes efter 2,5 timmar, 10,4 ±3,0 mm Hg ($p < 0,01$), varemot toppskillnaden i diastoliskt och medelartärblodtryck sågs efter 3 timmar, c:a 8,1 ± 2,1 mm Hg ($p < 0,01$ för båda). Det systoliska blodtrycket visade även en tendens att vara sänkt efter 24 timmars rödbetsjuiceintag jämfört med kontroll ($p = 0,058$). Skillnaderna i blodtryck associerades med nitritkoncentrationen som bevisat genom en signifikant invers korrelation mellan ändringen i plasmanitritkoncentrationen och ändringen i systoliskt blodtryck från baslinjen ($r = - 0,26$, $p = 0,008$).

För övrigt fann man att det gick att blockera ökningen i plasmanitritkoncentrationen 2,5 timmar efter rödbetsjuiceintaget genom att spotta ut saliv, och trombocytaggregationen hämmades 2,5 timmar efter rödbetsjuiceintaget. Dessutom visade sig rödbetsjuicen kunna helt förebygga ischemiorsakad endoteldysfunktion.

Vanhatalo et al [15] visade att blodtryckssänkningen kunde upprätthållas på

Studier på friska individer								
Författare	Deltagare	Effekt-parameter	Nitratkälla	Placebo	Metod	Design	Studie längd	Effekt (mm Hg)
Coles [10]	15 m/15 k	BT Primär	Rödbetsjuice	Äppeljuice	BT/ABPM	Rand/DB/CO	24 h	SBT-4, p<0,05,män
Hobbs [11]	18 m	BT Primär	Rödbetsjuice	Vatten	ABPM	Rand/DB/CO	24 h	SBT, DBT: AUC p<0,006
Hobbs [11]	14 m	BT Primär	Rödbetsbröd	Vitt bröd	ABPM	Rand/SB/CO	24 h	DBT: AUC p<0,05
Bailey [12]	7 m	BT Sekundär	Rödbetsjuice	Vinbärs-juice	BT	Rand/DB/CO	6 d	SBT – 5; DBT – 2, p<0,05
Lansley [13]	9 m	BT Sekundär	Rödbetsjuice (RBJ)	RBJ utan nitrat	BT	Rand/DB/CO	3 h	SBT-6, p<0,01
Lansley [13]	9 m	BT Sekundär	Rödbetsjuice	RBJ utan nitrat	BT	Rand/DB/CO	6 d	SBT-5, p<0,01
Kapil [14]	9 m/k	BT Primär	Rödbetsjuice	Vatten	BT	Rand/OL/CO	3 h	SBT-5,4, p<0,05
Vanhat-alo [15]	8 m/k	BT Primär	Rödbetsjuice	Vinbärs-juice	BT	Rand/CO	15 d	MAP -5,1, p<0,05
Bailey [16]	8 m	BT Sekundär	Rödbetsjuice	Vinbärs-juice	BT	Rand/DB/CO	6 d	SBT -8,1, p<0,01
Webb [8]	9 m/ 4 k	BT Primär	Rödbetsjuice	Vatten	BT	Rand/OL/CO	24 h	SBT -10,4, DBT - 8,1, p<0,01
Bond [17]	12 k	BT Sekundär	Rödbetsjuice	Apelsin-juice	BT	Rand/OL/CO	2 h	SBT - 5, p<0,05
Bond [18]	13 k	BT Sekundär	Rödbetsjuice	Apelsin-juice	BT	Rand/OL	2 h	SBT – 5,9, p<0,05

friska individer om juiceintaget fortsatte upp till 15 dagar. De utförde en balanserad, randomiserad, ”cross-over” studie där 8 individer fick dricka antingen 0,5 L rödbetsjuice (Beet It) per dag eller motsvarande mängd placebo i form av svartvinbärsjuice med försumbara nitratnivåer. Plasmanitratkoncentrationerna var signifikant ökade 2,5 timmar efter intag, vid mätning dag 5 och 15, och både systoliskt och diastoliskt blodtryck reducerades med c:a 4 % genom hela testperioden ($p < 0,05$).

Individuella studier på individer med riskfaktorer

Hypertoni

Kapil et al [19] undersökte om nitrat från dieten kunde sänka blodtrycket hos patienter med hypertoni. 68 patienter, 18 till 85 år gamla, randomiserades till att dagligen antingen i 4 veckor förtära 250 ml rödbetsjuice (interventionen) eller 250 ml nitratfri rödbetsjuice (placebo). Studien var dubbelblind och förbereddes med en 2 veckors ”run-in” period och följdes upp med en 2 veckors ”wash-out” period. Hälften av patienterna var utan hypertoniläkemedel och hälften var under behandling.

Det konsultatoriska blodtrycket, mätt som ett medelvärde av alla blodtryck, sjönk signifikant med - 7,7/ - 2,4 mm Hg till fördel för interventionen; det ambulatoriska (24 h) blodtrycket sjönk signifikant med - 7,7/ - 5,2 mm Hg; hemblodtrycksmätningen sjönk signifikant med - 8,1/ - 3,8 mm Hg. Dessutom förbättrades endotelfunktionen signifikant med 20 % och kärlstyvheten reducerades signifikant med 0,59 m/s. Författarna konkluderade att denna studie var den första av sitt slag som visade att nitrater som supplement i dieten kunde vara en prisvärd, tillgänglig, tilläggsbehandling hos patienter med hypertoni.

Asgary et al [20] undersökte blodtrycks-effekterna av (rå) rödbetsjuice och kokt rödbeta på en grupp hypertensiva individer. I denna randomiserade, ”cross-over” studie delades 24 hypertensiva individer, ålder 25 till 68 år, upp i två grupper. Den ena gruppen förtärde rödbetsjuice i 2 veckor varemot den andra intog kokta rödbetor. ”Wash-out” perioden var sedan 2 veckor innan grupperna bytte intervention. Varje deltagare intog dagligen 250 ml rödbetsjuice eller 250 g kokta rödbetor. Effektparametrar mättes vid baslinjen och efter varje intervention.

Resultaten visade att hs-CRP och TNF-α var signifikant lägre och FMD signifikant högre efter behandling med rödbetsjuice jämfört med kokta rödbetor ($p < 0,05$). För övrigt visade behandling med rödbetsjuice och kokta rödbetor var för sig signifikant ökad FMD och signifikant sänkt systoliskt och diastoliskt blodtryck, ICAM-1, VCAM-1, hs-CRP, IL-6, E-selektin och TNF-α. Den totala antioxidantkapaciteten ökade och HDL, LDL och TC sänktes med rödbetsjuice men inte med kokta rödbetor. Trots att båda interventionerna var effektiva på att förbättra blodtrycket, endotelfunktionen och den systemiska inflammationen var det rödbetsjuicen som hade bäst effekt.

Ghosh et al [21] utförde en studie på 15 patienter med hypertoni (grad 1) utan antihypertensiv medicinering som randomiserades i en öppen, ”cross-over” studie till antingen 250 ml rödbetsjuice (James White Drinks Ltd) eller vatten. Det största fallet i systoliskt blodtryck inträffade mellan 3 och 6 timmar efter juiceintaget, max reduktionen i blodtryck på 11,2 ± 2,6 mm Hg jämfört med 0,7 ± 1,9 mm Hg i kontroll gruppen ($p < 0,001$). Blodtrycksreduktionen var fortfarande signifikant vid 24 timmar efter ➤

juiceintaget jämfört med kontrollgruppen. Det diastoliska blodtrycket förblev sänkt upp till 6 timmar med en maxreduktion på 9,6 ± 1,2 mm Hg. Författarna hade också mätt pulsvågshastigheten (PWV) efter 3 timmars intervention som visade på en signifikant reduktion efter juiceintaget.

Bondonno et al [22] undersökte om rödbetsjuiceintag under 1 vecka kunde sänka blodtrycket hos behandlade hypertonipatienter. Patienterna hade mellan 1 – 3 hypertoniläkemedel vardera. 27 män och kvinnor randomiserades i en placebokontrollerad, dubbelblind, ”cross-over” studie. Rödbetsjuice jämfördes med nitratfri rödbetsjuice (Beet It, James White Drinks Ltd). Både interventionsgruppen och placebogruppen drack 70 ml x 2 av respektive juice (som var identiska till utseende och i smak). Den primära effektparametern var hemblodtrycksmätning (HBM) och ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM). Ingen signifikant skillnad sågs i HBM och ABPM mellan rödbetsjuice och placebo.

Hyperlipidemi

Velmurugan et al [23] undersökte den vaskulära effekten av rödbetsjuice på patienter med obehandlad hyperkolesterolemi. Det primära effektmåttet var FMD. 69 patienter rekryterades i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie som pågick i 6 veckor. Interventionen var rödbetsjuice och som placebo användes nitratfri rödbetsjuice (James White Drinks Ltd). Rödbetsinterventionen resulterade i en ökning av FMD på 1,1 % jämfört med en försämring på 0,3 % för placebo ($p < 0,001$). Forskarna fann också en tendens till förbättring av pulsvågshastigheten i aorta, - 0,22 m/s, med interventionen jämfört med placebo ($p = 0,06$) och en liten men signifikant reduktion på 7,6 % i trombocyt/monocyt-aggregationen av interventionen jämfört med en ökning på 10,1 % av placebo ($p < 0,004$). Som sekundärt effektmått mättes även blodtrycket som visade på en signifikant sänkning av det systoliska blodtrycket, - 4,1 mm Hg (- 6,8 mm Hg; - 1,4 mm Hg), efter nitratberikad rödbetsjuicebehandling i 6 veckor, men blodtryckssänkningen var inte signifikant bättre än placebo som sänkte det systoliska blodtrycket med - 2,7 mm Hg (- 6,9 m Hg; 1,5 mm Hg).

Övervikt

Jajja et al [24] randomiserade 24 överviktiga individer (BMI c:a 30, medelålder c:a 62, både män och kvinnor) att konsumera antingen koncentrerad rödbetsjuice eller svartvinbärsjuice under en period på 3 veckor. Rödbetsjuice visade sig reducera hemblodtrycket med 7,3 ± 5,9 mm Hg ($p < 0,02$) men det sågs ingen signifikant reduktion av konsultations- eller ambulatoriskt blodtryck. Efter ytterligare 1 vecka, utan interventionen, mättes blodtrycket igen och var då inte längre signifikant reducerat.

Diabetes

Gilchrist et al [25] rekryterade 27 patienter med diabetes typ 2 (ålder 67,2 år; 18 män) som randomiserades till antingen 250 ml rödbetsjuice eller 250 ml nitratfri rödbetsjuice under två veckor i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, ”cross-over” studie. Resultatet visade att det medelambulatoriska systoliska blodtrycket var oförändrat efter 2 veckors behandling med rödbetsjuice och det sågs ingen signifikant skillnad mellan interventionen och placebo. Dessutom sågs det inte heller någon skillnad i endotelfunktion eller insulinsensitivitet.

Perifer kärlsjukdom

Kenjale et al [26] studerade effekten av rödbetsjuice på patienter med perifer kärlsjukdom. Den primära effektvariabeln var prestationsförmågan vid motion men blodtrycket mättes sekundärt. Studien utfördes som en randomiserad, öppen, ”cross-over” studie med 8 patienter. Patienterna erhöll 500 ml rödbetsjuice (Biotta, Carmel IN) eller placebo och genomförde ett kardiopulmonellt motionstest. Rödbetsjuicen ledde till ökad plasma nitrit efter 3 timmar och patienterna gick 18 % längre innan claudicatio inträffade ($p < 0,01$) och hade 17 % längre gångtid på max ($p < 0,05$) jämfört med placebo. Diastoliskt blodtryck var lägre vid vila och under maximal kardiopulmonell motion i gruppen som intog rödbetsjuice.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Berry et al [27] ville undersöka hur rödbetsjuice kunde påverka prestationsförmågan hos KOL-patienter. 15 patienter deltog i ett randomiserat, enkelblint, ”cross-over” studiedesign. Relativt till placebo (sviskonjuice) ökade intaget av rödbetsjuice (2x70 ml Beet It Stamina Shot, James White Drinks Ltd) plasma nitrat med 938 % och plasma nitrit med 379 %. Motionstiden blev betydligt längre efter rödbetsjuice jämfört med placebo, primära effektmåttet. Dessutom reducerade rödbetsjuicen det diastoliska blodtrycket signifikant både före (med 6,4 mm Hg, $p = 0,001$) och efter (med 5,6 mm Hg, $p = 0,008$) motionen jämfört med placebo. Det systoliska blodtrycket var också signifikant reducerat före (8,2 mm Hg, $p = 0,019$) motionen jämfört med placebo, sekundärt effektmått.

Hjärtsvikt

Eggebeen et al [28] inkluderade 20 hjärtsviktspatienter i en studie om delades upp i två understudier: En initial ”cross-over” studie med kort duration som jämförde rödbetsjuice (6,1 mmol nitrat) med nitratfri placebojuice. Sedan en studie där juiceintaget sträckte sig över 1 vecka. Det primära effektmåttet var submaximal aerobisk tolerans, men blodtrycksmätning gjordes också som ett sekundärt effektmått. Det primära effektmåttet förbättrades signifikant efter 1 vecka varemot det systoliska blodtrycket reducerades och nitrat/nitrit-koncentrationerna ökade signifikant i båda substudierna.

Patofysiologi – nitrat och hypertension

Det har spekulerats i tre olika mekanismer varvid nitrater kan sänka blodtrycket; via NO-cGMP vägen, via inhibering av NADPH-oxidas i njurarna och via inhibering av erytropoetin i levern. Nitrat blir konverterat till NO antingen via ”the entero-salivary pathway” och resulterande NO-cGMP utvidgning av blodkärlen eller via XOR (xantinoxidreduktas)-katalyserad väg. Det har visat sig att nitrat tillfört via kosten har kunnat förhindra kontraktioner triggade av angiotension II i njurarnas små blodkärl. Detta har varit möjligt via inhibering av NADPH-oxidas i njurarna. Nitrat har också visats kunna sätta igång en tids- och dosberoende sänkning av hematokrit och cirkulerande hemoglobin och erytropoetin. Hög hematokrit har associerats med hypertoniincidens och förstadier till hypertoni [5].

Diskussion

Små, korta, randomiserade, och i vissa fall blindade och placebokontrollerade, ”cross-over” studier med rödbetsjuice på friska individer har upprepade gånger visat samma mönster: En sänkning av främst det konsultatoriska men också det ambulatoriska blodtrycket. En metaanalys som inkluderat många av dessa bekräftar den övergripande bilden [9]. I flera av studierna har forskarna även tagit blodprov på nitrat och/eller nitrit och bekräftat att rödbetsjuicens blodtryckssänkande effekt troligen kommer från

juicens rika innehåll på nitrat; allt eftersom nitrat omvandlas till nitrit (och sedan kväveoxid) ser man ett inverst förhållande mellan nitrat/nitrit-nivåerna i blodet och blodtrycket [15]. Då intresset varit så stort för rödbetsjuicens förmåga att öka prestationsförmågan vid fysisk aktivitet, har blodtrycksdata i flera fall fått vara sekundära effektparametrar efter olika prestationsmått. Detta är dock inga problem vid tolkningen, utan det faktum att blodtrycket kan sänkas av rödbetsjuice både när fokus ligger på blodtrycket allena och i andra sammanhang bara styrker äktheten i sambandet.

En viktig upptäck för rödbetsjuiceforskningen har varit utvecklingen av en nitratfri rödbetsjuice. Denna juice har medfört att studierna har kunnat utföras genuint dubbelblinda. Placebojuicen har samma utseende, lukt, smak och textur som den ”aktiva” rödbetsjuicen. Juicen tillverkas av James White Drinks Ltd under varunamnet Beet It. Juicen har fått passera igenom en jonutbytarresin som är selektiv för nitratjoner (NO_3-) och juicen kan därför inte påverka studieresultatet via nitrat-nitrit-no vägen, varemot alla andra ingredienser i juicen är fullt aktiva [13]. Se som exempel studien av Lansley et al som utförde en randomiserad, dubbelblind, ”cross-over” studie på 9 elitcyklister som fick dricka antingen 0,5 L Beet It innehållande 6,2 mmol nitrat eller 0,5 L Beet It innehållande 0,0047 mmol nitrat [13]. I denna studie var blodtrycket en sekundär effektparameter och den ”aktiva” rödbetsjuicen ledde till en 138 % ökning av nitritnivåerna (NO_2-) 2,5 timmar efter intaget och till 6 mm Hg reduktion i det systoliska blodtrycket. Ingen effekt sågs med placebojuicen.

Innan vi kommenterar på hur rödbetsjuice kan påverka individer med olika kardiovaskulära riskfaktorer som hypertoni, lipidrubbningar och glukosintolerans, kan det vara av värde att fråga sig hur juicen egentligen kan påverka ”gråzonen” mellan unga friska individer och unga eller äldre individer med vaskulära riskfaktorer – de friska äldre. Hur skall man egentligen klassificera denna grupp individer? Ålder är ju också en risk i sig, som en del av den klassiska triaden arv, kön och ålder som vi inte kan påverka.

Tur för oss då att Andrew M Jones och hans forskarteam även ställt sig denna fråga och undersökt saken med ett bra studieupplägg. I en dubbelblind, randomiserad, ”cross-over” studie undersöktes 12 friska individer med ålder mellan 60 och 70 år. De kompletterade sin diet i tre dagar med antingen rödbetsjuice Beet It 70 ml x 2 (9,6 mmol NO_3-/dag) eller placebojuice Beet It 70 ml x 2 (0,01 mmol NO_3-/dag). Rödbetsjuice ökade plasma [NO_2-] med 503 % jämfört med kontroll och 418 % jämfört med placebojuicen ($p < 0,01$ för båda). Rödbetsjuicen (BR) reducerade det systoliska blodtrycket signifikant (BR: 115 ± 9 mm Hg) jämfört med både kontroll (K) (K: 125 ± 9 mm Hg; $p < 0,01$) och placebo (PL) (PL: 120 ± 6 mm Hg; $p < 0,05$). På liknande vis reducerade BR också signifikant det diastoliska blodtrycket och MAP i jämförelse med K och PL [29].

Det som skiljer studierna på friska individer från studierna på individer med olika kardiovaskulära riskfaktorer är främst studiernas storlek och duration. I riskstudierna har vissa studier kunnat följa individerna i flera veckor varemot de övriga studierna mest följt individerna i timmar till dagar. Dessutom har överlag fler individer rekryterats till riskstudierna. Det har inte utförts någon metaanalys på blodtryck och individer med risk som supplerat sin diet med rödbetsjuice. Efter min bästa förmåga att leta igenom litteraturen, verkar det som att den riskpopulation som studerats mest, eller som det i alla fall publicerats mest om, är patienter med hypertoni. Detta är så klart också logiskt med tanke på den bevisade blodtryckssänkande effekten av rödbetsjuice på friska individer. Tre av de fyra studierna som omtalats i denna översiktsartikel visade på blodtrycksreduktion hos patienter med hypertoni både i ett kortare och längre interventionsperspektiv [19-21].

I den fjärde studien [22] sågs ingen skillnad i hemblodtryck eller ambulatoriskt blodtryck efter 1 veckas intervention med rödbetsjuice jämfört med placebojuice hos 27 hypertonipatienter. Detta till trots för att blodtrycket var den primära effektparametern, studiedesignen var välgjord och forskarna använt sig av ”golden standard”-supplement vid blindningen och det sågs en signifikant stigning i nitrat/nitrit med rödbetsjuicen. Det fanns dock många orsaker som kunde förklara det negativa fyndet: 1) Många av de hypertoniläkemedel som patienterna hade kunde påverka NO-produktionen; 2) Eftersom patienterna medicinerade med mellan 1 - 3 hypertoniläkemedel vardera kunde det tänkas att det inte gick att förvänta sig någon ytterligare drastisk reduktion i blodtryck hos en redan välkontrollerad grupp patienter; 3) Längden på interventionen var kort jämfört med andra studier på riskpatienter och effekten kanske gav sig till känna först efter några veckor; 4) Slutligen, möjligen hade det kunnat ske en överlappning mellan olika NO-bildningsvägar som lett till en uppreglering av NO via en väg men en motsvarande nedreglering av NO via en annan (Nitrat-nitrit-NO vs. L-arginin-NO syntas). Ett intressant studieupplägg för att svara på denna fråga kunde vara att rekrytera hypertonipatienter med ett eller flera hypertoniläkemedel och undersöka om rödbetsjuicen kunde bibehålla deras blodtryck om juicen ersatte ett av deras läkemedel?

Det är också värt att diskutera det negativa resultatet på diabetiker från Gilchrist et als studie [25]. På ett vis var det en liten överraskning att blodtrycket hos dessa diabetiker var resistent mot nitratet från rödbetsjuicen. Det finns nämligen mycket som talar för att nitrater i allmänhet har fördelaktiga effekter hos diabetiker [30], och rödbetsjuice har visat effekter på friska individers insulinrespons [31] och den vaskulära resistensen efter matintag hos individer med insulinresistens [32]. Några av förklaringarna kunde vara: 1) Patienterna fick sin rödbetsjuice på kvällen. Studier som mäter blodtryck med ABPM har visat att blodtryckssänkande effekter övervägande sker under dagtid efter morgonintag; 2) Dessutom var patienterna multisjuka och tog flera olika läkemedel som kunde ha påverkat resultatet [3].

Det är intressant att rödbetsjuice kan påverka blodtrycket hos patienter med perifer kärlsjukdom [26] och KOL [27], patienter som i allra högsta grad är kardiovaskulära riskpatienter pga. långvarig rökning. Dessa resultat passar också fint med att rödbetsjuice visats förbättra effektmått på kärlstelhet i vissa studier [19, 21].

Det har utförts studier med rödbetsjuice på hjärtsviktspatienter som inte funnit någon blodtryckssänkning med rödbetsjuice [33, 34]. I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, ”cross-over” studie av Coggan et al [34] fick 9 stycken hjärtsviktspatienter dricka antingen rödbetsjuice eller nitratfri rödbetsjuice. Flera mått på muskelfunktion som muskelstyrka och muskelhastighet förbättrades signifikant med rödbetsjuice, men där sågs ingen skillnad i blodtrycket 2 timmar efter intaget mellan aktiv behandling och placebo. Forskarna spekulerade i om det kanske var den typ av endoteldysfunktion som sågs vid hjärtsvikt som begränsade nitratets kärlutvidgande egenskaper, om det var deras mediciner ➤

Annons

som interagerade med NO-vägarna, eller om dosen nitrat var för låg. Å andra sidan konstaterade de att patienterna tålde juicen väl.

När man läser denna översiktsartikel kan man få uppfattningen att det endast är rödbetsjuice som studerats i blodtryckssammanhang. Det har dock även publicerats studier på många andra beredningar såsom rödbetschips, rödbetsgel [35], kokta rödbetor [20], rödbetsbröd [11], rödbetskapslar, rödbetspulver etc.

Rekommendationer

Går det att ge några konkreta rekommendationer på basen av de resultat som presenterats i denna översiktsartikel? Om du som är frisk eller har hypertoni utan eller med få hypertoniläkemedel vill reducera ditt blodtryck är det i första hand viktigt att utöka den fysiska aktiviteten, sluta röka, reducera kaloriinnehållet för att gå ner i vikt och/eller ändra kosthållningen (mindre salt, moderat med alkohol, ökat intag av frukt, grönsaker och mejeriprodukter med lågt fettinnehåll) [36]. Om det då tillsammans med ett sådant genomgripande och långsiktigt sundare förfarande skulle hjälpa dig att även ta rödbetsjuice känns det som ett rimligt alternativ. Däremot kan det inte rekommenderas att ta rödbetsjuice istället för att göra andra livsstilsförändringar samtidigt då ett sådant förfarande ofta tenderar att bli kortvarigt och kanske leda till att den övriga livsstilen blir lidande.

Sammanfattning

Denna översiktsartikel har visat, efter systematisk genomgång av den befintliga litteraturen, att rödbetsjuice genomgående varit effektiv att reducera blodtrycket hos friska individer men också visat potential att kunna förbättra blodtrycket i vissa riskpopulationer, speciellt vid hypertoni. I framtiden kunde det vara av värde att utföra fler randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med rödbetsjuice på riskpatienter med diabetes, metabola syndromet, hjärt- och njursvikt och även genomföra populationsstudier, då det fortfarande saknas konklusiva epidemiologiska studier som visat en association mellan nitratintag från rödbetor eller rödbetsjuice och blodtryck [37].

Isak Lindstedt

Referenser

1. d'El-Rei J, Cunha AR, Trindade M, Neves MF. Beneficial effects of dietary nitrate on endothelial function and blood pressure levels. Int J Hypertens 2016; 2016: 1-6.
2. Lidder S, Webb AJ. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. Br J Clin Pharmacol 2012; 75: 677-696.
3. Gee LC, Ahluwalia A. Dietary nitrate lowers blood pressure: Epidemiological, pre-clinical, experimental and clinical trial evidence. Curr Hypertens Rep 2016; 18: 1-14.
4. Clifford T, Howatson G, West DJ, et al. The potential benefits of red beetroot supplementation in health and disease. Nutrients 2015; 7: 2801-2822.
5. McNally B, Griffin JL, Roberts LD. Dietary inorganic nitrate: From villain to hero in metabolic disease? Mol Nutr Food Res 2016; 60: 67-78.
6. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. Free Radic Biol Med 2004; 37: 395-400.
7. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, et al. Effects of diatary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. N Eng J Med 2006; 355: 2792-3.
8. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and anti-platelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. Hypertension 2008; 51: 784-90.
9. Siervo M, Lara J, Ogbonmwan I, Mathers JC. Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. J Nutr 2013; 143: 818-26.
10. Coles LT, Clifton PM. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J 2012; 11: 1-6.
11. Hobbs DA, Kaffa N, George TW, et al. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. Br J Nutr 2012; 108: 2066-74
12. Bailey SJ, Fulford J, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. J Appl Physiol 2010; 109: 135-48.
13. Lansley KE, Winyard PG, Bailey SJ, et al. Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. Med Sci Sports Exerc 2011; 43: 1125-31.
14. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: Role for nitrite-derived NO. Hypertension 2010; 56: 274-281.
15. Vanhatalo A, Bailey SJ, Blackwell JR, et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299: 1121-31.
16. Bailey SJ, Winyard PG, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation reduces the O2 cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. J Appl Physiol 2009; 107: 1144-55.
17. Bond V Jr, Curry BH, Adams RG, et al. Effects of dietary nitrates on systemic and cerebrovascular hemodynamics. Cardiol Res Pract 2013; 2013: 1-9.
18. Bond V, Curry BH, Adams RG, et al. Effects of nitrate supplementation on cardiovascular and autonomic reactivity in african-american females. ISRN Physiol 2014; 2014: 1-16.
19. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, et al. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. Hypertension 2015; 65: 320-7.
20. Asgary S, Afshani MR, Sahebkar A, et al. Improvement of hypertension, endothelial function and systemic inflammation following short-term supplementation with red beet (Beta vulgaris L.) juice: a randomized crossover pilot study. J Hum Hypertens 2016; 30: 627-32.
21. Ghosh SM, Kapil V, Fuentes-Calvo I, et al. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension. Hypertension 2013; 61: 1091-1102.
22. Bondonno CP, Liu AH, Croft KD, et al. Absence of an effect of high nitrate intake from beetroot juice on blood pressure in treated hypertensive individuals: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2015; 102: 368-75.
23. Velmurugan S, Gan JM, Rathod KS, et al. Dietary nitrate improves vascular function in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Clin Nutr 2016; 103: 25-38.
24. Jajja A, Sutvarioko A, Lara J, et al. Beetroot supplementation lowers daily systolic blood pressure in older, overweight subjects. Nutr Res 2014; 34: 868-75.
25. Gilchrist M, Winyard PG, Aizawa K, et al. Effect of dietary nitrate on blood pressure, endothelial function, and insulin sensitivity in type 2 diabetes. Free Radic Biol Med 2013; 60: 89-97.
26. Kenjale AA, Ham KL, Stabler T, et al. Dietary nitrate supplementation enhances exercise performance in peripheral artery disease. J Appl Physiol 2011; 110: 1582-1591.
27. Berry MJ, Justus NW, Hauser JI, et al. Dietary nitrate supplementation improves exercise performance and decreases blood pressure in COPD patients. Nitric Oxide 2015; 48: 22-30.
28. Eggebeen J, Kim-Shapiro DB, Haykowsky M, et al. One week of daily dosing with beetroot juice improves submaximal endurance and blood pressure in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016; 4:428-37.
29. Kelly J, Fulford J, Vanhatalo A, et al. Effects of short-term dietary nitrate supplementation on blood pressure, O2 uptake kinetics, muscle and cognitive function in older adults. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013; 304: R73-R83.
30. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, et al. Beneficial effects of inorganic nitrate/nitrite in type 2 diabetes and its complications. Nutr Metab 2015; 12: 1-9.
31. Wootton-Beard PC, Brandt K, Fell D, et al. Effects of a beetroot juice with high neobetanin content on the early-phase insulin response in healthy volunteers. J Nat Sci 2014; 3: 1-9.
32. Fuchs D, Nyakayiru J, Draijer R, et al. Impact of flavonoid-rick black tea and beetroot juice on postprandial peripheral vascular resistance and glucose homeostasis in obese, insulin-resistant men: a randomized controlled trial. Nutr Metab 2016; 13: 1-10.
33. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2015; 131: 371-80.
34. Coggan AR, Leibowitz JL, Spearie CA, et al. Acute dietary nitrate intake improves muscle contractile function in patients with heart failure. A dubble blind, placebo-controlled, randomized trial. Circ Heart Fail 2015; 8:914-920.
35. Silva DV, Silva FdeO, Perrone D, et al. Physicochemical, nutritional, and sensory analyses of a nitrate-enriched beetroot gel and its effects on plasmatic nitric oxide and blood pressure. Food Nutr Res 2016; 60: 1-9.
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31:1281-1357.
37. Ahluwalia A, Gladwin M, Coleman GD, et al. Dietary nitrate and the epidemiology of cardiovascular disease: Report from a national heart, lung, and blood institute workshop. J Am Herat Assoc 2016; 5: 1-10.

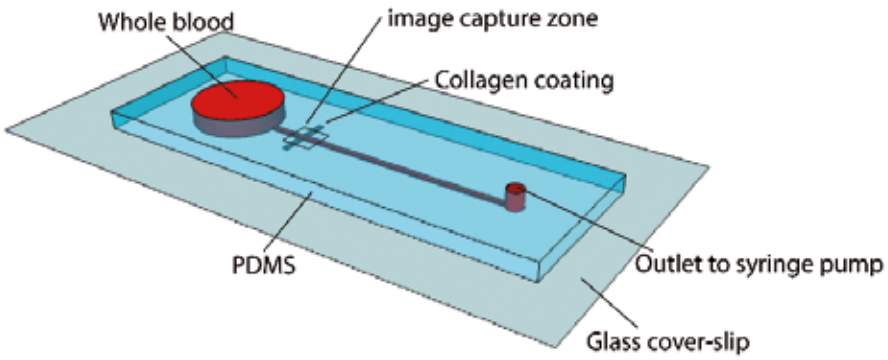
Nya modellsystem för att studera hemostas, trombos och läkemedelseffekter

Jag är doktorand vid klinisk kemi vid Linköpings Universitet och är nu inne på mitt fjärde år. Jag har en grundexamen som civilingenjör i kemisk biologi från Linköpings Universitet. Nedan kommer jag att presentera min nuvarande forskning och hur den kan vara till nytta i en mer klinisk miljö.

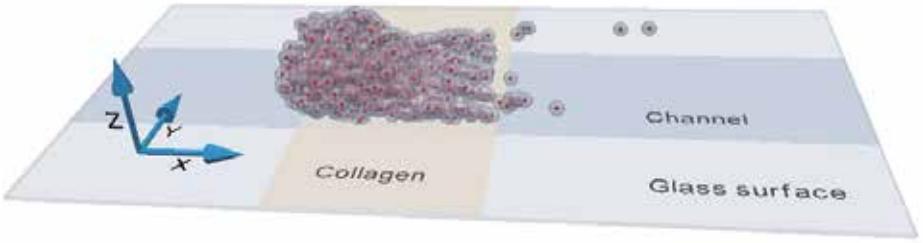
Min forskning fokuserar på att använda och förbättra så kallade flödeskammare som används för forskning kring hemostas och trombos. Flödeskammare är ett relativt nytt verktyg inom detta forskningsområde, där man försöker efterlikna det mänskliga blodkärlet och följer trombocyternas adhesion och aggregation med hjälp av mikroskopi.

Flödeskammare är en kanal, där blod dras igenom och med olika flödeshastigheter på blodet kan olika kärl simuleras (fig 1). Genom att täcka en del av kanalen med de proteiner som finns i extra cellulära matrix kan vi efterlikna ett skadat kärlet och följa hur trombocyterna fastnar och aggregerar där, detta kan studeras med eller utan inverkan av koagulation. Vi skapar dessa kanaler själva och kan därför utforma dem så att de efterliknar olika fysiologiska eller patologiska miljöer i våra kärl.

Fördelen med denna metod är att den är väldigt flexibel och ger oss en större möjlighet att undersöka trombocyterna i en komplex och mer verklighetslik miljö. Det finns många andra metoder för att utforska trombocyter och koagulation, en del av dessa har många år på nacken, ljustransmissionsaggregometri enligt Born har funnits med sedan 1962 (1). Dock används de flesta metoder för att förstå en specifik del av trombocytens funktion eller fysiologi, och utförs oftast i en avskalad experimentell miljö. Det är här som flödeskammaren kan bidra med ny information genom att experimenten utförs i en mer komplex miljö där vi har påverkan av de krafter som flödet orsakar men också den transport av ämnen som det medför.



Figur 1. Flödeskammarna består av en kanal gjord av ett bio-kompatibelt gummi-material och ett mikroskopiglas fungerar som botten.



Figur 2. Här har vi återskapat den trombos vi ser i mikroskopet i 3D. Med mikroskopet tas flera bilder i z-led som sedan bearbetas för att återskapa formen på aggregatet.

Trombocyter med fluorescerande antikroppar kan detekteras i mikroskopet och fokus är på det område som är täckt med proteiner. Här kan vi följa hur trombocyterna fäster och bildar aggregat. Specifika antikroppar kan också användas för att få mer information om de enskilda trombocyternas fysiologi och funktion. Förändringar som sker i trombocyten vid aktivering kan följas med detektion av kalcium förändringar i trombocyten och det går även att detektera om trombocyterna har en prokoagulant yta genom inmärkning med annexin V.

Under det senaste året har vi utvecklat en metod för analys av de mikroskopibilder som tas under varje experiment (2). Detta gör att vi kan få ut detaljerad och unik information om hur en trombos bildas och dess dynamik, såsom rörelser och stabilitet, samtidigt som vi får ut kvantitativ information likt antal och densitet. Med hjälp av denna analys kan vi även skapa 3D-bilder och filmsekvenser som ger oss en visuell förståelse för det som händer (fig 2).

Genom att kombinera specialanpassade flödeskammare och vår analysmetod kan vi utvärdera redan tillgängliga och möjliga läkemedelskandidater i olika scenarion. Vi kan därmed undersöka läkemedelsverkan på ett sätt som tidigare inte kunnat göras och även användas för att få en mer grundläggande förståelse av trombocytfunktion. De faktorer som vi tittar på främst är trombocyt adhesion och aggregation, detta kvantifieras och jämförs mellan exempel-

vis olika läkemedel. Med vidareutveckling skulle liknande metoder också kunna fungera i en mer klinisk miljö som snabba test av trombocytfunktion. Nedan beskrivs två olika pågående projekten där flödeskammarna används.

Vi är intresserade i hur en trombos är uppbyggd och formas. Speciellt har vi tittat på de olika morfologier och funktion som trombocyterna kan få vid en kärlskada och även hur dessa bygger upp en trombos. Generellt anses de antingen främja aggregation eller koagulation beroende på funktion. Eftersom de har olika morfologi och ytproteiner kan man se skillnad på dem med mikroskopi. Genom att förstå dynamiken mellan dessa trombocyttyper och hur de uppstår, finns en bättre utgångspunkt för en mer riktad läkemedelsbehandling med mindre risk för blödning. Detta arbete kommer att presenteras under två internationella konferenser i september.

Det andra pågående projektet fokuserar på olika typer av trombocythämmande läkemedel, speciellt hämmare av ADP receptorn P2Y12. I detta projekt har vi varit intresserade av att ta reda på hur effekten av dessa läkemedel kvarstår om nästa tablett glöms och om detta skiljer sig åt beroende på hur läkemedlet binder till receptorn, reversibelt eller irreversibelt. Med en irreversibel hämmare så får inte nyproducerade trombocyter i kroppen hämning, vilket gör att vi får en mindre ohämmad population om läkemedlet glöms. Detta jämförs med de reversibla hämmarna där alla trombocyter har samma hämning, men med en lägre koncentration över tid. I detta projekt tror vi att vår analysmetod kommer kunna visa nya detaljer i hur detta påverkar bildningen av tromboser som inte kunnat detekteras tidigare.

Kjersti Claesson tilldelades SSTH:s forsknings- och utbildningsstipendium på symposiet i Linköping 2016 för sitt forskningsprojekt.

Kjersti Claesson
Civilingenjör kemisk biologi, doktorand
Inst. F. klinisk och experimentell medicin,
Linköpings universitet

Annons

Annons

Projekt: Utvärdera åldersberoende beslutsgränser för D-dimer

Venös trombossjukdom (VTE) är ett vanligt men underdiagnosticerat (1) tillstånd där behandling och profylax är välfungerande och välbeprövade, men som obehandlat kan vara livshotande. Eftersom symtomen för venös trombossjukdom (VTE) ofta är diffusa och diagnostiken av VTE är tids- och pengaödande finns stor risk för feldiagnosticering och felprioritering. I Europa bedöms ca 12 % av alla dödsfall bero på lungemboli (1) och hälften av alla lungembolier som hittas vid obduktion är tidigare odiagnosticerade (2).

Diagnostik av VTE baseras på biomarkören D-dimer tillsammans med radiologiska undersökningar. D-dimer är en markör behäftad med ofrånkomliga fysiologiska nackdelar eftersom koncentrationen i plasma stiger vid all sorts blodkoagulation samt även vid ett flertal andra kliniska tillstånd. Många av dessa tillstånd är dessutom särskilt prevalenta hos VTE-patienter eftersom de är kopplade till ökad risk för att utveckla VTE. Några exempel med förhöjd VTE incidens där specificiteten är nedsatt är graviditet, cancer, intensivvård, kirurgi och trauma (3). Till följd av markörens dåliga positiva prediktiva värde hänvisas läkare istället till radiologiska undersökningar vid stark misstanke om VTE. Undersökningarna har ofta långa väntetider och såväl strålning som kontrastmedel medför patientskaderisk. Ökad specificitet hos biomarkören skulle avsevärt underlätta diagnosen av VTE.

Plasmakoncentrationen av D-dimer stiger tyvärr även med åldern i frisk population, vilket Haase et al (4) visat i en referensintervallstudie där så mycket som 50 % av friska över 70 år hade positiv D-dimer (> 0,5 mg/L FEU). Somliga avråder därför från att överhuvudtaget analysera D-dimer hos äldre, vilket i så fall medför en nödvändighet att utreda radiologiskt redan vid låg misstanke om venös trombos. Det har därför föreslagits att beslutsgränsen istället skulle åldersanpassas, vilket har visats kunna öka specificiteten med bibehållen sensitivitet (4-6). Olika modeller har utvärderats, dock inte i svensk population eller med samtidig jämförelse av de fyra D-dimermetoder som används på svenska laboratorier.

Målet med vårt projekt är att förbättra utredningen av VTE, genom att i en svensk population utvärdera det diagnostiska värdet av åldersberoende beslutsgränser för D-dimer vid akut venös trombos. Studiepopulationen består av 943 patienter som sökt medicinakuten på Karolinska Huddinge och där man beställt D-dimer på grund av misstänkt lungemboli eller DVT i ett ben. Vi förväntar oss kunna visa att åldersanpassade beslutsgränser för D-dimer kan minska andelen falskt positiva D-dimersvar för VTE och ge en bättre specificitet och positivt prediktivt värde för VTE utan att minska den diagnostiska sensitiviteten.

Vår preliminära analys visar god sensitivitet och förväntad specificitet bland patienterna under 50 år. I den äldre patientgruppen, där multisjukligheten ökar, försämras specificiteten avsevärt. Preliminäranalysen av åldersanpassade beslutsgränser med alla fyra D-dimermetoder motsvarar våra förväntningar och frågan diskuteras redan i Equalis expertgrupp för koagulation. Allt tyder på att åldersanpassade beslutsgränser för D-dimer kan förbättra dess prestation som biomarkör för VTE. Därigenom kommer vi att få en snabbare och billigare diagnostik av VTE med färre felprioriteringar på akuten, färre onödiga inläggningar och radiologiska undersökningar samt hälsovinster för en stor patientgrupp.

Maria Farm tilldelades Leo Pharmas forsknings- och utbildningsstipendium av SSTH på symposiet i Linköping 2016 för detta forskningsprojekt.

Referenser

1. Cohen AT. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007(2007: 98/4 (Oct) pp. 705-915):756-64.
2. Day ISCfWT. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J Thromb Haemost. 2014;12(10):1580-90.
3. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. Am J Med. 2003;114(4):276-82.
4. Haase C, Joergensen M, Ellervik C, Joergensen MK, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. Thromb Res. 2013;132(6):676-80.
5. Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ. 2010;340:c1475.
6. Raviv B, Israelit SH. Shifting up cutoff value of d-dimer in the evaluation of pulmonary embolism: a viable option? Possible risks and benefits. Emerg Med Int. 2012;2012:517375

Maria Farm
ST-läkare Klinisk Kemi,
Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm
Doktorand MMK Karolinska Institutet

Annons

Perifer kärlsjukdom med fokus på claudicatio intermittens – resultat av invasiv behandling

Dr Hans Lindgren disputerade 160422 vid Lunds Universitet med en avhandling betitlad enligt ovan inom området klinisk medicin med inriktning endovaskulär behandling. Fakultetsopponent var professor Lars Lönn från Köpenhamn. Här följer en sammanfattning av avhandlingen.

Bakgrund

Perifer kärlsjukdom

Ateroskleros är en degenerativ process i kärlväggen, med inlagring av bl.a. fetter, inflammatorisk reaktion och plaquebildning som leder till förträngning och eventuellt stopp i blodkärlen (1). Med perifer kärlsjukdom (PAD – peripheral arterial disease) avses ateroskleros i kärlterritorier utanför hjärta och hjärna. Det innebär att PAD förutom lesioner i aorta (och dess grenar), bäcken- och benartärer även omfattar lesioner i extrakraniella carotisartärer, övre extremitetens artärer, njur- och mesenterialartärer (2). Denna avhandling avser studier av PAD nedom stora kroppspulsåderns delning till benen.

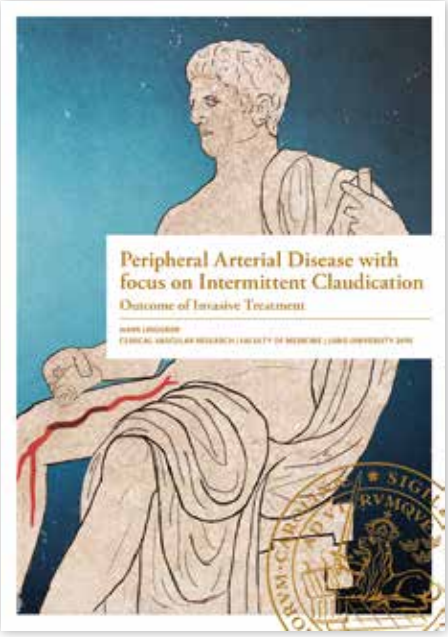
I klinisk praxis diagnostiseras PAD med kliniska symptom och fynd av ett ankelbrachialindex (ABI; kvoten mellan det högsta systoliska blodtrycket i ankeln och i armen) < 0,9. Normalt ligger ABI mellan 0,9 – 1,3 (3).

PAD är en vanlig sjukdom som drabbar cirka 200 miljoner människor världen över, med en prevalens på c:a 18 % i den svenska befolkningen (4).

Det är omdiskuterat ifall det finns skillnader i sjukdomsförekomst och behandlingsresultat mellan män och kvinnor (5-8).

Den lindrigaste symptomgivande formen av PAD är fönstertittarsjuka/Claudicatio Intermittens (IC – Intermittent Claudication) som ger upphov till obehag och smärta i vad- och/eller glutealregion vid gång som går över efter vila (Fontaine klassifikation IIa-IIb (9).

I allvarligare fall av PAD – kritisk ischemi (CLI – critical limb ischemia) är blodflödet så nedsatt att det ger upphov till vilovärk, sår och i värsta fall gangrän (Fontaine klassifikation III-IV (9).



Omslag till avhandlingen, illustrerad av Cecilia Lindgren.

Medicinsk behandling av PAD

För att förhindra framtida ischemiska episoder finns indikation för sekundär prevention med bästa medicinska behandling (BMT – best medical treatment) för alla patienter med PAD (även patienter med asymptomatisk PAD). Denna behandling består av trombocythämning, lipidreglering, antihypertensiv behandling med behandlingsmål enligt svenska riktlinjer; LDL-cholesterol 1,8 mmol/l, blodtryck 140/90 mmHg, och 140/85 mmHg hos patienter med diabetes mellitus (10) samt rökstopp och råd om fysisk aktivitet/gångträning.

Invasiv behandling av PAD

Obehandlad CLI innebär en risk för amputation på c:a 42 % inom ett år (11) vilket gör att det i de flesta fall inte svårt att fatta beslut om invasiv behandling.

Vid IC är risken för amputation mycket liten, och den invasiva behandlingen syftar i första hand till att förbättra patientens livskvalitet och gångförmåga. Det saknas stabilt vetenskapligt stöd för invasiv behandling av IC, behandlingen består enligt både svenska och internationella riktlinjer i första hand av BMT, gångträning och rökstopp (10, 12).

Trots dessa riktlinjer behandlas IC med både öppen bypass operation (då en ny förbindelse läggs som leder blodet förbi förträngningen) och endovaskulär behandling i stor omfattning. Endovaskulär behandling (då man via ett litet stick i ljumsken vidgar blodkärlet från insidan med en ballong och i många fall även placerar ett stent/kärlnät) (Figur 1) betraktas som mindre invasiv än öppen operation. Se avsnittet Utvecklingen av Angiografi och endovaskulär behandling nedan.

Livskvalitet

I många vetenskapliga studier av IC har gångsträcka och ABI använts som huvudutfallsmått (13) vid värdering av behand-

Figur 1. Självexpanderande stent. Bild från sektionen för Interventionell Radiologi, Helsingborgs lasarett.

lingsresultat. På senare år har patientens hälsorelaterade livskvalitets (HRQoL – health related quality of life) bedömts som det mest relevanta utfallsmåttet. I delarbete III och IV har de generiska HRQoL instrumenten Short Form 36 Health Survey (SF-36, som rankar HRQoL 0-100 från sämst till bäst i åtta domäner; (Physical Function [PF], Role Physical [RP], Bodily Pain [BP], General Health [GH], Vitality [VT], Social Function [SF], Role Emotional [RE] and Mental Health [MH]SF-36 och EuroQoL 5-dimensioner (EQ5D, som rankar HR-QoL tillstånd 0-1 från sämst till bäst), samt det sjukdomsspecifika instrumentet Walking Impairment Questionnaire (WIQ, som rankar 0-100 från sämst till bäst) använts som huvudutfallsmått.

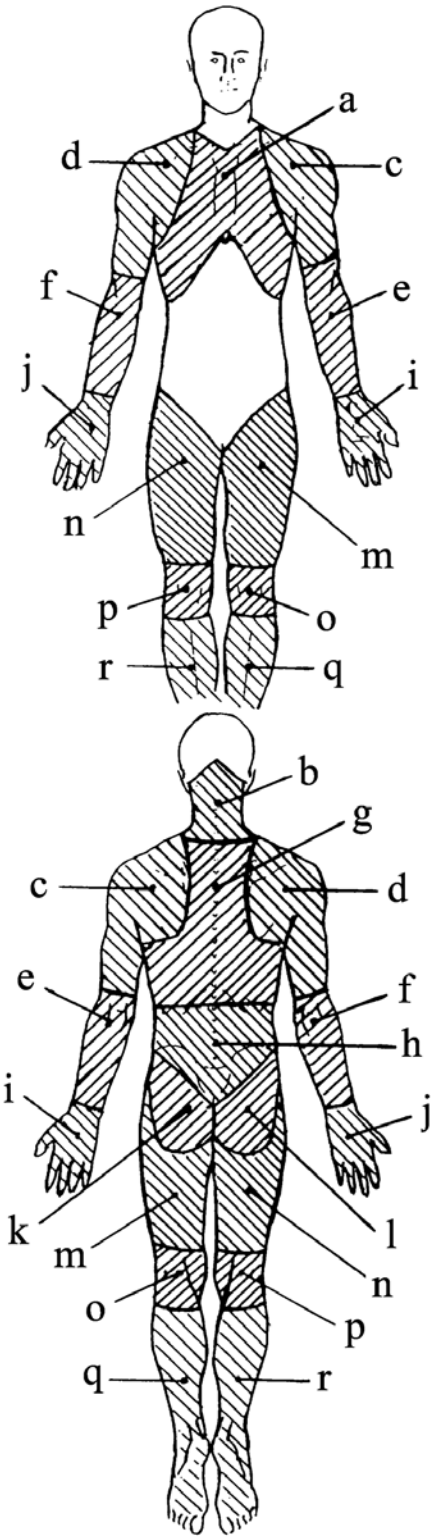
Smärta

Den förväntade förbättringen av HRQoL och gångsträcka kan ibland utebli vid behandling av PAD då andra sjukdomar, exv. hjärt- och lungsjukdom och sjukdomar i rörelseorganen också kan påverka både HR-QoL och gångförmåga.

Förekomst och eventuell påverkan av långvarig generell smärta (CWP – chronic widespread pain) undersöktes i delarbete III och IV. Baserat på en fråga om förekomst av långvarig smärta och en smärtfigur med 18 fördefinierade kroppsregioner (Figur 2) indelades patienterna i endera av grupperna NCP (no chronic pain), CRP (chronic regional pain) eller CWP. Personer med CWP var de som rapporterade smärta i två kontralaterala kroppskvadranter (höger eller vänster och ovan eller nedom midjan) samt det axiala skelettet i 3 månader eller mer. De som rapporterade smärta i 3 månader eller mer, men som inte fyller kriterierna för CWP klassades som CRP. De som inte rapporterar någon smärta alls eller smärta i mindre än 3 månader klassades som NCP.

Infrainguinal IC

Indikationen för invasiv behandling (med öppen operation eller endovaskulär behandling) av IC är speciellt omdiskuterad ifall kärlförträngningen sitter nedom ljumsken (infrainguinalt), eftersom riskerna vid sådan behandling är större och resultaten sämre än om förträngningarna sitter högre upp (14). Behandlingen av dessa lessioner, som i de flesta fall är endovaskulära (15), är vanliga både i Sverige (delarbete II) och internationellt trots att både svenska och internationella rekommendationer anger att de i de flesta fall inte bör behandlas in-



Figur 2. Smärtfigur använd i delarbete III-IV.

vasivt (12, 16). Lårbensartären (SFA – superficial femoral artery) är pga anatomiska skäl (med rörlighet i intilliggande leder och fixering i adduktorkalanen) speciellt besvärlig att behandla med endovaskulär metod. SFA deformeras (kompression/rotation) och förkortas c:a 13 % vid knäböjning (17) (Figur 3).

Utvecklingen av Angiografi och endovaskulär behandling

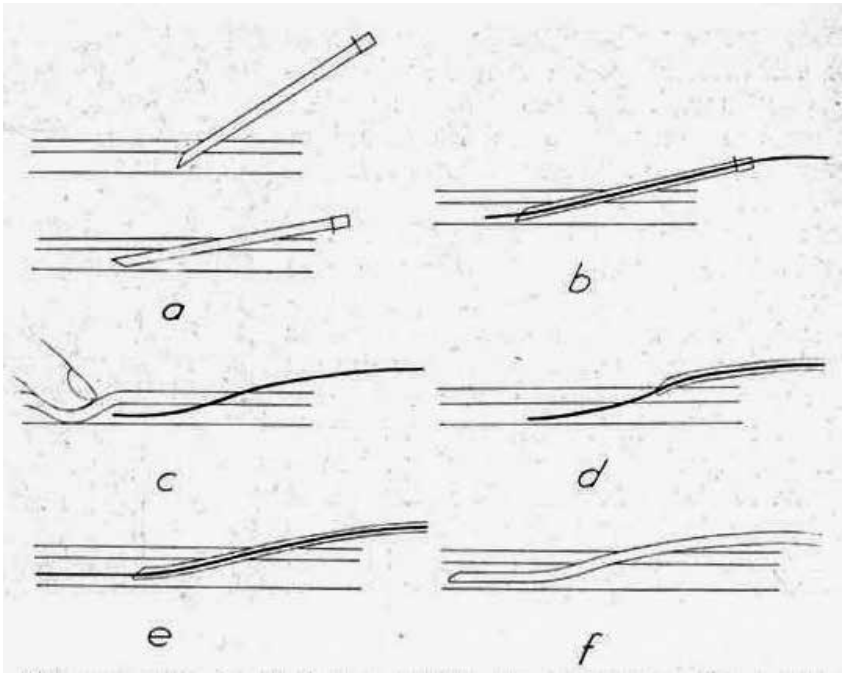
Angiografi är en undersökning av blodkärl med hjälp av röntgenstrålar och kontrastmedel. Man får gå tillbaks till Wilhelm Conrad Röntgens upptäckt den 8 november 1895 för att spåra utvecklingen av angiografi (18). Den första bilden som visar ett blodkärl gjordes redan några månader senare (i januari 1896) av Haschek och Lindenthal som injicerade kontrastmedel i blodkärlen i en amputerad hand (19). Den tidiga utvecklingen handlade till stor del om utvecklandet av kontrastmedel och byggde på djurförsök och kadaverundersökningar.

1920 talet var ett spännande årtionde för angiografins utveckling då den första visualiseringen av blodkärl i nedre extremiteten gjordes av Brooks 1924 (20).

1928 beskrev Edgar Moniz tekniken för cerebral angiografi och dess applikation för diagnostiken av cerebrala lesioner (21). Den första angoicardiografimetoden beskrev 1937 av Ameuille (22) och på 1930-talet beskrevs sedan röntgenkontrastfynden vid ett flertal kongenitala hjärtfel av Castallenos, Pereiras och Garcia (23).

Undersökning och visualisering av abdominalaorta skedde ursprungligen via translumbal punktion, beskriven av Reynaldo Cid dos Santos 1929 (24). Han experimenterade med lumbala ganglieblockader när han av misstag råkade punktera aorta vid flera tillfällen. Han observerade då att patienterna tolererade detta misstag väl och genomförde därför avsiktlig punktion av lumbalaorta med syfte att använda punktionsvägen för läkemedelsadministration. Initialt fick den diagnostiska lumbala aortografin ingen stor utbredning bl.a. pga. brist på bra kontrastmedel samt rykte om komplikationer. Den viktigaste anledningen till bristande entusiasm för den lumbala angiografin berodde dock på att det inte fanns några kirurgiska metoder att behandla de kärlsjukdomar man kunde diagnostisera. Detta gjorde att man på 1940-talet betraktade aortografi som en spännande kuriositet. Inte ens Leriche som rapporterade om syndromet (ocklusion av aorta/bäckenartärer, och den kliniska triaden; impotens, gluteal- eller vadclaudicatio samt avsaknad av femoralpuls) som är namngivet efter honom (25) verkade för ett ökat användande av angiografier. Det dröjde ända till 1947 då dos Santos egen son (João Cid) rapporterade om den första framgångsrika trombendartärektomin (26) som den translumbala arteriografin fick riktig upprättelse och

Figur 3. Rörelsemönster i SFA. Illustration av Cecilia Lindgren.



Figur 4. Seldingertekniken. a=punktion med nål, b=in med ledare, c= avlägsna nål, d=kateter över ledare, e=kateter längre in, till position för kontrastinjektion, f=ledare ut, kateter klar för kontrastinjektion.
Publiserad med tillstånd från SAGE publications Ldt.

terapeutiskt värde. Aortografi och perifer angiografi visade sig därefter vara nödvändiga för att leda kirurger rätt vid operationer i många fall (27). Angiografi utfördes ända in på 1950-talet med translumbal aortapunktion eller direktpunktion av a femoralis communis med kontrastinjektion direkt på nålen. Det fanns redan då ett behov att använda katetrar för att få bättre och mer selektiva kontrastinjektioner och Farinas introducerade angiografi av bukaorta med kateterinläggning via friläggning av a femoralis communis (28). I början var katetrarna av dålig kvalitet, och tålde bara så låga flöden att man var tvungen att sänka blodtrycket på patienterna genom narkos för att kontrasten inte skulle spädas ut för mycket.

När den svenske radiologen **Sven-Ivar Seldinger** en dag i april 1952 stod med en punktionsnål, en angiografisk ledare och en kateter i handen drabbades han av vad han själv har beskrivit som ”a severe attack of common sense”. Han insåg plötsligt hur dessa tre redskap skulle kunna användas tillsammans. Först artärpunktion med nålen, sedan ledare in i nålen. Därefter tas nålen tas bort och en kateter förs på ledaren. Ledaren kan sedan tas bort och katetern riktas selektivt (Figur 4). Metoden publicerades i Acta Radiologica 1953 (29) och innebar att man kunde utföra angiografier säkrare och mer selektivt än tidigare. Metoden spreds snabbt och över hela världen och var en av faktorerna till att Sverige blev ett föregångsland vad gäller angiografisk utveckling. Seldingermetoden lade grunden till utvecklingen av endovaskulär behandling samt annan interventionell radiologisk behandling som kräver kateteraccess till kroppens organ (abscess dränage, Perkutan Transhepatisk Cholangiografi (PTC), inläggning av Centrala Venkatetrar (CVK) osv. Sven-Ivar Seldinger som gick bort 1998 är en av världens vetenskapligt mest citerade läkare.

Parallellt med angiografins utveckling började man behandla sjukdomar med hjälp av angiografisk teknik. Förträngningar i blodkärlen behandlades med ballongvidgning (PTA-percutaneous transluminar angioplasty). Men då PTA ledde ibland ledde till suboptimala resultat (kvarvarande signifikant stenos eller flödeshindrande dissektion) startade utvecklingen av stentbehandling. Redan 1969 publicerade Dotter en experimentell studie på a poplitea på kaniner med icke expanderande rostfria coils (30). Experimentella studier på 1980-talet behandlade problemen med bioinkompa- ➤

Från vä; Handledare Peter Qvarfordt och Anders Gottsäter, nybliven med.dr Hans Lindgren och handledare Stefan Bergman.

tibilitet, mekanisk instabilitet, okontrollerbar stentexpansion, stentmigration och akut trombos (31). Många av dessa tidiga problem har med dagens moderna stentar eliminerats. De kvarstående dominerande problemen vid stentbehandling är intimahyperplasi och restenos/ocklusion. Det finns huvudsakligen två olika stentdesigner; ballongexpanderande och självexpanderande stentar (Figur 1). De första publicerade studierna av stentbehandling på människa kom 1987, då Sigwart och medarbetare (32) beskrev behandling med självexpanderade stentar, den följdes kort därefter av Palmaz (33) och Strecker (34) som beskrev behandling med ballongexpanderande stentar. Båda studierna rapporterade goda resultat. Vid utvecklingen av nya stentar har man strävat efter lägre profil, optimerad relation mellan flexibilitet och radiell styrka och smalare levereringssystem.

Indikationen för stentning har genom åren utvecklats från ett ”bailout” redskap efter suboptimal PTA till att i flera kärlterritorier nu vara förstahands metod; vid exempelvis lesioner i a iliaca communis och externa (35) samt vid osteala stenoser i njurartärer, stenoser i a carotis interna samt hjärtats kranskärl (36).

Med moderna endovaskulära metoder har behandlingsmöjligheterna ökat markant. Indikationer för endovaskulär PAD behandling har gradvis förändrats, vilket bl.a. märks tydligt i de förändrade rekommendationerna mellan 2000 och 2007 års TASC publikationer (12, 37).

Avhandlingens målsättning

Målsättningen med det här avhandlingsprojektet har varit att utvärdera resultat av invasiv behandling (öppen operation eller endovaskulär behandling) av PAD (nedom stora kroppspulsåderns delning), speciellt avseende;

- Effekten av invasiv behandling av PAD i SFA, med speciell hänsyn till eventuella könsskillnader.
- Förekomst och resultat av invasiv behandling av infrainguinal IC i Sverige.
- Samtidig förekomst av CWP och dess påverkan HRQoL hos patienter med PAD före och efter invasiv behandling.
- Effekten på HRQoL av stentbehandling av förträngning i SFA vid IC, och eventuell påverkan på behandlingseffekten av samtidig CWP.

Delarbete 1

För att utvärdera resultaten av stentbehandling av PAD i SFA utvärderades i en retrospektiv studie vid Helsingborg lasarett resultaten hos 112 patienter med CLI och IC med lesion i SFA avseende förbättring i ABI, reintervention, komplikation, amputation och överlevnad 12 månader postoperativt.

Den kliniska indikationen för behandling var CLI i 84 (75 %) fall och IC i 28 (25 %) fall. Kvinnor hade signifikant oftare CLI (87 % vs. 58 %; P=0.001), vilket bla märktes med en signifikant skillnad i vävnadsförlust/sår, 49 (73 %) kvinnor och 18 (42 %) män (P=0.001), och medel (SD) ABI 0.33 (0.25) hos kvinnor och 0.48 (0.25) hos män (P=0.004) innan behandling.

Efter 12 månader hade 27 patienter med CLI avlidit, 19 (28 %) kvinnor och 8 (18 %) män (P=0,20). Inga dödsfall bland patienter med IC. Ingen död var relaterad till behandlingskomplikation. Sexton patienter, 14 (22 %) kvinnor och 2 (4 %) män (P=0,001), med CLI blev amputerade. Amputationsrisken påverkades inte av tekniska parametrar (lesionslängd, ocklusion vs stenos, stentlängd, antal öppna blodkärl på underbenet) vid multivariat analys. Medel ABI (SD) förbättrades hos båda könen, från 0,40 (0.26) vid baslinjen till 0,86 (0,22) efter 12 månader (P<0,001). Limb salvage efter 12 månader var 82 %. Amputationsfri överlevnad vid 12 månader var 67 %, signifikant bättre hos män (80 %) än hos kvinnor (58 %).

Efter kontroll för ålder, diabetes mellitus och rökning var kvinnligt kön en oberoende riskfaktor för amputation (OR 9.0; 95 % CI 1.1-76.5; P=0.045), men inte för död (OR 2.1; 95 % CI 0.7-6.2; P=0.18).

Delarbete II

För att utreda förekomst och resultat av invasiv behandling av infrainguinal IC utvärderades alla 775 patienter, av Sveriges c:a 10 miljoner invånare, som under ett år enligt det svenska kärlregistret Swedvasc genomgått sådan behandling, motsvarande en behandlingsincidens på 8.9/100 000 invånare/år (Figur 5). Resultaten utvärderades i de 3 behandlingsgrupperna; öppen kirurgi, endovaskulär behandling och hybridbehandling (som innebär både öppen kirurgi och endovaskulär behandling vid samma behandlingstillfälle). Det kliniska utfallet bedömdes i en kompositvariabel bestående av patientrapporterad funktion i benet (oförändrad, förbättrad, försämrad), ifall amputation hade utförts eller ifall patienten avlidit. Öppetstående kärlbehandling räknades också som förbättring.

Ett år efter behandlingen sågs förbättring hos 567 (73.2 %) patienterna, 225 (77.6 %) i öppen kirurgi gruppen, 320 (71.6 %) i endovaskulär behandlings gruppen, och 22 (57.9 %) i hybrid behandlings gruppen (P=0.046). Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan öppen kirurgi och endovaskulär behandlings grupperna, som tillsammans utgjorde 737/775 patienterna, men hybrid behandling gav signifikant sämre resultat. Femtiosju (7.3 %) patienter rapporterade oförändrad benfunktion, och 32 (4.1 %) patienter rapporterade försämring.

Under ett år genomgick 10 patienter 11 amputationer (1.4 %); 5 (1.7 %) i öppen kirurgi gruppen, 3 (0.6 %) i endovaskulär behandlings gruppen, och två patienter (7.5 %) i hybrid behandlings gruppen (en patient genomgick bilateral amputation (P=0.07). Tjugotvå patienter dog; 10 (3.4 %) i öppen kirurgi gruppen, 12 (2.7 %) i endovaskulär behandlings gruppen, ingen i hybrid behandlings gruppen (P=0.465).

Vare sig typ av sjukhus (universitetssjukhus eller centrallasarett), eller patient karaktäristika (ålder, kön, hypertension, diabetes mellitus, njurfunktionsnedsättning, hjärtrisk, cerebrovaskulär risk, rökning, eller distal landingszon) påverkade utfallet efter ett år vid multipel regressionsanalys.

Delarbete III

För att undersöka förekomst av samtidig CWP och dess påverkan på HRQoL studerades 240 patienter som lades in i Malmö och Helsingborg för invasiv behandling (med öppen operation eller endovaskulär behandling) av PAD i en prospektiv studie. Patienterna undersöktes avseende HRQoL med SF-36, EQ5D, WIQ, och smärtdistribution med ett frågeformulär avseende muskuloskeletal smärta före och 12 månader efter behandling. HRQoL jämfördes mellan patienter med NCP, CRP, och CWP. SF-36 domänerna PF, VT, och MH, som representerar viktiga aspekter av HRQoL (fysisk funktion, vitalitet, och mental hälsa) var huvudutfallsmått.

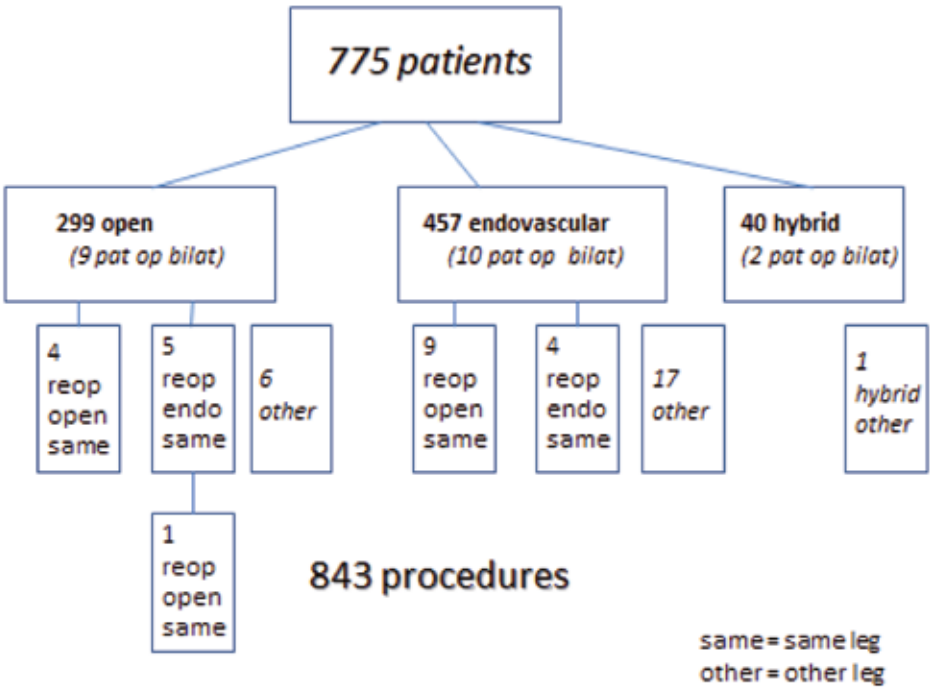
Av de 240 patienterna med symptomatisk PAD (IC 77 % och CLI 23 %) var baslinje prevalensen 10 % för NCP, 61 % för CRP och 29 % för CWP (att jämföra med c:a 11 % CWP i befolkningen), utan signifikant skillnad (P=0.153) mellan patienter med IC eller CLI. CWP förekom alltså c:a dubbelt så ofta hos dessa patienter som i befolkningen i övrigt. CWP var signifikant vanligare bland kvinnor (36 %) än män (24 %; P=0.035), medan det inte fanns någon könskillnad för CRP (56 % vs 64 %; P=0.244). Vid baslinjen rapporterade patienter med CWP lägre HRQoL värden än de med NCP (Figur 6).

Invasiv behandling av PAD ledde till signifikant förbättring av HRQoL efter tolv månader för alla patienter oavsett smärtgruppstillhörighet vid baslinjen, men patienter med CWP vid baslinjen rapporterade signifikant lägre värden i alla utfallsmått (utom SF-36 domän PF) än patienter med NCP vid baslinjen (Figur 6). Alltså ”förbättring men till en lägre nivå”

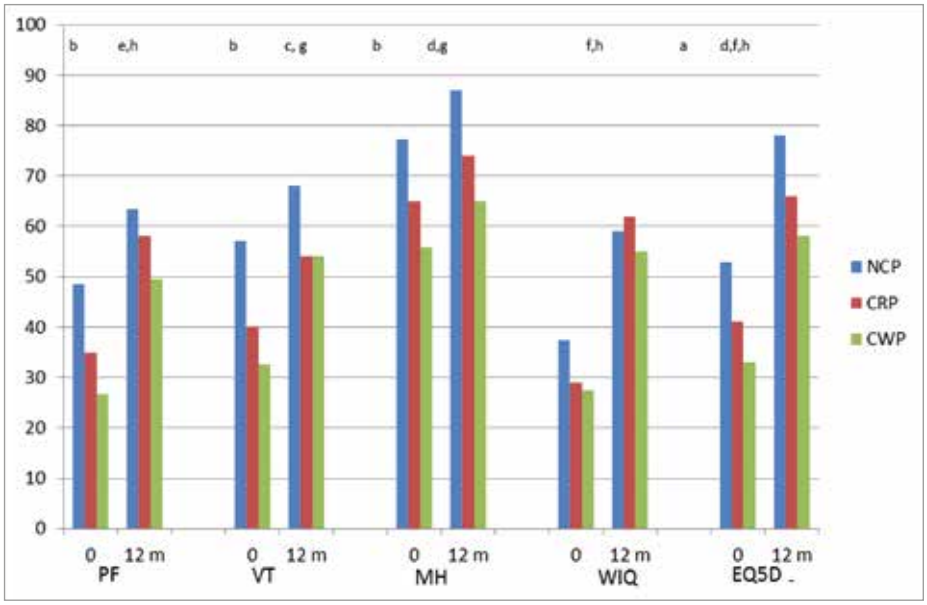
Delarbete IV

För att studera påverkan av stentbehandling hos patienter med stabil (> 6 mån) IC (Fontaine IIb) med gångsträcka < 500 m, till följd av stenos/ocklusion i SFA utfördes denna prospektivt randomiserade studie med inklusion av patienter från 7 svenska sjukhus (Eskilstuna, Helsingborg, Kalmar, Kristianstad, Malmö, Örebro och Växjö) där 100 patienter randomiserades (1:1) mellan stent och konservativ behandling.

Patienterna i båda grupperna erhöll BMT, inkluderande trombocythämning, lipid reglering och antihypertensiv behandling med behandlingsmål i enlighet med svenska riktlinjer, i tillägg till instruktioner om regelbunden motion och stegmätare med protokoll. Rökare uppmandades aktivt att sluta röka, vid behov med hjälp ➤



Figur 5. Flödesdiagram över 843 behandlingar på alla 775 svenska patienter som 2009 behandlades invasivt p.g.a. infrainguinal IC.



Figur 6. Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) före och 12 månader efter behandling hos patientermed olika smärtgrupper vid baslinjen. Medelvärden.

NCP= no chronic pain, CRP= chronic regional pain, CWP=chronic widespread pain, PF = SF-36 domän fysisk funktion, VT = SF-36 domän vitalitet, MH = SF-36 domain mental hälsa. EQ5D=EuroQoL 5-dimensioner. SN= Svensk norm för åldrarna 70-74 år, WIQ = Walking Impairment Questionnaire. SF-36 och WIQ 0-100, EQ5D 0-1, visas som % av 1.

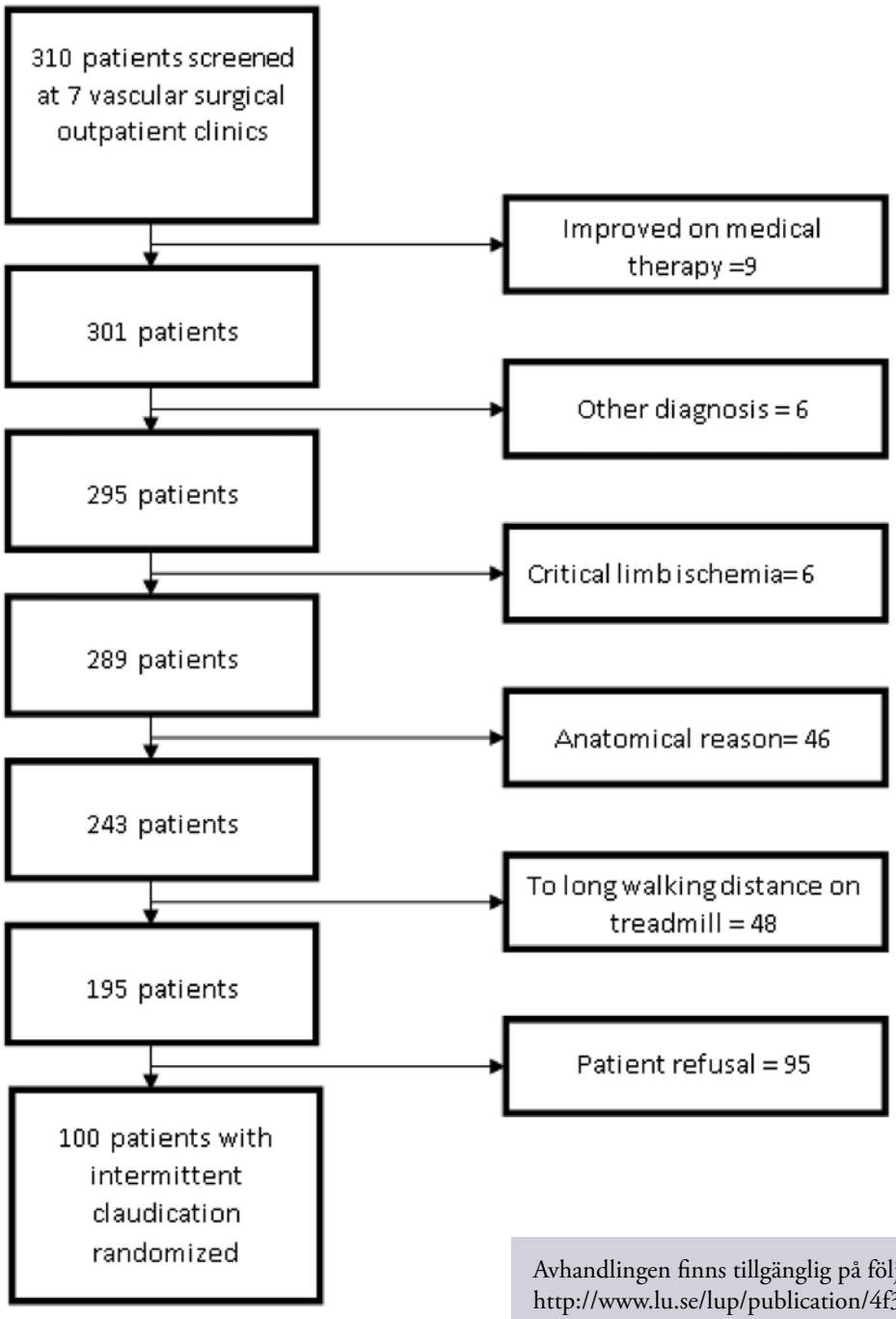
a=p<0.05, b=p=<0.001 för skillnader mellan patienter med NCP och CWP vid baselinje.

c=p<0.05, d=p<0.01 för skillnader mellan patienter med NCP och CWP 12 månader efter behandling.

e=p<0.05, f=p<0.01 för skillnader mellan baselinje och 12 månader efter behandling hos patienter med NCP.

g=p<0.01, h=p=<0.001 för skillnader mellan baselinje och 12 månader efter behandling hos patienter med CWP.

från rökstoppsenhet. Patienter som randomiserades till stentbehandling behandlades med modern nitinol stent för SFA. Alla patienter bedömdes på kärlmottagning vid baslinje och 6 månader efter inklusion. Vid detta besök insamlades primära (SF-36, EQ5D, WIQ) och sekundära (ABI, gångsträcka och CWP) utfallsmått. Vid baslinjen var båda grupperna väl matchade beträffande alla bakgrundsvariabler, och utan signifikant skillnad i primära utfallsmått vid baslinjen. Patientscreening visas i figur 7 och patienternas väg genom studien i figur 8. Stentbehandling förbättrade HR-QoL, ABI och gångsträcka medan endast mindre och mindre relevanta förändringar i dessa parametrar sågs hos de patienter som inte stentbehandlades (Tabell 1). Vid subanalys av samtidig förekomst av CWP förbättrade stentbehandlingen bara ABI och gångsträcka men inte hälsorelaterad livskvalitet (Tabell 2).



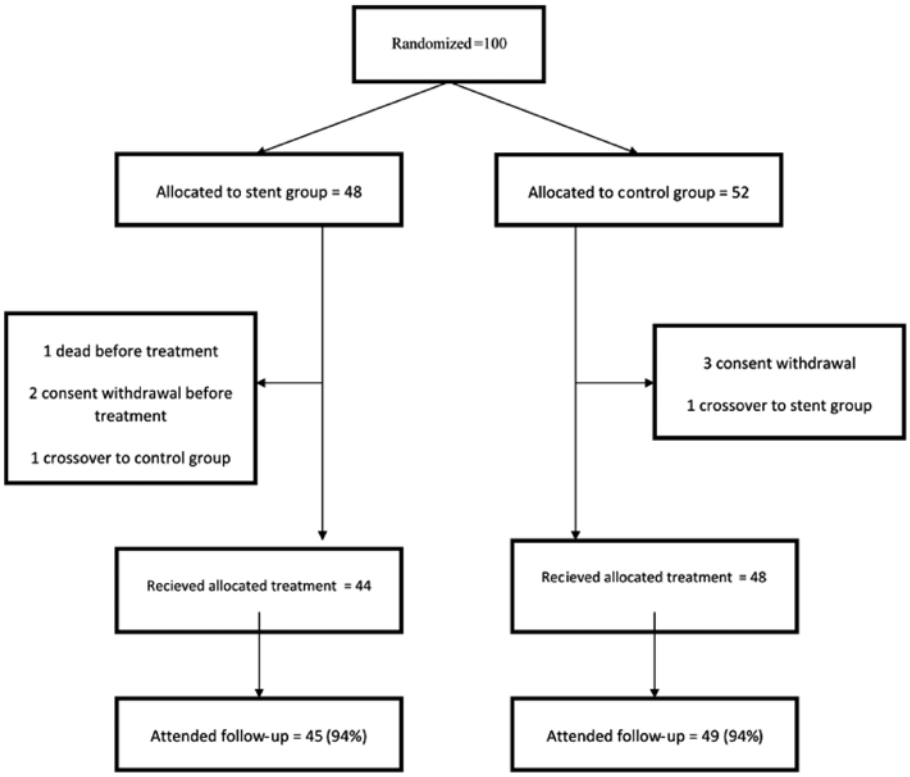
Figur 7. Screening av inkluderbara patienter i delarbete IV.

Slutsatser

Sammanfattningsvis visade detta avhandlingsprojekt att stentning av SFA kunde ge goda resultat, men att kvinnor i delarbete I hade en ökad risk för amputation pga. mer uttalad CLI innan behandling. Sämre resultat vid behandling av kvinnor med PAD kunde dock inte ses i följande delarbeten. Behandling av infrainguinal IC var relativt vanlig i Sverige och c:a 3 av 4 patienter förbättrades av behandlingen. Patienter med PAD hade samtidigt CWP ungefär dubbelt så ofta som befolkningen i övrigt och behandling av PAD kunde förbättra HRQoL även i denna grupp, men mindre än hos dem som inte samtidigt hade CWP. Stentbehandling av patienter med IC på grund av förträning i SFA ledde till förbättrad HRQoL i en randomiserad undersökning. Vid samtidig förekomst av CWP förbättrades ABI och gångsträcka men inte HRQoL (med reservation för power problem vid sådan subanalys). Fortsatt konservativ behandling av dessa patienter ledde inte till förbättring av något utfallsmått alls.

Hans Lindgren
Medicine doktor i endovaskulär behandling
Överläkare och sektionsansvarig läkare
Interventionell radiologi/endovaskulär behandling
Helsingborgs lasarett
251 87 Helsingborg

Avhandlingen finns tillgänglig på följande adress;
http://www.lu.se/lup/publication/4f360ca5-19df-40a3-8eb8-70f1507849e6



Figur 8. Flödesdiagram för patienter med IC beroende på lesion i SFA, inkluderade i delarbete IV.

Tabell 1. Förändring mellan baselinje och sex månader i primära och seundära utallsmått för patienter med IC behandlade med primär SFA stenting (stent, n=45) eller BMT controll, n=49) uppdelat på förekomst av CWP vid baselinje.

	Stent group	Control group		Stent	group		Control	group	
	Mean difference of improvement	(95%CI)	P	Mean change	(95%CI)	P	Mean change	(95%CI)	P
PF	12.8	3.9-21.6	0.005	13.9	6.3-21.6	0.001	1.2	-3.4-6.0	0.473
RP	13.1	-3.6-30.0	0.123	9.2	-1.8-20.5	0.099	-3.9	-17.0-8.7	0.574
BP	9.9	-0.4-20.2	0.059	11.8	2.6-21.0	0.013	1.9	-2.9-6.8	0.144
GH	8.1	1.5-14.8	0.018	4.9	-0.5-10.4	0.076	-3.2	-7.3-1.0	0.118
VT	9.5	-0.3-19.2	0.056	9.6	1.90-17.4	0.016	0.2	-6.1-6.5	0.981
SF	8.0	-2.3-18.3	0.126	9.0	1.4-16.7	0.022	1.1	-6.0-8.1	0.763
RE	20.2	0.8-39.7	0.041	14.9	-0.9-30.7	0.065	-5.4	-17.2-6.4	0.193
MH	7.0	-0.7-14.7	0.075	5.6	-1.0-12.2	0.095	-1.4	-5.9-3.2	0.512
EQ5D	0.04	-0.1-0.2	0.544	0.11	-0.1-0.23	0.062	0.07	-0.02-0.15	0.141
WIQ	11.3	0.2-22.3	0.046	16.8	7.3-26-3	0.001	5.5	-0.3-11.4	0.090
ABI	0.19	0.1-0.3	<0.001	0.25	0.2-0.3	<0.001	0.06	0.01-0.09	0.008
WD	354	222-484	<0.001	420	305-535	<0.001	67	0.6-132.8	0.048

Short Form 36 Health Survey (SF-36, som rankar HRQoL 0-100 från sämst till bäst i åtta domäner; (Physical Function [PF], Role Physical [RP], Bodily Pain [BP], General Health [GH], Vitality [VT], Social Function [SF], Role Emotional [RE] and Mental Health [MH]), EuroQoL 5-dimensioner (EQ5D, som rankar HRQoL tillstånd 0-1 från sämst till bäst), och Walking Impairment Questionnaire (WIQ, som rankar 0-100 från sämst till bäst). ➤

Tabell 2. Förändring mellan baselinje och sex månader i primära och seundära utallsmått för patienter med IC behandlade med primär SFA stenting (stent, n=45) eller BMT controll, n=49) uppdelat på förekomst av CWP vid baselinje.

	Stent Group No CWP			Stent Group CWP			Control Group No CWP			Control Group CWP		
	Mean change	(95%CI)	P	Mean change	(95%CI)	P	Mean change	(95%CI)	P	Mean change	(95%CI)	P
PF	19.1	7.2-30.9	0.003	8.6	-1.5-18.8	0.090	1.8	-3.4-7.1	0.483	-0.6	-12.2-10.9	0.901
RP	5.3	-11.5-22.1	0.520	13.1	-2.6-28.9	0.096	-0.7	-17.0-15.4	0.925	-13.6	-31.0-3.7	0.111
BP	19.3	7.6-30.9	0.003	4.0	-10.7-18.7	0.573	1.7	-4.3-7.1	0.574	2.6	-6.2-11.6	0.524
GH	5.6	-2.4-13.5	0.157	4.3	-4.2-12.7	0.301	-3.7	-8.1-0.6	0.089	-1.4	-13.5-10.7	0.807
VT	12.0	-0.1-24.1	0.052	7.2	-3.5-17.8	0.173	-0.3	-7.6-6.9	0.926	1.7	-13.3-16.6	0.811
SF	10.1	-1.5-21.7	0.084	7.9	-3.1-18.9	0.150	0.7	-7.4-8.8	0.859	2.1	-14.8-18.9	0.791
RE	12.2	-6.4-40.0	0.185	17.6	-10.3-45.5	0.201	-6.2	-22.0-9.4	0.423	-3.0	-15.1-9.0	0.588
MH	7.6	-2.5-17.7	0.133	3.5	-5.9-12.9	0.442	-3.6	-8.3-1.0	0.120	5.3	-6.7-17.5	0.352
EQ5D	0.17	-0.1-0.4	0.078	0.05	-0.1-0.2	0.485	0.11	0.1-0.2	0.010	-0.09	-0.4-0.2	0.505
WIQ	21.1	9.4-32.8	0.001	11.4	-5.2-28.3	0.172	7.2	1.5-12.8	0.014	1.2	-15.9-18.3	0.880
ABI	0.32	0.2-0.4	<0.001	0.22	0.1-0.3	<0.001	0.06	0.01-0.11	0.017	0.04	-0.03-0.11	0.264
WD	463	293-633	<0.001	332	164-500	<0.001	113	29-197	0.010	-51	-126-23	0.161

Short Form 36 Health Survey (SF-36, som rankar HRQoL 0-100 från sämst till bäst i åtta domäner; (Physical Function [PF], Role Physical [RP], Bodily Pain [BP], General Health [GH], Vitality [VT], Social Function [SF], Role Emotional [RE] and Mental Health [MH]), EuroQoL 5-dimensioner (EQ5D, som rankar HRQoL tillstånd 0-1 från sämst till bäst), och Walking Impairment Questionnaire (WIQ, som rankar 0-100 från sämst till bäst).

Referenser

1. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis. 2002;1:1-6.
2. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet. 2001;358(9289):1257-64.
3. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2006;44(3):531-6.
4. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007;45(6):1185-91.
5. Sigvant B, Lundin F, Nilsson B, Bergqvist D, Wahlberg E. Differences in presentation of symptoms between women and men with intermittent claudication. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11(39):1471-2261.
6. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circulation. 2004;110(6):738-43.
7. Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. Vasc Endovascular Surg. 2004;38(6):547-56.
8. Caes F, Cham B, Van den Brande P, Welch W. Small artery syndrome in women. Surg Gynecol Obstet. 1985;161(2):165-70.
9. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. Helv Chir Acta. 1954;21(5-6):499-533.
10. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;24(5).
11. Biancari F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. J Cardiovasc Surg. 2013;54(6):663-9.
12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. Int Angiol. 2007;26(2):81-157.
13. Lundgren F, Dahllof AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication--surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. Ann Surg. 1989;209(3):346-55.
14. Sachwani GR, Hans SS, Khoury MD, King TF, Mitsuya M, Rizk YS, et al. Results of iliac stenting and aortofemoral grafting for iliac artery occlusions. J Vasc Surg. 2013;57(4):1030-7.
15. Swedvasc. Årsrapport 2010. 2009; Available from: www.karlkirurgi.com/files/Swedvasc2009.pdf.
16. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Benartärsjukdom – diagnostik och behandling [Peripheral arterial disease – diagnostics and treatment. Swedish]. 2007;Report 187.
17. Cheng CP, Wilson NM, Hallett RL, Herfkens RJ, Taylor CA. In vivo MR angiographic quantification of axial and twisting deformations of the superficial femoral artery resulting from maximum hip and knee flexion. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(6):979-87.
18. C RW. Uber eine neue art von Strahlen. 1895.
19. Haschek E LO. A contribution to the practical use of the photography according to Roentgen. Wien klin. 1896(9):63-4.
20. B B. Intra-arterial injection of sodium iodide. J Am Med Assoc. 1924;82:1016-9.
21. E M. L´enchephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. Rev Neurol. 1927;2:72-90.
22. P A. Contribution á L´artériographie pulmonaire sur le vivant. Arch, d'elec- tric med. 1937;45:130-42.
23. Castellanos A PR, Garcia A. L´angiocardiographia radio-opaca. Arch Soc Estud Clin 1937;Habana(31):523.
24. dos Santos R LA, Caldas J. Lárteriographic des mebres, de l´aorta et de ses branches abdominales. Bull Mem Soc Natl Chir. 1929;78:587-88.
25. R L. Des obliterations arterielles hautes (obliteration de la termintation de l´aorte) comme cause des insuffiances circulatoires des membres inferieurs. Bull Mem Soc Chir (Paris) 1923;49:1404.
26. dos Santos J. Sur la desobstruction des thrombose arterielles anciennes. Mem Acad Chir. 1947;73:409-11.
27. Abrams. Angiography. 1961;1.
28. P F. A new technique for hte arteriographic examination of the abdominal aorta and its branches. Amer J Roentgen. 1941;46(641).
29. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. Acta radiol. 1953;39(5):368-76.
30. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. Invest Radiol. 1969;4(5):329-32.
31. Vogt P, Sigwart U, Urban P, Kaufmann U, Goy JJ, Stauffer JC, et al. [Immediate and late complications secondary to the implantation of a coronary endoprosthesis]. Schweiz Med Wochenschr. 1989;119(43):1521-4.
32. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med. 1987;316(12):701-6.
33. Palmaz JC, Richter GM, Noldge G, Kauffmann GW, Wenz W. [Intraluminal Palmaz stent implantation. The first clinical case report on a balloon-expanded vascular prosthesis]. Radiologe. 1987;27(12):560-3.
34. Strecker EP, Berg G, Weber H, Bohl M, Dietrich B. [Experimental research with a new percutaneously insertable and expandable vascular prosthesis]. Rofo. 1987;147(6):669-72.
35. AbuRahma AF, Hayes JD, Flaherty SK, Peery W. Primary iliac stenting versus transluminal angioplasty with selective stenting. J Vasc Surg. 2007;46(5):965-70.
36. Smilowitz NR, Feit F. The History of Primary Angioplasty and Stenting for Acute Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2016;18(1):015-0681.
37. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section D: chronic critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000;19(243):S144-243.

medicin instruktioner.se

Nu även som APP

Laddas ner gratis på App Store eller Google Play

Medicininstruktioner Sverige AB · 031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

Yoga som behandling av hypertoni i primärvård

Moa Wolff är specialist i allmänmedicin som till vardags arbetar som distriktsläkare vid vårdcentralen i Löddeköpinge. Den 3 juni 2016 disputerade hon i ämnet klinisk medicin med inriktning allmänmedicin vid medicinska fakulteten, Lunds universitet, på en avhandling med titeln ”Yoga as a treatment for hypertension in primary health care. A quantitative and qualitative analysis conducted in Sweden”. Huvudhandledare har varit Patrik Midlöv vid Lunds universitet. Fakultetsopponent var professor Hans Ibsen från Köpenhamn. Här sammanfattar hon själv sin avhandling.

Bakgrund

Blodtryckskontroll och förhöjt blodtryck är de vanligaste besöksorsakerna i den svenska primärvården.[1] Världshälsoorganisationen (WHO) har pekat ut hypertoni som den enskilt viktigaste riskfaktorn för hjärtkärlsjukdom och död.[2] Trots den arsenal av olika behandlingsmöjligheter som står till buds, där livsstilsråd är grundstenen, är det bara kring 50 % av de kända hypertonifallen som når sitt målblodtryck (<140/90 mm Hg).[3] En anledning till detta kan vara hypertonins asymtomatiska natur. Det är en grannlaga uppgift för läkaren att övertyga sin asymtomatiska blodtryckspatient att minska på några av livets njutningsämnen (såsom god mat, sötsaker, salt och alkohol), öka sin fysiska aktivitet och påbörja medicinering för att minska risken för en *eventuell* hjärtkärlsjukdom i en *avlägsen* framtid.

Yoga som behandling bygger på flertusenåriga traditioner med ursprung i indisk filosofi. I västvärlden har yogans popularitet som alternativ/komplementär behandling vid olika sjukdoms- och smärttillstånd ökat betydligt de senaste årtiondena. Enligt en nationell hälsoundersökning i USA från 2012 uppgav fyra av fem yogautövare att de använder sig av yoga för att öka sitt välbefinnande eller för att förebygga sjukdom.[4] Flera studier har visat att yoga kan sänka blodtrycket, men ofta har studierna kritiserats för att vara för små och för att inte hålla tillräckligt hög vetenskaplig kvalitet.[5]

Den yogaform som utvärderats i den aktuella avhandlingen är MediYoga, en yogaform med rötter i kundaliniyoga, som utvecklats sedan 1990-talet vid Institutet för MediYoga (IMY) i Stockholm.[6] MediYoga är relativt lätt att utföra och kan anpassas till patienter med nedsatt rörlighet/styrka.

Avhandlingens syfte

Avhandlingens övergripande syfte var att undersöka om yoga kan fungera som ett behandlingsalternativ/tillägg i svensk primärvård för patienter med högt blodtryck.

Metoder

Mellan 2011-2014 studerades effekterna av yoga på sammanlagt 275 hypertonipatienter från tre vårdcentraler i södra Skåne.

Artikel I

Våren 2011 rekryterades 83 hypertonipatienter från Svedala vårdcentral i Skåne till en studie där effekten av två olika typer av yoga på blodtryck och livskvalitet undersöktes. Deltagarna delades in i tre grupper: *yogaklassgruppen,* (där deltagarna träffades för yogaundervisning av instruktör en timme per vecka, och dessutom förutsattes öva hemma på egen hand 30 minuter dagligen), *hemyogagruppen* (där deltagarna fick en kort introduktion av läkare till ett 15 minuters yogaprogram som de uppmanades utföra 15 minuter en gång dagligen) (figur 1) och *kontrollgruppen* (som fick leva vidare som tidigare och uppmanades att inte påbörja någon yogaträning under studiens gång).

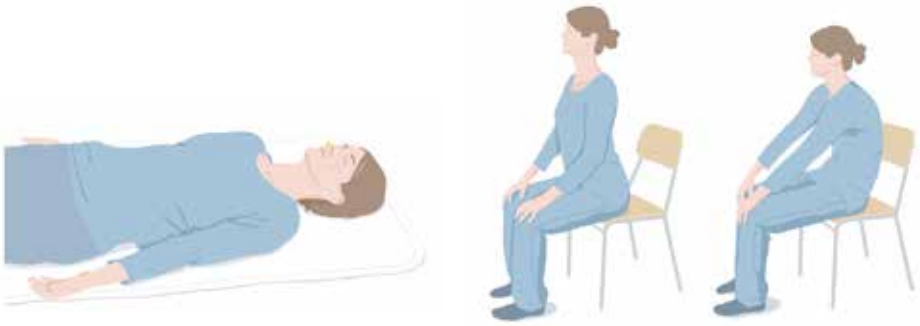
Före och efter interventionen mättes blodtryck, längd, vikt och bukomfång. Patienterna lämnade information om sin medicinering och fyllde i enkäter om levnadsvanor, sjukhistoria och självupplevd livskvalitet. Fasteblodprover togs för analys av metabola parametrar och för infrysning för framtida analys av inflammatoriska parametrar. Efter baslinjekontrollen matchades patienterna på gruppnivå baserat på systoliskt blodtryck. Interventionerna pågick i 12 veckor.

Artikel II

Deltagarna från den ovan beskrivna studien analyserades med avseende på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och inflammatoriska parametrar före och efter yogainterventionen för att undersöka om interventionen medfört någon förändring.

Artikel III

Under hösten 2013 rekryterades 192 patienter med hypertoni från tre vårdcentraler i sydvästra Skåne (Hjärup, Löddeköpinge och Bara) till en 12 veckor lång studie med syftet att undersöka effekten av ett kort hembaserat yogaprogram (15 minuter mor-



Figur 1. Yogaövningarna i det hembaserade yogaprogrammet. Liggande position: näsandning (11 minuter) med höger näsborre igentäppt av en näsplugg. Sittande position: ryggflex (4 minuter). Grafik: Paris Grafik.

gon och kväll) på blodtryck, livskvalitet, stress samt oros- och depressionsparametrar (figur 1). Efter baslinjekontrollen randomiserades deltagarna till yoga eller kontroll.

Yogainterventionen lärdes ut av tre olika läkare (en per vårdcentral) vid ett enskilt 30 minuter långt besök.

Artikel IV

Omedelbart efter att interventionen från studien i artikel III avslutats, intervjuades ett urval av 13 deltagare från yogagruppen enskilt. De fick beskriva sina upplevelser av yogan generellt och även specifikt som behandlingsform mot högt blodtryck. De fick också berätta om sina tankar och upplevelser av att leva med högt blodtryck.

Resultat

Artikel I

Den korta hembaserade yogainterventionen hade en blodtryckssänkande effekt som var signifikant avseende det diastoliska blodtrycket och en signifikant ökad självskattad livskvalitet. Yogaklass-interventionen hade ingen effekt på varken blodtryck eller livskvalitet.[7]

Artikel II

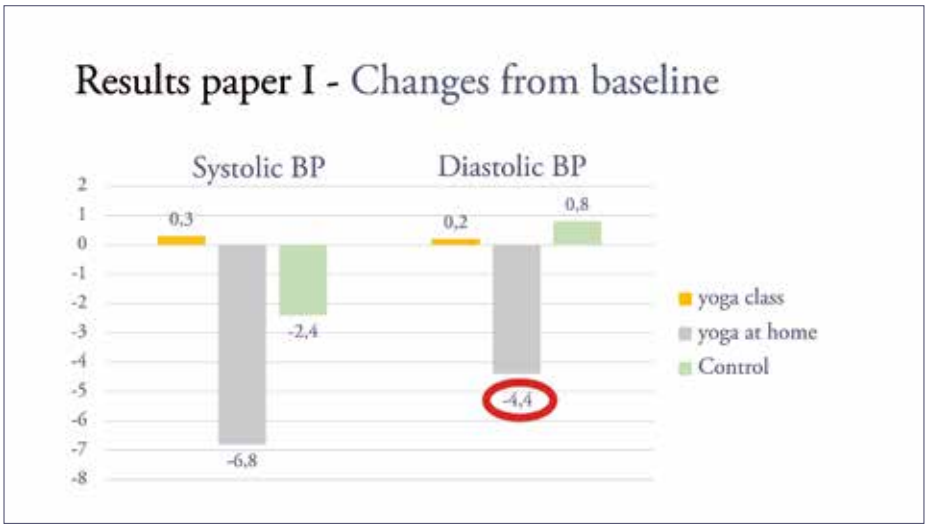
Ingen av yogainterventionerna i den första studien ledde till någon förändring av metabola riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom eller av inflammatoriska biomarkörer i studiepopulationen.[8]

Artikel III

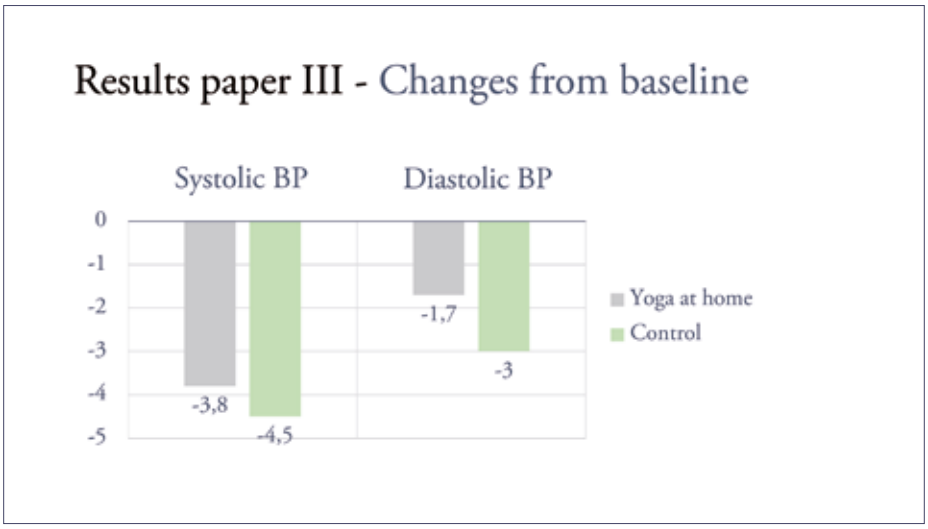
Yogainterventionen i den randomiserade kontrollerade studien ledde inte till blodtryckssänkning jämfört med kontrollgruppen. Däremot sågs små men signifikanta förbättringar avseende självskattad hälsa och depressionsparametrar i yogagruppen jämfört med kontroll.[9]

Artikel IV

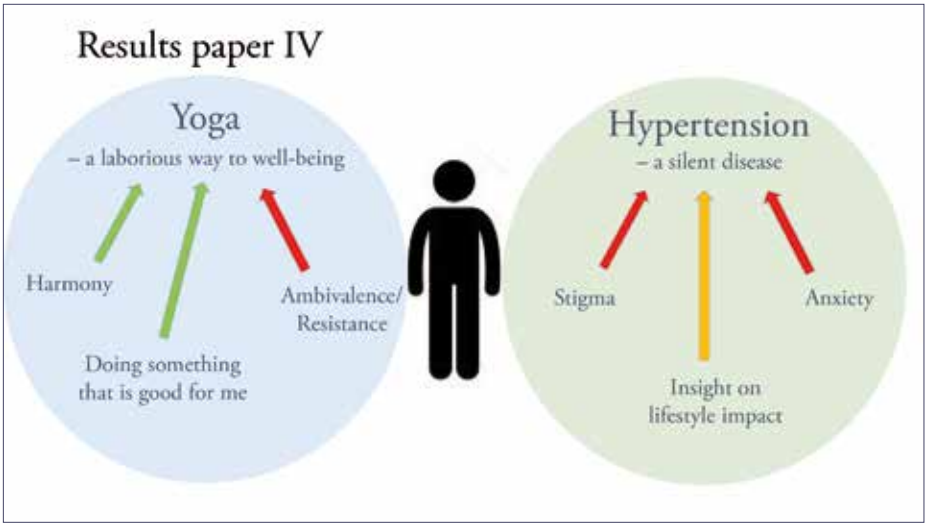
Två huvudteman utkristalliserades under analysen av intervjuerna. Dessa var: ”Yoga – en mödosam väg till välbefinnande” och ”Högt blodtryck – den tysta sjukdomen”. De positiva erfarenheterna av yogan beskrevs i termer av lugn/harmoni och ökad smidighet. Nackdelarna var framförallt kopplade till tidsaspekten (för lång tidsåtgång och/eller för ofta). Patienternas utsagor om att leva med högt blodtryck var huvudsakligen negativt präglade. Dels upplevdes högt blodtryck vara förbundet med stigma och skuld över att vara drabbad av en vällevnadssjukdom. Dels gav blodtrycks-



Figur 2. Resultat av yoga under 12 veckor på blodtryck från studien som presenteras i artikel I. Effekten av yoga på diastoliskt blodtryck var signifikant.



Figur 3. Resultat av yoga under 12 veckor på blodtryck från studien som presenteras i artikel III. Det framkom inga skillnader i blodtryck mellan grupperna.



Figur 4. Patienternas upplevelse av yoga under 12 veckor (artikel IV).

"De samlade resultaten av avhandlingen stöder inte hypotesen att yoga (i form av MediYoga) sänker blodtrycket hos hypertonipatienter i primärvården."

sjukdomen oro för följdsjukdomar, och det faktum att sjukdomen är asymtomatisk bidrog till en känsla av ovisshet och osäkerhet. Detta delarbete föreligger för närvarande i manuskriptform.

Slutsatser

De samlade resultaten av avhandlingen stöder inte hypotesen att yoga (i form av MediYoga) sänker blodtrycket hos hypertonipatienter i primärvården (artikel III). Vi fann inte heller något stöd för att yoga påverkar inflammatoriska biomarkörer eller metabola riskfaktorer i en hypertonipopulation (artikel II). Däremot sågs positiva effekter på livskvalitet, självskattad hälsa (artikel I och III) och depressionsparametrar (artikel III). Artikel I och III hade delvis motsägelsefulla resultat, där artikel III bedöms ha större vetenskaplig tyngd tack vare randomiseringen och att det är den hitintills största yogablodtrycksstudien från ett OECD-land.

Deltagarna i vår kvalitativa intervjustudie (artikel IV) beskrev ett flertal positiva effekter av yogan, men pekade också på svårigheter med att implementera det aktuella yogaprogrammet som en regelbunden varaktig livsstilsförändring. De uttryckte också en samstämmig önskan om att kunna slippa medicinering och att istället hitta alternativa behandlingsformer för att påverka sin hälsa och sitt blodtryck. Mot bakgrund av detta är det av stor vikt att vi fortsätter att vetenskapligt utvärdera både effekter och upplevelser av ”nya”, alternativa och komplementära behandlingar när de gör sitt intåg i den traditionella västerländska sjukvården.

Moa Wolff
Med dr, specialistläkare i allmänmedicin
Vårdcentralen i Löddeköpinge
moa.wolff@med.lu.se

Referenser

1. Lindholm L, Agenäs I, Carlberg B, Dahlgren H, de Faire U, Hedblad B, et al. *Moderately Elevated Blood Pressure A Systematic Review*. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2004. SBU-rapport 170/1-2. 91-85413-00-3.
2. WHO. *A global brief on hypertension – Silent killer, global public health crisis.* Geneva: World Health Organization;2013. WHO/DCO/WHD/2013.2.
3. Scheltens T, Bots M, Numans M, Grobbee D, Hoes A. Awareness, treatment and control of hypertension: the ‘rule of halves’ in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:99-106.
4. Stussman B, Black L, Barnes P, Clarke T, Nahin R. Wellness-related Use of Common Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2012. *National Health Statistics Reports*. 2015(85):1-12.
5. Cramer H, Haller H, Lauche R, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. A systematic review and meta-analysis of yoga for hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(9):1146-1151.
6. MediYoga. About MediYoga. 2015; http://en.mediyoga.com/about-mediyoga/. Accessed 8 April, 2016.
7. Wolff M, Sundquist K, Larsson Lönn S, Midlöv P. Impact of yoga on blood pressure and quality of life in patients with hypertension – a controlled trial in primary care, matched for systolic blood pressure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:111.
8. Wolff M, Memon AA, Chalmers JP, Sundquist K, Midlöv P. Yoga’s effect on inflammatory biomarkers and metabolic risk factors in a high risk population–a controlled trial in primary care. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:1.
9. Wolff M, Rogers K, Erdal B, Chalmers JP, Sundquist K, Midlöv P. Impact of a short home-based yoga programme on blood pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial in primary care. *J Hum Hypertens*. 2016;30:595-605.

Annons

2016

Oktober 12-15
International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders 2016 (VASCOG 2016)
Amsterdam, Nederländerna
http://vascog2016.nl/

Oktober 20-21
Svensk Njurmedicinsk förening - Svensk Transplantationsförening
Gemensamt höstmöte
Malmö, Sverige
http://www.njur.se/

Oktober 29 – november 2
Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2016
Washington, DC, USA
http://www.crf.org/tct

Oktober 30 – november 3
International Vascular Biology Meeting 2016
Boston, USA
http://navbo.org/events/ivbm-2016

November 9-11
Post-Graduation Program for Arterial Stiffness and Early Vascular Aging
University of Minho, Braga, PORTUGAL
https://www.ecsaude.uminho.pt/en/postgraduation/courses/aseva

November 9-11
British Society For Haemostasis And Thrombosis Annual Meeting 2016
Leeds, England
http://www.bsht.org.uk/

November 16 -19
Society of Vascular and Interventional Neurology 9th Annual Meeting and 4th Annual Stroke Center Workshop 2016
Brooklyn, New York, United States
http://www.svin.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3370

November 22-23
Acute & General Medicine Conference 2016 (AGM 2016)
London, England
http://www.agmconference.co.uk/

December 7-10
New Frontiers in Interventional Cardiology 2016
Krakow, Polen
http://nfic.pl/

2017

Mars 23-24
SVMs tvådagarskurs för sjuksköterskor
Ersta konferens och hotell i Stockholm
www.erstadiakoni.se

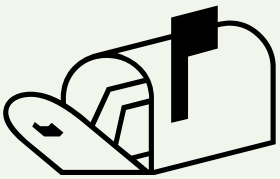
April 21-25
ISN World Congress of Nephrology 2017
Mexico City, Mexico
http://www.wcn2017.org/

April 26-28
19:e Kardiovaskulära Vårmötet
Malmö, Sverige
http://www.malmokongressbyra.se/varmotet

Maj 16-18
3rd European Stroke Organisation Conference
Prag, Tjeckoslovakien
http://www.esoc2017.com/

Maj 20-23
19th European Congress of Endocrinology 2017
Lissabon, Portugal
http://www.ece2017.org/

Besök vår hemsida
www.hypertoni.org



Anmäl adressändring
Via vår hemsida www.hypertoni.org
eller posta till: MedKonf AB,
Myntgatan 14, 214 59 Malmö
eller sänd uppgifterna till
info@medkonf.se

Författaranvisningar

Vaskulär Medicin publicerar information för medlemmar i SVM och åt andra som är intresserade av området vaskulär medicin. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas.

Vaskulär Medicin sätts med hjälp av layoutprogrammet InDesign® för Macintosh®. För att kunna redigera effektivt önskas därför el-ektroniska filer via till exempel e-mail. Eventuella figurer och tabeller läggs i separata dokument och namnges.

Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter. Sänd manus till: Professor Fredrik Nyström, Endokrinmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping, 581 85 Linköping

fredrik.nystrom@regionostergotland.se
Tel. 010-103 77 49

VASKULÄR MEDICIN – Utgivningsplan 2016

Nr	Manusstopp	Utgivning
1	22 februari	30 mars
2	4 maj	10 juni
3	8 september	14 oktober
4	8 november	16 december