

stof minoxidil, som kræver separat udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Samtidig effektiv diuretisk behandling og betablokade er herunder obligat.

KORRESPONDANCE: Ole Lederballe Pedersen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: lederballe@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. januar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 2. The ALLHAT officers and coordinators for the allhat collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
 3. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl J Med* 2003;348:583-92.
 4. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 6. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008;359:2417-28.
 7. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med* 2008;358,1547-59.
 8. Messerli FH, Beevers G, Franklin S et al. Beta-blockers in hypertension – the
- emporor has no clothes: An open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:870-3.
9. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
 10. Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008;26:161-3.
 11. Seever P. New hypertension guidelines from the National Institute for health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *JRAAS* 2006;7:61-3.
 12. The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
 13. Epstein BJ, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 2007;67:1309-27.
 14. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE et al. the valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006;48:385-91.
 15. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985;291:97-104.
 16. Carlsen J, Køber L, Torp-Pedersen C et al. Relation between dose of bendroflumethiazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975-8.
 17. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
 18. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes; principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
 19. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351-6.
 20. Calhoun DA, Jones D, Stephen MD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.

Hypertension og hjernen

Overlæge Hanne Christensen & overlæge Svend Strandgaard

Apopleksi er den 3. hyppigste dødsårsag i den vestlige verden og den hyppigste årsag til invaliditet i voksenalderen. Hypertension er en vigtig risikofaktor for både iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi og for demens, og en effektiv blodtryksnedsættende behandling formår at ophæve det meste af den hypertensionsbetingede overhyppighed af disse tilstande.

DEN CEREBRALE HÆMODYNAMIK VED HYPERTENSION

Hjernens kredsløb er under normale forhold autoreguleret, dvs. trykket holdes konstant inden for vide grænser af blodtryk og intrakranielt tryk. Under en vis blodtryksgrænse falder hjernens gennemblødning. Ved kronisk hypertension indtræder en remodelering af hjernens modstandskar, således at disse får mindre lumen, tykkere vægge og mindre evne til maksimal dilatation. Dette medfører, at autoregulationens nedre grænse for, hvornår en tilstrækkelig ce-

rebral gennemblødning kan opretholdes, forskydes mod højere blodtryksniveauer. Ved langvarig kronisk antihypertensiv behandling kan den hypertensive adaptation af hjernens modstandskar normaliseres helt eller delvis [1]. Disse forhold har ingen betydning for behandlingen af grad 1 og 2 hypertension, hvor det i praksis er næsten umuligt at overbehandle blodtrykket. Ved grad 3 hypertension og især ved malign hypertension bør den initiale blodtryksnænkning derimod foregå gradvist og uden drastiske blodtryksfald, så hjernens kredsløb får tid til at indstille sig på det lavere blodtryk, da episoder af cerebral iskæmi ellers kan blive udløst.

HYPERTENSIONSINDUCEREDE

STRUKTURELLE FORANDRINGER I HJERNEN

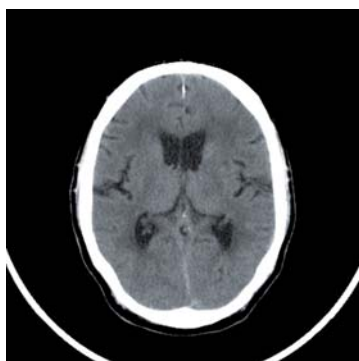
Hypertension medfører en acceleration i udviklingen af aldersinducerede forandringer i hjernens hvide

STATUSARTIKEL

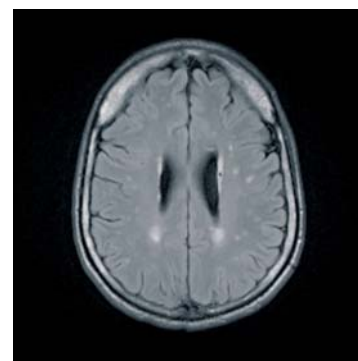
Bispebjerg Hospital,
Neurologisk Afdeling N,
og Herlev Hospital,
Nefrologisk Afdeling

 FIGUR 1

Computertomografi af cerebrum på 62-årig mand med ubehandlet svær hypertension. Bemærk moderat svær symmetrisk leukoaraiose (Røntgenafdelingen, Bisbebjerg Hospital).


 FIGUR 2

Magnetisk resonans-skanning. T2-vægtede sekvenser fra en 31-årig mand med svær ubehandlet hypertension, hvor der ses hvid substans-forandringer på vaskulær basis (Røntgenafdelingen, Bisbebjerg Hospital).



substans, såkaldt leukoaraiose [2]. Disse forandringer kan ses på computertomografi (CT) og magnetiske resonans-skanninger (Figur 1 og Figur 2). Forandringerne er af iskæmisk natur og skyldes hypoperfusion i mindre kar, der medfører en udtynding af vævet. Hjernen er yderst følsom for øgning i blodtryksniveauet, og selv få mmHg's øgning i blodtryksniveauet i en døgnblodtryksmåling kan relateres til øget forekomst af hvid substansforandringer og øget hjerneatrofi efter bare få års observationstid [3]. Ud over alder og hypertension bidrager lakunære infarkter, rygning og hyperkolesterolæmi til udvikling af hvid substans-forandringer, idet disse faktorer også fører til iskæmisk cerebrovaskulær sygdom. Personer med hvid substans-forandringer har en øget risiko både for at få apopleksi og udvikle demens.

HYPERTENSION SOM RISIKOFAKTOR FOR APOPLEKSI

Hypertension er forsat den vigtigste enkelte risikofaktor for apopleksi og forårsager i henhold til epidemiologiske studier mere end en fjerdedel af alle apopleksitilfælde. Stiger det diastoliske blodtryk med 7 mmHg, fordobles risikoen for apopleksi, og tilsvarende medfører en blodtryksreduktion på 5-6 mmHg en reduktion i risikoen for apopleksi på ca. 40%.

I den primære prævention har betablokkerne ved samme blodtryksreduktion ringere virkning end andre antihypertensiva [4].

I den sekundære prævention efter en apopleksi er det endnu ikke afklaret, om det er blodtryksreduktionen alene, der er af betydning for risikoreduktionen, eller om valget af præparat også er væsentligt. Der foreligger en række studier inden for hypertension og apopleksi, som i særlig grad har bidraget til den aktuelle forståelse af området.

PROGRESS-studiet er forsat det største positive studie inden for blodtryksreduktion som sekundærprofylakse efter apopleksi. Her blev effekten af blod-

tryksreduktion hos patienter med tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) undersøgt. Patienterne blev randomiseret til perindopril (*angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmer) evt. suppleret med indapamid (thiazidlignende stof) versus placebo. I gruppen med kombinationsbehandling, hvor den største blodtryksreduktion også blev opnået, blev risikoen for recidiv af apopleksi reduceret med 43%, uafhængigt af om patienterne havde hypertension. Perindopril (ACE-hæmmer) alene havde ikke signifikant effekt, og blodtryksreduktionen var også mindre i denne gruppe.

At det var blodtryksreduktionens størrelse, der er det afgørende, ville være i overensstemmelse med ALLHAT-studiet, i hvilket man konkluderede, at det var den opnåede blodtryksreduktion, der afgjorde graden af risikoreduktion.

Angiotensinreceptor-blokkere (ARB) er undersøgt i blandt andet MOSES- og PROFESS-studierne. MOSES-studiet sammenlignede effekten af eposartan (ARB) og nimodipin (calciumblokker) som sekundær profylakse efter apopleksi og påviste en 25%-reduktion i cerebrale og kardiovaskulære hændelser i den eposartanbehandlede gruppe.

I PROFESS-studiet blev effekten af telmisartan (ARB) vs. placebo undersøgt. Der blev opnået og opretholdt en større blodtryksreduktion i telmisartan-armen, men der var ingen effekt på risiko for fornyet apopleksi, hvilket er ret overraskende, da man baseret på blandt andet metaanalyser ville forvente, at jo lavere blodtrykket var jo bedre.

I den aktuelle anbefaling fra *European Stroke Organization* 2008 [5] anføres, at hypertension er den vigtigste og hyppigste risikofaktor for apopleksi, og at ingen antihypertensiv behandling klart er overlegen; det anbefales som primær profylakse, at blodtrykket reduceres til et fysiologisk niveau, der her er anført som 120/80 mmHg.

Risikoen for fornyet cerebralt insult er størst i de første dage efter det primære cerebrovaskulære tilfælde, og det anslås, at risikoen er op til 10% i ugen efter TCI eller let apopleksi. I EXPRESS- [6] og SOS-TIA-studierne påvist en risikoreduktion på 80% for fornyet apopleksi hos patienter med TCI og let apopleksi, der fik sekundær profylakse iværksat akut, altså samme dag eller dagen efter insultet. Udredningen bestod væsentligst i CT af cerebrum eller eventuelt MR-skanning forud for iværksættelse af tromboseprofylakse (i form af magnyl/clopidogrel/warfarin), antihypertensiv behandling (i form af perindopril + eventuelt indepamid) samt behandling med statin (simvastatin).

I henhold til resultaterne fra EXPRESS-studiet kan behandling ved TCI og let til moderat iskæmisk apopleksi med fordel iværksættes akut, dog forudgået af CT og Doppler af halskar. I det danske referenceprogram foreslås dog stadig en mere afventende holdning, men det er forfatterens holdning, at evidensen går mod tidligere iværksættelse af sekundær profylakse, end man før har anbefalet.

Patienter med tidligere apopleksi bør tilbydes en blodtryks-sænkende behandling sideløbende med nonfarmakologiske tiltag som saltreduktion og øget fysisk aktivitet.

Man kan på baggrund af ovenstående studier foreslå, at man starter med en ACE-hæmmer eller en angiotensinreceptor-blokker, og som første tillæg vælger et tiazid, men blodtryksreduktionen er det primære, hvorfor det afgørende er, hvilken behandling der tolereres bedst af patienten. TCI skal behandles som apopleksi.

HYPERTENSION UNDER AKUT APOPLEKSI

Blodtrykket er højt ved indlæggelse på grund af akut apopleksi og falder signifikant inden for få timer hos patienter med let til moderat svær apopleksi, mens trykket forbliver på et højere niveau hos patienter med svær apopleksi [7]. Hvad det optimale blodtryksniveau er i forbindelse med akut apopleksi, og i hvilket omfang modifikation af blodtrykket er gavnligt for patienten, forbliver aktuelt uklart.

Der er i 2008 publiceret et pilotstudie (INTERACT-studiet), som omhandler akut blodtryks-sænkning ved spontane intracerebrale hæmatomer (ICH) [8], hvor dette mindsker væksten i hæmatomet vurderet ved computertomografi. Vækst i hæmatomet ses hos op til 60% af patienterne inden for de første timer. Dette kan påvises ved CT angiografi. Det kan således overvejes, i hvert fald hos de patienter hvor der ved CT-angiografi er påvist pågående blødning, at reducere blodtrykket akut; i INTERACT-studiet var målet et systolisk blodtryk på 140 mmHg.

Hvad angår iskæmisk apopleksi er evidensen endnu mere spinkel. I ACCESS-studiet påvist færre nye vaskulære hændelser hos patienter, som blev randomiseret til behandling med candesartan (ARB) vs. placebo i de første to uger efter akut apopleksi. Der var imidlertid ikke forskel på blodtryksniveauet i behandlings- og placeboarmen. SCAST-studiet pågår aktuelt med det formål at undersøge, om denne sekundære, profylaktiske effekt kan reproducere.

I forbindelse med akut iskæmisk apopleksi er spørgsmålet aktuelt, hvor grænsen ligger mellem en gavnlig blodtryksreduktion, der mindsker risiko for recidiv og måske også ødemudvikling, og hvornår der er risiko for hypoperfusion specielt af den iskæmiske randzone omkring et infarkt. Der foreligger velkendte beskrivelser af, at aggressiv blodtryksreduktion ved akut iskæmisk apopleksi har medført cerebral hypoperfusion med klinisk korrelat.

Aktuelt er anbefalingen, at blodtrykket i forbindelse med akut apopleksi kan reduceres forud for trombolysbehandling og mere generelt ved intracerebrale hæmatomer. Herudover kommer akut iværksættelse af sekundær profylakse.

HYPERTENSION OG DEMENS

Der findes også en efterhånden velunderbygget sammenhæng mellem hypertension og udvikling af demens og nedsat kognitivt funktionsniveau. Hypertension er af afgørende betydning for udviklingen af hvid substans-forandringer [9], som igen har stor betydning for udviklingen af fald i kognitivt funktionsniveau.

Ydermere er det i PROGRESS-studiet påvist, at blodtryksreduktion signifikant mindsker risikoen for nedadgående kognitivt funktionsniveau [10]. Efter forsøgsperioden blev det kognitive funktionsniveau sammenlignet i behandlings- og placebo-grupperne, og det blev påvist, at der modsat ved *baseline* var en lavere score ved *Mini Mental State Examination* i pla-



FAKTABOKS

Hypertension er fortsat den risikofaktor for apopleksi, der berører flest personer.

Et fysiologisk blodtryksniveau bør tilstræbes som primær profylakse.

I den primære prævention af apopleksi er betablokkere mindre effektive end andre antihypertensiva.

Alle patienter, der har haft apopleksi, kan have gavn af antihypertensiv behandling, og ved let apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi kan den sekundære profylakse med fordel påbegyndes hurtigst muligt efter udførelse af computertomografi/magnetisk resonans-skanning og Doppler af halskar.

cebogruppen, og at blodtryksreduktion således beskytter mod kognitiv reduktion.

KONKLUSION

Hypertension er af afgørende betydning for udviklingen af cerebrale sygdomme som apopleksi og demens. Blodtryksreduktion mindsker risikoen for udviklingen af disse tilstande, der i afgørende omfang reducerer patientens livskvalitet og livslængde. Blodtryksreduktionen kan formentlig med fordel være større end hidtil antaget, behandlingen indsættes akut ved TCI og let apopleksi, og aggressiv blodtryks-senkning ved akut ICH kan formentlig bedre patientens prognose.

KORRESPONDANCE: Hanne Christensen, Neurologisk Afdeling N, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: hc04@bbh.regionh.dk

ANTAGET: 5. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc and Brain Metab Rev* 1990;2:161-92.
2. Strassburger TL, Lee H-C, Daly EM et al. Interactive effects of age and hypertension on volumes of brain structures. *Stroke* 1997;28:1410-7.
3. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D et al. *Neurology* 2005;64:1846-1852.
4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
5. European Stroke Organization 2008 Guidelines, 2nd update September 2008.
6. Rothwell PM, Giles M, Chandratheva A et al. *Lancet* 2007;370:1432-42.
7. Christensen H, Meden P, Overgaard K et al. *Acta Scand Neurol* 2002;106:142-7.
8. Anderson CS, Huang Y et al. for the INTERACT Investigators. *Lancet Neurology* 2008;7:391-9.
9. Verdelho A, Madureira S et al. on behalf of the LADIS study. *JNNP* 2007;78:1325-30.
10. The PROGRESS Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.

Hypertension og hyperlipidæmi

Overlæge Henrik Steen Hansen & ledende overlæge Mogens Lytken Larsen

STATUSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Hjertemedicinsk Afdeling B

Hyperlipidæmi er karakteriseret ved forhøjet kolesterol og/eller triglycerid i blodet, hvorimod dyslipidæmi bruges som en samlebetegnelse for alle typer lipidforstyrrelser i plasma. Hypertension optræder ofte sammen med det metaboliske syndrom [1], og selv om patogenesen mellem hypertension og det metaboliske syndrom ikke er fuldt klarlagt, så er det metaboliske syndrom en stærk prædiktør for hypertension [2]. Sammenhængen mellem lipoproteinerne højdensitetslipoprotein (HDL) og lavdensitetslipoprotein (LDL) og udviklingen af hypertension er dårligere belyst. Derimod er det velkendt, at såvel hypertension som hyperlipidæmi medfører en øget risiko for aterosklerose og iskæmiske hjerte-kar-sygdomme, og allerede i 1987 påviste *Samuelsson et al* [3] vigtigheden af både at reducere serumkolesterol og blodtrykket samtidigt for at opnå den største mulige forebyggende effekt.

Samme år blev statinerne introduceret; men der skulle gå nogle år, før man fik resultaterne af de store interventionsundersøgelser, der klart har kunnet vise, at behandling af hyperlipidæmi hos patienter med hypertension nedsætter den kardiovaskulære morbiditet [4].

BEHANDLING AF HYPERLIPIDÆMI HOS PATIENTER MED HYPERTENSION

Siden 1994 er der publiceret talrige primære og sekundære interventionsundersøgelser med statiner.

Statiner er hydroxymetylglutaryl (HMG)-koenzym A (CoA)-reduktaseinhibitorer, der nedsætter kolesterolsyntesen og nedsætter koncentrationen af LDL-kolesterol i blodet. Der indgår patienter med hypertension i adskillige af undersøgelserne; men kun to undersøgelser (ALLHAT og ASCOT) havde personer med hypertension som det primære inklusionskriterium.

I næsten alle undersøgelserne har forebyggende behandling med statin vist sig at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser. I de undersøgelser, hvor det har været muligt at analysere undergrupperne, har man fundet samme forebyggende effekt hos normotensive og hypertensive.

I undersøgelsen *Heart Protection Study* (HPS) [5] havde 41% af deltagerne hypertension, og behandling med simvastatin medførte en signifikant nedsat risiko for nye kardiovaskulære hændelser uanset valget af antihypertensiv behandling. Lignende resultater blev fundet i undersøgelsen PROSPER [6] med pravastatin til ældre patienter, hvoraf 62% havde hypertension.

De to undersøgelser, der primært inkluderede patienter med hypertension, viste imidlertid noget modstridende resultater. I ALLHAT [7] undersøgte man effekten af 40 mg pravastatin dagligt til 10.000 patienter med kendt hypertension over for placebo. LDL-kolesterol blev reduceret med henholdsvis 11%