Hypertensio arterialis - behandlingsvejledning

Lia E. Bang (formand), Niels Eske Bruun, Kent Lodberg Christensen, Hans Ibsen, Tage Lysbo Svendsen

Dansk Hypertensionsselskab 2009

Indledning

I 1999 udgav Dansk Hypertensionsselskab sin klaringsrapport, som gennemgik alle aspekterne af udredning og behandling af hypertension (1). I 2004 blev behandlingsafsnittet revideret og udkom som en selvstændig publikation (2), siden er der kommet nye afsnit vedrørende diagnostisk blodtryksmåling (2006), behandling af akut hypertension (2008), behandling af resistent hypertension (2008) samt udredning af sekundær hypertension (2008), som alle kan findes på Dansk hypertensionselskabs hjemmeside (www.dahs.dk). Der er i 2007 fremkommet nye vejledninger fra European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (3). I løbet af de sidste fem år er desuden publiceret resultater fra flere store kliniske studier, som har medført ændringer i behandlingsstrategien. Tidspunktet er derfor kommet til at revidere behandlingsvejledningen fra 2004. Formålet med den aktuelle rapport er at fokusere på risikostratificering og behandling af hypertension under hensyntagen til de nye studier (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). De mest betydningsfulde nye anbefalinger er sammenfattet i afsnittet "Væsentlige ændringer i forhold til klaringsrapporten fra Dansk Hypertensionsselskab 2004".

Hypertensionsgrænser

Risikoen for sygelighed og død af hjertekarsygdom er tæt sammenhængende med blodtryksniveauet, et forhold som også er gældende helt ned til blodtryksniveauer, man hidtil har betragtet som normale. Omfattende epidemiologiske undersøgelser viser en relation mellem blodtryk og apopleksi/iskæmisk hjertesygdom helt ned til et systolisk blodtryk på 115. I de seneste amerikanske guidelines (JNC VII) har man indført begrebet "præhypertension" (120-139 / 80-89 mmHg) (13). I JNC VII anbefales non-farmakologisk intervention overfor patienter med præhypertension, altså i princippet ved blodtryk fra 120/80 mmHg. De nyeste europæiske retningslinjer er mere moderate end de amerikanske og opererer med begreber som "optimalt" blodtryk < 120/80 mmHg, "normalt" 120-129/80-84 mmHg og "højt normalt" 130-139/85-89 mmHg blodtryk (3). Når "præ-hypertension" eller "højt normalt blodtryk" defineres ved personer, der ved gentagne målinger har blodtryk i området 130-139 mmHg systolisk og /eller 85-89 mmHg diastolisk, vil omkring 50 % have krydset grænsen til hypertension (≥ 140/90 mmHg) inden for en ca. 5 års periode. Det er veldokumenteret, at progression fra "højt normalt blodtryk" til hypertension indebærer en øget risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. (14). For

hver 2 mmHg fald i systolisk blodtryk vil befolkningens risiko for død af apopleksi falde med 10 % for død af iskæmisk hjertesygdom med 7 %. Når blodtrykket reduceres med 20/10 mmHg vil risikoen for apopleksi halveres (15). Dansk Hypertensionsselskab deler denne opfattelse, at der generelt bør være fokus på primær prævention, da den livsstil det moderne menneske udøver med uhensigtsmæssig kost, overvægt m.m., og deraf følgende hyperlipidæmi og hypertension medfører en betydelig øget risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Hvorvidt det er en lægelig opgave at udøve primær profylakse overfor størstedelen af den voksne befolkning, er en stående diskussion. Men det er fortsat således, at en stor del af personer med hypertension er uvidende om dette, kun godt halvdelen med hypertension er i behandling, og der er stadig en stor del af de behandlede, der ikke når behandlingsmålene (15). Det er Dansk hypertensions-selskabs opfattelse, at det også i de kommende år er på dette område, den store lægelige udfordring og opgave ligger.

Tabel 1. Definitioner af hypertension baseret på konsultationsblodtryk

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

Ovennævnte definitioner er modificeret efter ESH/ESC's guidelines 2007 (3).

Indikation for intervention

Indikation for intervention stilles på en baggrund af tilstedeværelse af risikofaktorer, hypertensive organforandringer, anden sygdom samt sværhedsgraden af blodtryksforhøjelsen. Patientens absolutte risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt over 10 år kan bedømmes ved at anvende tabel 2 neden for, som tager højde for organforandringer, og som giver et godt risikoestimat hos hypertensionspatienter.

Tabel 2. Risikostratificering af patienter med hypertension ved beregning af absolut 10 års risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt: meget høj (>30 %, rød), høj (20-30 %, rød), middel (15-20 %, gul) og lav (<15 %, grøn)

Risikofaktorer Organpåvirkning Anden sygdom	"Højt normalt blodtryk" SBT 130-139 DBT 85-89	Grad 1 SBT 140-159 DBT 90-99	Grad 2 SBT 160-179 DBT 100-109	Grad 3 SBT ≥ 180 DBT ≥ 110
Ingen		Lav risiko	Middel risiko	Høj risiko
1-2 risikofaktorer		Middel risiko	Middel risiko	Meget høj risiko
≥ 3 risikofaktorer eller organpåvirkning		Høj risiko	Høj risiko	Meget høj risiko
Diabetes, nyre eller Hjertekarsygdom *	Meget høj risiko	Meget høj risiko	Meget høj risiko	Meget høj risiko

SBT = systolisk konsultationsblodtryk, DBT = diastolisk konsultationsblodtryk
*Hjertekarsygdom: cerebrovaskulær sygdom, iskæmisk hjertesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, Perifer vaskulær sygdom eller fremskreden retinopati (fundus hypertonicus III-IV)
Modificeret efter ESH/ESC's guidelines 2007 (3).

Uddybning af skemaets anvendelse

Ved risikofaktorer forstås:
- ***Familiær disposition*** til kardiovaskulær sygdom
- ***Rygning***
- ***Hyperkolesterolæmi*** (total kolesterol > 5,0 mmol/l eller LDL kolesterol > 3,0 mmol/l),
- ***Høj alder***: mænd > 55 år, kvinder > 65 år,
- ***Øget abdominalomfang***: mænd ≥ 102 cm, kvinder ≥ 88 cm

Ved organpåvirkning forstås:
- ***Forhøjet s-kreatinin***
- ***Nedsat kreatininclearance*** < 60 ml/min (eventuelt estimeret#)
- ***Venstre ventrikelhypertrofi***. Ved electrokardiografi anvendes enten sokolow-Lyon kriteriet hvor R5 eller R6 + SV1≥ 3,5 mV eller Cornell kriteriet hvor sum af RAVL + SV3 (hos kvinder adderes 6 mm) multipliceret QRS bredden ≥ 2,440 mm x msek. Begge kriterier anvendes, hvis der ikke påvises hypertrofi med den første. Ved ekkkokardiografi anvendes ASE-formlen, hvor venstre ventrikels masse beregnes som: LV masse = 0,832 $(IVSD + LVEDD + PWTD)^3 - (LVEDD)^3 + 0,6$ g. BSA = vægt (kg) ^{0,425} x højde (cm) ^{0,725} x 71,84 x 10^{-4}. Der er ventrikelhypertrofi, hvis LVM/BSA er 116 g/kvm for mænd henholdsvis 104 g/kvm for kvinder #(16) (www.ekkokardiografi.dk)
- ***Mikroalbuminuri*** > 2,0 mg/mmol albumin/kreatinin i morgen spoturin (den valgte grænse indikerer subklinisk kardiovaskulær skade og er lavere end den, der sædvanligvis bruges til forudsigelse af diabetisk nefropati – som ofte er 3,5 mg/mmol) (17)

Indikation for start af antihypertensiv behandling
Der er indikation for at starte antihypertensiv behandling hos patienter med høj eller meget høj risiko, så snart blodtryksniveauet er fastlagt ved gentagne målinger af konsultationsblodtrykket over timer til dage. Ved middelrisiko indledes behandlingen med non-farmakologisk intervention under blodtrykskontrol i 3-6 måneder før farmakologisk intervention påbegyndes. For patienter med lav risiko er behandlingen initialt non-farmakologisk med blodtrykskontrol hver 6-12 måned. Ved uændret blodtryk eller manglende mulighed for non-farmakologisk intervention påbegyndes farmakologisk behandling.

Afvigelser fra de nye europæiske retningslinjer vedrørende vurdering af indikation for intervention
De seneste europæiske guidelines har tilføjet nye risikofaktorer i form af puls tryk (systolisk minus diastolisk tryk), triglycerid, forhøjet faste glucose, abnorm glucose test, metabolisk syndrom samt lavt high density lipoprotein (HDL) (3). Endvidere er der under organpåvirkning tilføjet høj carotid-femoral pulsbølgehastighed, lavt ankel-brachial blodtryksindeks og fastholdt forøget carotis intima-media tykkelse. Arbejdsgruppen finder ikke, at disse nye risikofaktorer og organpåvirkninger udover de allerede anvendte i væsentlig grad bidrager til en mere præcis risikoestimering, og har derfor valgt ikke at medtage dem. Endvidere har man i de europæiske guidelines valgt at sænke grænsen for, hvornår kolesteroltallet bør anses for forbundet med forøget kardiovaskulær risiko til total kolesterol til > 5 mmol/l og low density lipoprotein (LDL) kolesterol > 3 mmol/l, hvilket arbejdsgruppen finder rigtigt at tilslutte sig.

Non-farmakologisk behandling

Ved indledning af antihypertensiv behandling bør non-farmakologisk behandling eller livsstilsændringer altid overvejes. Der har igennem årene været publiceret mange undersøgelser, som har demonstreret antihypertensiv effekt af forskellige non-farmakologiske principper. Der er dokumentation på følgende områder: Det drejer sig primært om vægtreduktion (18) i forbindelse med overvægt. Nedsættelse af alkoholforbruget ved indtagelse af mere end to-tre genstande dagligt. Saltreduktion giver et mindre blodtryksfald, men er ofte vanskeligt at gennemføre. Efterundersøgelser af patienter, som indgik i et større salt intervention studie (TOPH) med saltfattig kost i 12 måneder, har vist en lavere forekomst af kardiovaskulære hændelser 10-15 år efter studiets ophør (4). Dette samt den foreliggende litteratur giver anledning til, at alle hypertensionspatienter bør forsøge at reducere deres daglige saltindtagelse. Fra amerikansk side har en stor undersøgelse vist lovende resultater ved en kombination af kostomlægning og saltreduktion. Det drejer sig om DASH-diet (**D**ietary **A**pproaches to **S**top **H**ypertension) (19), som i princippet består af øget indtagelse af frisk frugt og grønsager, magre mejeriprodukter og dermed en reduktion i indtagelsen af mættede fedtstoffer. Dette kombineres med en reduktion af saltindtagelsen. Diæten øger samtidigt indtagelsen af kalium. Denne diæt har givet reduktion af det systoliske blodtryk på mere end 10 mmHg. Der savnes erfaring med denne diæt i danske undersøgelser.

Motion er sandsynligvis det, de fleste patienter kan acceptere. Der kan opnås et mindre blodtryksfald ved motion. Der kræves motionering i ½-1 time to til fire gange ugentlig for at opnå et måleligt blodtryksfald.

Det skal anføres, at der mangler dokumentation for, at non-farmakologisk behandling på længere sigt reducerer den kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Generelt opnås kun mindre blodtryksreduktion ved anvendelse af non-farmakologisk terapi. Hos motiverede individer kan der dog opnås en betragtelig blodtryksreduktion.

Sammenfattende: Ved indledning af antihypertensiv behandling bør der altid gives vejledning om livsstilsændringer og egentlig non-farmakologisk terapi bør overvejes.

Farmakologisk behandling

Diuretika

Thiazider

Thiazidgruppen omfatter en række præparater, men som led i hypertensionsbehandling er det primært bendroflumethiazid eller hydroklorthiazid, der anvendes i Danmark, sidstnævnte benyttes ofte i kombinationspræparater. Klorthalidon, der anvendes en del i udlandet, er ligesom indapamid og clopamid thiazidlignende præparater.

Thiazider har været kendt i mere end 50 år. De er undersøgt i en række studier enten i monoterapi eller sammen med betablokkere overfor placebo, og senere som kontrolgruppe overfor nyere antihypertensiva. Thiazider er den gruppe antihypertensiva, hvis effekt på morbiditet og mortalitet er undersøgt hos flest hypertensionspatienter. Af samme grund er også langtidsbivirkninger bedre kendt end for andre antihypertensiva.

Klorthalidon har været direkte sammenlignet med henholdsvis ACE-hæmmer (lisinopril), calciumantagonist (amlodipin) og alfablokker (doxazosin) i ALLHAT undersøgelsen og thiazider overfor ACE-hæmmer (fortrinsvis enalapril) i den australske ANBP2 undersøgelse (20, 21). I ALLHAT, som med mere end 42.000 deltagere er den hidtil mest omfattende undersøgelse blandt hypertensionspatienter, var det primære endepunkt kardial død og non-fatalt akut myokardieinfakt. Doxazosin-armen blev præmaturt lukket på grund af øget forekomst af hjertesvigt. Der var ingen forskel i det primære endepunkt eller i total mortalitet mellem de øvrige tre arme. Det systoliske blodtryk faldt i gennemsnit lidt mere i klorthalidongruppen (2 mmHg i forhold til lisinopril, 0,8 mmHg i forhold til amlodipin). Dette kan delvist forklare, at patienter, der fik lisinopril, havde signifikant øget risiko for apopleksi (15 %), hjertesvigt (19 %) og kombineret kardiovaskulær sygdom (10 %) sammenlignet med patienter, der blev behandlet med klorthalidon. En tredjedel af patienterne var afroamerikanere, hvis blodtryk er mere følsomt for diuretika end for ACE-hæmmere. Når resultatet blev gjort op for ikke afroamerikanere, var det systoliske blodtryk 1 mmHg lavere i thiazidgruppen og det diastoliske tryk var en anelse lavere i ACE-hæmmergruppen. Herefter var der ingen forskel i forekomsten af apopleksi eller kombineret kardiovaskulær sygdom. I modsætning til ALLHAT fandt man i ANBP2 undersøgelsen, hvor ca. 6000 ældre patienter (65-84 år) deltog, at der var 11 % færre tilfælde af kardiovaskulær sygdom eller død i ACE-hæmmerarmen end i diuretikaarmen. Forskellen var grænsesignifikant. I en række andre klinisk kontrollerede dobbelt-blindede undersøgelser, hvor thiazider evt. i kombination med betablokkere har været sammenlignet med ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonister og calciumantagonister har der ikke kunnet påvises signifikante forskelle i forekomsten af de primære endepunkter (5, 22, 23, 24, 25, 26). I modsætning hertil fandt man i den nyligt publicerede ACCOMPLISH undersøgelse, at der var en 2,2 % absolut lavere risiko for det sammensatte primære endepunkt hos patienter primært behandlet med en kombinationstablet med benazepril og amlodipin i forhold til patienter primært behandlet med en kombinationstablet med benazepril og thiazid (6). Det har været foreslået, at den anvendte thiaziddosis ikke var equipotent med tidligere anvendte klorthalidon doser. Bemærkelsesværdigt opnåede næsten 80 % af patienterne behandlingsmålet i begge arme af studiet. Undersøgelsens resultat taler for en mere begrænset anvendelse af thiazider, hvilket vil blive understreget, hvis behandlingsprincippet kan bekræftes.

Thiazider kan anvendes som antihypertensiva ved diabetes og ved let nedsat nyrefunktion (se afsnit om diabetes og nyrer). Yderligere har thiazider en præventiv effekt hos patienter med osteoporose. Metaboliske bivirkninger er ofte beskedne ved de lave antihypertensive doser, der anvendes i dag, men ved thiazid behandling ses en øget forekomst af nyopstået diabetes mellitus sammenlignet med præparater, der hæmmer reninsystemet og calciumantagonister. Mange foretrækker derfor de sidstnævnte præparater som førstevalg hos patienter med metabolisk syndrom.

Sammenfattende: Thiazider er lige så effektive til at sænke blodtrykket og til at reducere morbiditet og mortalitet som ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonister, calciumantagonister og betablokkere. I de doser, der anvendes i dag, er bivirkningsfrekvensen lav, men der er øget forekomst af nyopstået diabetes mellitus sammenlignet med andre antihypertensiva.

Loop diuretika
Gruppen omfatter furosemid og bumetanid. Generelt anvendes loop diuretik ikke som antihypertensiva ved ukompliceret hypertension. Præparaterne anvendes primært hos hypertensionspatienter, der har nedsat hjerte- eller nyrefunktion samt ved vanskeligt regulerbar hypertension.

Aldosteronantagonister
Disse præparater - spiron og eplerenon - er især indiceret hos patienter med dokumenteret primær hyperaldosteronisme, hvor operation ikke er en option, og hos andre hypertensionspatienter, hvor tendens til hypokaliæmi er et fremtrædende problem. Yderligere har det vist sig, at der er særdeles god virkning ved anvendelse af præparaterne som fjerde valg hos patienter med resistent hypertension (27). Det vides ikke i hvor høj grad dette skyldes ikke erkendt primær hyperaldostronisme, eller sekundær hyperaldosteronisme induceret af den øvrige medicinske behandling. P-kalium og nyrefunktion bør følges nøje. Særlig forsigtighed bør udvises, hvis aldosteronantagonister kombineres med ACE-hæmmere eller angiotensin-II antagonister. S-kreatinin > 200mmol/l er en relativ kontraindikation. Præparaterne bør ikke anvendes ved graviditet på grund af manglende data. Der foreligger ingen mortalitetsstudier hos hypertensionspatienter.
Sammenfattende: Aldosteronantagonister kan anvendes som det bedste valg hos patienter med primær hyperaldosteronisme. I øvrigt til patienter med resistent hypertension som 4. valg.

Betablokkere
Betablokkere har i talrige, store undersøgelser vist, at de er effektive til at nedsætte blodtrykket, samtidigt med, at de giver en reduktion i morbiditet og mortalitet. Sammenlignende undersøgelser med diuretika og betablokkere har vist, at medikamenterne er ligeværdige. Det er demonstreret, at betablokkere ligesom thiazider kan have en diabetogen effekt (28). Life-studiet og Ascot-studiet har vist, at hypertensions-behandling baseret på betablokkeren atenolol havde en ringere effekt på nedsættelse af apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI) end behandling baseret på de nyere antihypertensive medkamenter som losartan (29) og amlodipin + perindopril om nødvendigt (5). En meta-analyse har vist, at risikoen for at få en apopleksi er 16 % (CI 4-30 %) højere for betablokkerbehandling (specielt dokumenteret ved anvendelse af atenolol) end for behandling med andre antihypertensiva. CAFE -studiet har måske givet den patofysiologiske forklaring på denne forskel, idet undersøgelsen har vist, at betablokkeren atenolol ikke nedsætter det centrale tryk i aorta i samme grad som en behandling med amlodipin +/- perindopril, til trods for samme blodtryksreduktion i arteria brachialis (30). Disse fund sammenholdt med, at betablokkerne har flere bivirkninger end calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonister og diuretika, gør, at man fra selskabets side ikke længere anbefaler betablokkere som førstevalgspræparat til ukompliceret hypertension. Betablokkerne er forsat førstevalgspræparater hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Naturligvis kan de forsat bruges som 4. medikament i kombinationsbehandling, hvis blodtrykket kræver yderligere behandling.
Sammenfattende: Betablokkere er ikke førstevalgspræparat ved ukompliceret hypertension, men anvendes primært, hvis andre samtidige sygdomme eller tilstande indicerer anvendelse af en betablokker.

Calciumantagonister
På baggrund af kemisk struktur og virkningsprofil skelnes mellem dihydopyridiner (overvejende karselektive) og non-dihydropyridiner (direkte kardial effekt). Der findes ingen direkte sammenlignede studier mellem de forskellige calciumantagonister på kardiovaskulære endepunkter. Men klinisk kontrollerede undersøgelser har overordnet vist, at såvel dihydropyridiner som non-dihydropyridiner er effektive både til at reducere blodtrykket og det samlede antal kardiovaskulære hændelser (23, 24, 31, 32, 33). Dog har flere studier samt metaanalyser vist, at calciumantagonister er mindre effektive til at forebygge hjertesvigt sammenlignet med ACE-hæmmer eller diuretika/betablokker baseret behandling (20, 33, 34). Amlodipin er den mest veldokumenterede calciumantagonist i store undersøgelser. Calciumantagonister kan anvendes både ved diabetes og nedsat nyrefunktion. Perifere ødemer, der især kan opstå ved dihydropyridin behandling, er som regel dosisafhængige og resistente for diuretika behandling. Er ødemerne udtalte, kan man vælge at reducere dosis eller skifte til en tredjegenerations dihydropyridin som f.eks. lacidipin eller lercanidipin. Alternativt må skiftes til andet behandlingsregime. Tidligere formodninger om øget risiko for udvikling af cancer, øget blødningstendens samt øget risiko ved anvendelse af calciumantagonister hos patienter med koronar hjertesygdom, har vist sig grundløse. Det anbefales at anvende præparater med langsomt indsættende virkning, der kan doseres én gang dagligt. Anvendelse af sublingual adalat ved svær hypertension frarådes.
Sammenfattende: Calciumantagonister er effektive antihypertensiva tilhørende førstevalgsgruppen på lige fod med thiazider, ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonister. Valget er særligt fordelagtigt ved iskæmisk hjertesygdom.

ACE-hæmmere
ACE-hæmmerbehandling er aldrig testet mod placebo men mod diuretika / betablokkere blandt patienter med hypertension i store kliniske randomiserede endepunktsstudier med i alt 45.795 deltagere, hvoraf 50-97 % var uden påvist hjertekarsygdom (20, 21, 26, 32). Patienterne var midaldrende eller ældre, havde grad 1-3 hypertension, og 50-90 % af patienterne havde tidligere været i antihypertensiv behandling. ACE-hæmmerne har overordnet set vist sig ligeværdige med andre førstevalgs-præparater, og der synes at være tale om en klasseeffekt. Som sekundær profylakse til patienter med manifest atherosclerose med eller uden hypertension er der påvist en klinisk betydende morbiditets- og mortalitets-reducerende effekt i to store undersøgelser for ACE-hæmmerne (perindopril og ramipril) (35, 36). S-kreatinin bør måles 2-4 uger efter behandlingsstart og herefter hver 6.-12. måned. Forhøjet s-kreatinin udgør ikke i sig selv en kontraindikation. En vis kreatininstigning er forventelig, men ved en stigning på mere end 30 % må betydende nyrearteriestenose mistænkes og behandlingen nedtrappes eller seponeres evt. nedtrappes. Der kan også være tale om præglomerulær modstand af anden årsag som f.eks. nefrosklerose, hvilket ligeledes kan vanskeliggøre behandlingen med ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonist. På grund af mulig fosterskadende effekt, bør ACE-hæmmer behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet.
Sammenfattende: ACE-hæmmere er et ligeværdigt førstevalg til behandling af hypertension. Der synes at være særlig gavn af ACE-hæmmerbehandling ved samtidig hjerteinsufficiens, diabetes, parenkymatøs nyresygdom eller manifest aterosklerotisk sygdom.

Angiotensin-II antagonister
Der foreligger efterhånden en række klinisk endepunktsundersøgelser blandt dels ældre patienter med hypertension (SCOPE) og dels hypertensive med forøget kardiovaskulær risiko (LIFE- og VALUE) (25, 29, 37). I LIFE sås blandt 9193 patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi en signifikant og tilsyneladende blodtryksuafhængig 25 % relativ reduktion af risikoen for apopleksi i angiotensin-II antagonistgruppen (losartan) sammenlignet med betablokkergruppen (atenolol). Der var en lavere incidens af type 2 diabetes i losartangruppen (29). I VALUE sås blandt 15.313 randomiserede hypertensive i forøget kardiovaskulær risiko, at valsartan ikke var bedre end amlodipin til at forebygge kardiel sygelighed og dødelighed eller apopleksi. Subgruppeanalyse viste, at der var signifikant færre myokardieinfarkter blandt amlodipinbehandlede, men til gengæld signifikant lavere incidens af diabetes i valsartangruppen (37). Der findes ikke rene hypertensions-studier, hvor ACE-hæmmere sammenlignes med angiotensin-II antagonister, men derimod et meget omfattende studie (ONTARGET) hvor patienter med kardiovaskulære sygdomme og/eller diabetes blev randomiseret til ACE-hæmmer Ramipril versus angiotensin-II antagonisten Telmisartan (7). Adderet til øvrig behandling var de to behandlingsprincipper ligeværdige mhp. det primære sammensatte endepunkt bestående af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller hospitalisering for hjertesvigt. Bivirkningsfrekvensen var lavere i Telmisartangruppen, specielt vedr. hoste og angioneurotisk ødem. Renale komplikationer målt som uræmikrævende dialyse, fordobling af s-kreatinin og død, var ligeledes ens for de to behandlingsprincipper (38) Således var hos et bredt spektrum patienter med kardiovaskulære sygdomme og/eller diabetes med eller uden hypertension de to behandlingsprincipper ligeværdige. Derimod var en kombinationsbehandling bestående af Ramipril + Telmisartan behæftet med højere frekvens af bivirkninger uden nogen benefit på kardiovaskulære komplikationer, endda medførte kombinationsbehandlingen en øget frekvens af renale komplikationer. Således kræver "dual-blokade" hos en sådan patientgruppe meget nøje overvejelser, og er sjældent indiceret. I mange undersøgelser har bivirkningsprofilen for angiotensin-II antagonister været på niveau med placebo. S-kreatinin bør måles efter 2-4 uger og herefter hver 6.-12. måned. Forhøjet s-kreatinin er ikke i sig selv en kontraindikation. Ved en kreatininstigning på mere end 30 % må betydende nyrearteriestenose mistænkes, og behandlingen nedtrappes eller seponeres. På grund af mulig fosterskadende effekt, bør angiotensin-II antagonist behandling afbrydes ved planlagt eller konstateret graviditet.
Sammenfattende: Angiotensin-II antagonister er et ligeværdigt førstevalg til behandling af hypertension. Valget synes særligt fordelagtigt ved diabetes med albuminuri. Angiotensin-II antagonister kan anvendes til hjerteinsufficiente ved ACE-hæmmerintolerans.

Direkte renin-hæmmere
Det nyeste behandlingsprincip til hæmning af renin-angiotensin systemet er såkaldte direkte renin-hæmmere som hæmmer renins interaktion med angiotensinogen, således at der kun dannes yderste beskedne mængder af angiotensin I og dermed også af angiotensin II. På nuværende tidspunkt findes der kun et medikament inden for gruppen som er markedsført, nemlig aliskiren. Det er veldokumenteret, at medikamentet har en blodtryksnedsættende virkning svarende til andre antihypertensiva, også inden for gruppen af medikamenter der hæmmer renin angiotensin systemet. Der er på nuværende tidspunkt ingen viden om gevinst vedrørende reduktion i kardiovaskulære hændelser. Bivirkningsfrekvens ved dosering på maximum 300mg dgl er på placeboniveau. Der foreligger data, der viser yderligere blodtryksreduktion, når medikamentet adderes til patienter, som ikke er velbehandlet på angiotensin-II antagonister (39). Aliskiren i kombination med angiotensin-II antagonisten losartan giver yderligere reduktion i albuminuri hos type 2 diabetikere med nefropati (40). I et andet studie gav aliskiren 300 mg samme reduktion i venstre ventrikels muskelmasse som losartan 100 mg, men kombinationen førte ikke til yderligere regression af venstre ventrikel hypertrofi (41). Der findes igangværende endepunktsstudier.
Sammenfattende: på nuværende tidspunkt er aliskiren ikke et førstevalgspræparat, dette kræver yderligere dokumentation vedrørende effekt på kardiovaskulære komplikationer. Aliskiren synes specielt velegnet til kombinationsbehandling.

Alfablokkere og centraltvirkende antihypertensiva
Det skal pointeres, at der er mangelfuld dokumentation for alfablokkere og centraltvirkende antihypertensiva effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. I den store amerikanske ALLHAT undersøgelse indgik fire arme, og i en blev anvendt alfablokkeren doxazosin. Imidlertid blev doxazosin armen præmaturt lukket p.g.a. øget forekomst af hjertesvigt (20).
De hyppigst anvendte centraltvirkende antihypertensiva i Danmark er metyldopa og moxonidin. Metyldopa har virkningsmekanisme over centrale $alfa_2$-adrenerge receptorer i hjernestammen, mens moxonidin binder sig selektivt til I_1-imidazolinreceptorer ligeledes lokaliseret i hjernestammen. Metyldopa er afregistreret, men der kan søges speciel tilladelse til udlevering i Lægemiddelstyrelsen.
Træthed, sedation og mundtørhed er bivirkninger til begge.
Sammenfattende: alfablokkere og centraltvirkende antihypertensiva anbefales ikke som førstevalgspræparater. Alfablokkerne er særlig gavnlige ved samtidig prostatahypertrofi. Metyldopa anvendes hovedsagelig til gravide. Det skal understreges, at moxonidin ikke kan anvendes ved graviditet.

Kolesterolsænkende behandling
Hypertension, hyperkolesterolæmi, tobaksrygning, diabetes og familiær disposition accelererer atheroscleroseprocessen, og samtidig intervention imod alle betydende modificérbare risikofaktorer bør overvejes hos alle patienter med hypertension. Risikoen for koronarsygdom er stærkt associeret til det forhøjede blodtryk, men den beskyttende effekt af antihypertensiv behandling er dog kun partiel. Lipidsænkning med statin anbefales til alle hypertensionspatienter med kendt hjertekarsygdom eller type 2 diabetes (8, 42). Målet er i den situation et total kolesterol < 4,5 mmol/l og LDL kolesterol < 2,5 mmol/l. Til patienter med hypertension under 80 år selv uden iskæmisk hjertekarsygdom anbefales lipidreducerende behandling (diætintervention og oftest supplerende medikamentel behandling), såfremt patientens samlede 10-års risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt er høj eller meget høj (mere end 20 % (se tabel 2)) (43, 44, 45). Hos disse patienter er behandlingsmålet total kolesterol < 5 mmol/l og LDL kolesterol < 3 mmol/l.

Sammenfattende: Lipidsænkende behandling bør overvejes hos patienter med hypertension under 80 år vurderet ud fra deres samlede risikoprofil. Statinbehandling er indiceret hos alle hypertensionspatienter med kendt iskæmisk hjertekarsygdom, apopleksi/TCI eller type 2 diabetes.

Acetylsalicylsyre

Hos patienter med velreguleret hypertension har HOT-studiet demonstreret en marginal effekt af acetylsalicylsyre 75 mg dagligt. Der sås en signifikant reduktion i antallet af myokardieinfarkter, men også en øget risiko for gastrointestinal blødning (46). Ved hypertension og manifest kardiovaskulær sygdom er der klar indikation for behandling med acetylsalicylsyre 75 mg daglig (47). Seneste ESH-guidelines anfører samme indikation, men anfører også at behandlingen kan overvejes hos patienter uden kardiovaskulær sygdom hvis de er ældre end 50 år, hvis der er let forhøjet s-kreatinin eller en høj kardiovaskulær risiko på baggrund af andre risikofaktorer (3). Seneste publicerede metaanalyse anbefaler ikke acetylsalicylsyre som primær prævention, da genvinsten synes at blive udbalanceret af øget risiko for alvorlige blødningsepisoder (48, 49).

Sammenfattende: Kun hypertensionspatienter med manifest kardiovaskulær sygdom bør tilbydes acetylsalicylsyrebehandling, hvis blodtrykket er velreguleret og blødningsrisikoen i øvrigt lille.

Behandlingsprincipper for forskellige patientgrupper

Ukompliceret hypertension

Ved ukompliceret hypertension forstås: hypertension uden anden sygdom, men evt. med tilstedeværelse af risikofaktorer og/eller hypertensive organforandringer. Håndteres bør såvel øvrige modificerbare risikofaktorer som det forhøjede blodtryk, som bør sænkes til < 140/90 mmHg. Overvægt, fysisk aktivitet, rygning samt overdreven indtagelse af salt, lakrids eller alkohol bør håndteres hos alle. Thiazider, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonister er lige effektive til at sænke blodtrykket og til at forebygge blodtryksrelaterede sygdomme, og er derfor ligeværdige førstevalgspræparater. Som hovedregel opnås størst additiv effekt ved at kombinere ACE-hæmmere eller angiotensin-II antagonister med enten et diureticum eller en calciumantagonist. Kombinationsterapi med 2-3 præparater vil ofte være nødvendigt for at nå de rekommanderede mål. Det bør tilstræbes at give den antihypertensive behandling ved en daglig dosering. Lægen bør ved valg af antihypertensiva gøre sig økonomiske overvejelser både af hensyn til patient og samfund. Mange patienter har behov for flerstofsbehandling, ikke mindst efter stramning af behandlingsmålet for mange patientgrupper. Andre medikamenter end førstevalgspræparater, som kan anvendes i kombinationsterapi er: betablokkere, alfablokkere, aldosteronantagonister, imidazolinreceptorhæmmere, og senest er tilkommet en peroral reninhæmmer, aliskiren. Behandling med mere end 4 antihypertensiva samtidig må anses for en specialistopgave. Graden af hypertension påvirker håndteringen:

Grad 1 hypertension

Der startes med monoterapi. Dosisjustering og evt. tillæg af yderligere et præparat bør foregå med 2-4 ugers intervaller indtil målet er nået. Nye data tyder på, at behandlingsmålet bør nås inden for 3-6 måneder, og at for langsom regulering medfører øget risiko for AMI og apopleksi (50).

Grad 2 hypertension

Kombinationspræparater bør overvejes ved start af behandling særlig hos yngre samt hvis det initiale blodtryk er bestemt ved døgn- eller hjemmeblodtryksmåling. Behandlingen bør justeres med få ugers intervaller indtil målet er nået (50).

Grad 3 hypertension

Patienten bør indlægges ved symptomer på hypertensiv encefalopati eller akut hypertensivt hjertesvigt. Behandlingen følger anbefalingerne i Dansk Hypertensionsselskabs vejledning i akut svær hypertension (www.DaHs.dk). Såfremt patienten ikke har symptomer bør man starte behandling indenfor dage, når blodtryksniveauet er fastlagt ved gentagne målinger - om muligt ved døgnblodtryksmåling. Kombinationsbehandling bør overvejes initialt, og ACE-hæmmere samt angiotensin-II antagonister bør undgås, indtil det er afklaret om patienten har renovaskulær hypertension. Blodtrykket bør initialt kontrolleres med dages til få ugers intervaller indtil systolisk blodtryk er < 160 mm Hg. Herefter fortsættes som ved grad 2 hypertension.

Hypertension hos ældre og ved isoleret systolisk hypertension

Der foreligger en række kontrollerede undersøgelser, der samstemmende viser, at ældre patienter med hypertension har god effekt af behandling (33,34). Sammenlignet med yngre hypertensionspatienter reduceres kardiovaskulære hændelser i lige så høj grad eller mere hos personer > 60 år. En nylig publiceret placebo kontrolleret undersøgelse (51) hos raske patienter > 80 år med hypertension blev standset før tid, da man ved interimanalysen fandt, at antihypertensiv behandling med behandlingsmål < 150/80 mmHg medførte signifikant reduktion i død af apopleksi og død (9). En metaanalyse af subgrupper med patienter > 80 år fra mange af de øvrige store interventionsundersøgelser har vist betydelig reduktion i kardiovaskulære endepunkter, men samtidig en tendens til stigende mortalitet i kontrast til HYVET-studiet (51) Den gavnlige effekt af hypertensionsbehandling hos ældre har været opnået ved anvendelse af en række forskellige antihypertensiva som første eller andet valg: thiazider/betablokkere, ACE-hæmmer, angiotensin-II antagonister eller calciumantagonister. Hos ældre patienter stiles mod at normalisere blodtrykket dvs. mindre end 140/90 mmHg, men der er større risiko for orthostatisk hypotension, og behandlingsintensiteten bør øges i flere mindre trin men med korte intervaller, som det nu anbefales ved yngre patienter, særligt ved skrøbelige ældre patienter.

Isoleret systolisk hypertension (ISH) defineres som et systolisk blodtryk ≥ 140 mmHg og diastolisk blodtryk< 90 mmHg. ISH afspejler øget stivhed i de store arterier på baggrund af degenerative forandringer. ISH optræder med tiltagende hyppighed ved stigende alder. Placebo kontrollerede undersøgelser ved ISH har vist en betydelig behandlingsgevinst på kardiovaskulære endepunkter (51). Der bør stiles mod at sænke det systoliske blodtryk til <140 mmHg, såfremt det tåles, hvilket ofte er tilfældet.

Sammenfattende: Hypertension hos ældre og patienter med ISH bør behandles efter de samme generelle retningslinjer, der gælder for yngre og for patienter med normalt pulstryk. Kombinationsbehandling er næsten altid påkrævet, men behandlingsintensiteten hos ældre bør øges i flere mindre trin med korte intervaller. Der er ofte andre komplicerende sygdomme og valget af antihypertensiva må tage hensyn til dette.

Hypertension ved hjertesygdom*: V*enstre ventrikel hypertrofi

Hypertrofi af venstre ventrikel øger den kardiovaskulære risiko hos hypertensionspatienter. Alle anvendte antihypertensiva giver regression af venstresidig ventrikelhypertrofi nogle hurtigere end andre. I LIFE undersøgelsen fandt man en større regression af venstresidig ventrikelhypertrofi med en angiotensin-II antagonist (losartan) i observationsperioden end med en betablokker (atenolol), vurderet ud fra EKG såvel som ekkokardiografi (52). I samme undersøgelse er det påvist, at losartan var bedre end atenolol til at forebygge cerebrovaskulære hændelser og nye tilfælde af atrieflimren (53).

Sammenfattende: Hos patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi er angiotensin-II antagonist af nævnte grunde et bedre valg end en betablokker. Hvorvidt en angiotensin-II antagonist er bedre til at forebygge kardiovaskulære hændelser end calciumantagonister, ACE-hæmmere eller thiazider er ikke undersøgt hos denne patientgruppe.

Hypertension ved hjertesygdom*: *Iskæmisk hjertesygdom

Iskæmisk hjertesygdom er en hyppig organmanifestation ved hypertension. Tilsvarende vil patienter med iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt ofte have hypertension som tilgrundliggende lidelse. Patienter med hypertension og stabil angina pectoris bør behandles med betablokkere, ACE-hæmmer (35, 36) og calciumantagonister (54, 55, 56). Som i andre situationer er der ikke enighed om, hvorvidt normotensive iskæmi patienter uden hjerteinsufficiens bør behandles (57). Størst behandlingsgevinst ses, når blodtryk ved baseline er ≥ 140/90 mmHg (56). Samstemmende viste ONTARGET undersøgelsen (58), at hos patienter med aterosklerotisk hjertekarsygdom eller diabetes og organforandringer øget forekomst af kardiovaskulær mortalitet og af myokardieinfarkter, hvis systolisk blodtryk var < 125 mmHg. Det skal erindres, at dette bygger på en post hoc "J-kurve analyse" med de usikkerheder, dette måtte indebære. Samlet taler resultaterne dog for, at man ikke bør stile efter et blodtryk lavere end 130 mmHg systolisk hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. ONTARGET viste dog ikke nogen J-kurve tendens vedrørende cerebrovaskulære komplikationer, men en reduktion i risiko for apopleksi helt ned til systolisk blodtryk på 112 mmHg.

Sammenfattende: patienter med hypertension og iskæmisk hjertesygdom uden hjerteinsufficiens bør primært behandles med betablokkere, ACE- hæmmere og calciumantagonister. Målet er nu 130/80 mmHg – næppe lavere.

Hypertension ved hjertesygdom*: *Hjerteinsufficiens

Patienter med samtidig hypertension og hjerteinsufficiens er i høj risiko for nye kardiovaskulære hændelser og en normalisering af blodtrykket er af stor betydning. Der foreligger ingen direkte sammenlignende undersøgelser af forskellige antihypertensivas effekt på den kardiovaskulære risiko hos patienter med hypertension og systolisk hjertesvigt. Rekommandationer baseres på data fra hjerteinsufficiensstudier med blandede populationer af normotensive og hypertensive samt subgruppeanalyser. Asymptomatiske patienter(NYHA I) behandles med ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonister. Har de samtidig hypertension, som ikke er velreguleret adderes betablokker. Ved symptomatisk hjertesvigt (NYHA II, III, og IV) adderes fortrinsvis en alfa/beta-blokker (carvedilol) eller en beta-1-specifik blokker ved lungesymptomer (metoprolol eller bisoprolol) også ved normalt eller lavt blodtryk. Hos patienter med sværere symptomer svarende til NYHA III eller IV tilføjes spironolacton og loop-diuretika vil også være nødvendig af symptomatiske årsager.

Sammenfattende: patienter med hypertension og hjerteinsufficiens bør behandles primært med ACE-hæmmere (angiotensin-II antagonister ved hoste) samt enten en alfa/betablokker eller en beta-1-specifik blokker. Hertil diuretika såfremt patienten er symptomatisk.

Hypertension efter apopleksi og TCI

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi – iskæmisk såvel som hæmoragisk. Metaanalyser har påvist, at graden af blodtrykssænkning er relateret til graden af primær forebyggelse af apopleksi uafhængig af valget af antihypertensivum. Forsigtighed med akut blodtrykssænkning umiddelbart **efter** apopleksi har dog altid været anbefalet, bl.a. med baggrund i kasuistiske observationer af forværring af apopleksi i den akutte situation. Der er to større endepunktsundersøgelser (59, 60), som direkte belyser spørgsmålet om risikoen for recidiv efter veloverstået apopleksi. Hertil kommer enkelte mindre og inkonklusive undersøgelser. Signifikant reduktion af recidivrisikoen har været observeret med et thiazidlignende præparat (indapamid) (59), indapamid + ACE-hæmmer (perindopril) (60) og med en angiotensin-II antagonist (candesartan) (61). I PROGRESS var 50 % af patienterne i anden antihypertensiv behandling før tillæg af studiemedicin eller placebo (60). Der observeredes samme recidivprofylakse af perindopril + indapamid hos "normotensive" – d.v.s. patienter med blodtryk på < 160/90 mmHg som hos hypertensive. Den relative risikoreduktion ved hæmoragisk apopleksi var 0,50 (P<0,05) mod 0,76 ved iskæmisk apopleksi (P<0,05). I en mindre gruppe med TCI observeredes også en gavnlig effekt. ACCESS var interessant, fordi behandlingen blev startet indenfor første døgn efter en akut apopleksi, og fordi den signifikante effekt på fornyet apopleksi blev opnået uafhængigt af blodtrykket (62). ACCESS blev stoppet før tid på grund af den signifikante forskel mellem grupperne, men idet der er tale om en mindre sikkerhedsundersøgelse, må yderligere data afventes inden resultatet eventuelt kan implementeres. PROFESS kunne ikke vise en gavnlig effekt af telmisartan versus. placebo efter apopleksi (10), men MOSES-studiet påviste en mindre fordel ved behandling med angiotensin-II antagonister eprosartan sammenlignet med calciumantagonisten nitrendipin (11). Behandlingsmålet ved apopleksi er reduceret til under 130/80 mmHg med baggrund i de analyser hos patienter med apopleksi, hvor opnået blodtryk under antihypertensiv behandling er relateret til kardiovaskulær risiko (62).

Sammenfattende: Patienter med hypertension bør efter apopleksi tilbydes start på eller intensivering af antihypertensiv behandling. Blodtrykssænkningen i sig selv er formentlig det primære og behandlingsmålet er < 130/80 mmHg. Behandlingen kan iværksættes sikkert efter 1-2 uger, muligvis endnu tidligere. Bedst dokumenteret er kombinationen af ACE-hæmmer og et thiazidlignende præparat, men betydelig effekt har været observeret med et thiazidlignende præparat alene. Ved ACE-hæmmer intolerans er eprosartan den bedst dokumenterede angiotensin-II receptor blokker, som sekundær forebyggelse af apopleksi.

Hypertension ved diabetes mellitus

Type 1 diabetes

Der findes ingen større klinisk kontrollerede studier, som dokumenterer den gavnlige effekt af antihypertensiv behandling ved type 1 diabetes på kardiovaskulære endepunkter. Men antihypertensiv behandling med diuretika og betablokkere forsinker udviklingen af nefropati (63, 64). Har patienterne albuminuri er ACE-hæmmere særligt effektive til at hindre yderligere fald i nyrefunktionen (65). Om angiotensin-II antagonister har en tilsvarende virkning er ikke systematisk undersøgt.

Type 2 diabetes

I modsætning til type 1 diabetes, er der ved type 2 diabetes klar dokumentation for, at såvel en multifaktoriel intervention rettet mod rygning, blodtryk, lipider, kost og fysisk aktivitet (8) er af afgørende betydning for at forhindre makrovaskulære komplikationer og alvorlige kardiovaskulære hændelser. Såvel angiotensin-II receptore blokkere (LIFE) som ACE-hæmmere (ADVANCE) har dokumenteret effekt på såvel kardiovaskulære hændelser og død vurderet henholdsvis overfor atenolol og placebo. Ligeledes har flere studier (RENAAL og IDNT) vist beskyttelse af angiotensin-II antagonister behandling imod forværring af nyrefunktionen (66, 67). I ADVANCE fandtes et blodtryksfald fra 137/78 til 136/73 mmHg på aktiv behandling mod et isoleret diastolisk blodtryksfald fra 137/78 til 140/73 mmHg på placebo (gennemsnitlig fald i hele perioden på aktiv behandling på 5,6/2,2 mmHg (12), hvilket var yderst gavnligt. I andre undersøgelser (UKPDS, ALLHAT) har andre behand-lingsprincipper været undersøgt og fundet ligeværdige med ACE-hæmmere (20, 68), herunder diuretika/betablokker kombi-nation, calciumantagonist og thiazid alene. Dokumen-tationen for ACE-hæmning som overlegent behandlingsprincip ved type 2 diabetes er mindre overbevisende, idet der kun foreligger en enkelt stor placebokontrolleret undersøgelse (ADVANCE), hvor gevinsten synes forklaret ved blodtryks-forskelle – ingen deciderede sammenligning mellem forskellige behandlings-principper, som der foreligger for angiotensin-II antagonister. Flere studier har vist, at ACE-hæmmmer eller angiotensin-II antagonister mindsker forekomsten af nyopstået type 2 diabetes hos hypertensionspatienter sammenlignet med thiazid eller betablokker (20, 21, 26, 29). Der stiles mod et blodtryk < 130/80 mmHg (46).

Sammenfattende: Alle traditionelle antihypertensiva kan anvendes hos patienter med type II diabetes og behandlings-målet er under 130/80 mmHg. Der skal næsten altid anvendes en kombination af to eller flere præparater, og det må anbefales, at der ved type 1 diabetes indgår en ACE-hæmmer og ved type 2 diabetes en angiotensin-II antagonist eller en ACE-hæmmer i det valgte antihypertensive regime. Ved samtidig forekomst af diabetes og mikroalbuminuri kan antihypertensiv behandling med ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonist overvejes også ved blodtryk < 130/80 mmHg.

Hypertension hos nyresyge

Ved hypertension og kronisk nyreinsufficiens er nyrernes gennemblødning ofte nedsat på grund af strukturelle ændringer i nyrernes blodkar (nefrosclerose). Ved samtidig nyreparenkymsygdom spiller volumenekspansion en væsentlig rolle for opretholdelse af det høje blodtryk. Samtidig vil ophobning af metaboliske slutprodukter konkurrere om de transportsystemer, der også secernerer thiazider og loop-diuretika ind i nyrernes tubuli og derved nedsætte deres diuretiske og antihypertensive virkning. Dette kan delvist imødegås ved at anvende loop-diuretika i øget dosering. Generelt anbefales thiazider ikke hvis den glomerulære filtrationshastighed er mindre end 25-35 ml/min, eller hvis s-kreatinin ligger over 200 µmol/l. .

Sammenfattende: Det anbefales at starte antihypertensiv behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin-II antagonist hos patienter med nedsat nyrefunktion, specielt ved samtidig proteinuri. Ved stigning i s-kreatinin på mere end 30 % bør renovaskulær årsag overvejes. Kombinationsbehandling er næsten altid nødvendigt og et diuretikum vil være et logisk valg som andet præparat. Det ideelle behandlingsmål for proteintabende nefropati er < 130/80 mmHg.

Hypertension hos gravide

Der skelnes mellem følgende former for hypertension i graviditeten: Kronisk hypertension, tilstede før graviditeten, - hypertension udviklet i graviditeten efter 20. uge, - hypertension udviklet i graviditeten ledsaget af proteinuri > 0,3 g/ 24 t (præeklampsi), - kronisk hypertension tilstede før graviditeten kompliceret med præeklampsi udviklet efter uge 20.

Kronisk hypertension tilstede før graviditeten

Kvinder med kendt hypertension, vil ofte være i antihypertensiv behandling før graviditetens indtræden. Ofte vil blodtrykket i første halvdel af graviditeten fordre mindre antihypertensiv behandling end vanligt og i mange tilfælde kan der pauseres med behandlingen. ACE-hæmmere, angiotensin-II receptorantagonister og diuretika bør undgås. Betablokkere har tidligere været betragtet som relativt sikre midler til gravide, men nyere undersøgelser har vist, at de giver anledning til væksthæmning af fostret. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik anbefaler i deres konsensusrapport metyldopa som førstevalgspræparat startende med 250 mg x 3 stigende til 500 mg x 3 (69). Alternativt anbefales calciumantagonisten nifedipin startende med 10 mg x 2 stigende til 30 mg x 3 eller labetalol 100 mg x 3 stigende til 300 mg x 4.

Blodtryk under 150/ 95 mmHg giver normalt ikke anledning til antihypertensiv behandling, såfremt der ikke er tegn på organskader

Hypertension udviklet i graviditeten

Følger de ovennævnte skitserede retningslinjer.

Præeklampsi

Den antihypertensive behandling følger de samme retningslinjer som ovenfor, men behandlingen bør foregå i et samarbejde med en obstetrisk afdeling. Ved behov for akut blodtryksnedsættelse bruges ofte hydralazin intravenøst eller labetalol intravenøst eller intramuskulært.

Hypertension og laktation
Metyldopa kan også anvendes her, men hvis dette giver bivirkninger kan betablokkeren labetalol eller metropolol anvendes. Bivirkninger er ikke beskrevet hos det ammede barn, men muligheden er til stede, da begge medikamenter opkoncentreres i modermælken. ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonister bør ikke anvendes.
Sammenfattende: Hos gravide med hypertension er metyldopa fortsat førstevalgspræparat.

Behandlingsmål

Tabel 3. Behandlingsmål baseret på konsultationsblodtryk

Behandlingsmål	Systolisk (mmHg)	Diastolisk (mmHg)
Ukompliceret hypertension	< 140	< 90
Diabetes mellitus	< 130	< 80
Efter apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi	< 130	< 80
Iskæmisk hjertesygdom	130	80
Kronisk nyresyge	< 130	< 80

Kontrol

Når behandlingsmålet er nået, bør patienter med hypertension have kontrolleret

- blodtrykket halv til helårligt
- blodprøver (kreatinin, elektrolytter, lipider og glucose) ca. 1 gang årligt
- sikring af fortsat rygestop
- vejning samt kostrådgivning og tilskyndelse til motion ved tiltagende vægtstigning. Sikre fortsat alkohol- og saltindskrænkning
- overvej at monitorere mikroalbuminuri ca. 1 gang årligt

Væsentlige ændringer i forhold til klarings-rapporten fra Dansk Hypertensionsselskab 2004

Patienter > 80 år med hypertension bør behandles
Bør behandles som yngre med hypertension. Kombinationen indapamid +/- perindopril med behandlingsmålet 150/80 mmHg reducerer såvel risiko for apopleksi som for mortalitet. Andre antihypertensiva reducerer også risikoen for apopleksi. Blodtrykssænkning tåles generelt godt, også hos de +80-årige, men stående blodtryk bør måles før intensivering af behandlingen.
Behandlingsmålet kan for de fleste ældre formentlig godt være 140/90 mmHg, hos skrøbelige ældre må mindre ambitiøse mål ofte accepteres.

Patienter med hypertension og hjertekarsygdom < 130/80 mmHg – iskæmisk hjertesygdom dog ikke lavere end 130/80 mmHg. Alle med behandlingskrævende hypertension bør om muligt behandles til konsultationsblodtryk < 140/90 mmHg svarende til døgn- eller hjemmeblodtryk på < 135/85 mmHg (dagværdier), gerne længere ned mod det optimale blodtryk, som ligger lavere end 130/80 mmHg. Visse grupper har nytte af endnu lavere værdier, herunder patienter med proteintabende nefropati (diabetikere såvel som ikke diabetikere).
Arbejdsgruppen har på baggrund af nye undersøgelser valgt at tilføje den store gruppe af patienter med apopleksi til gruppen, som bør behandles til værdier < 130/80 mm Hg. Yderligere har vi valgt at anbefale, at patienter med iskæmisk hjertesygdom behandles ned i nærheden af, men ikke lavere end 130/80 mmHg.

Betablokkere er ikke længere førstevalg til behandling af hypertension
Betablokkere er ikke længere første valg ved hypertension uden komplikationer, men bør fortsat anvendes til patienter med hypertension og samtidig iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens. Desuden hvis der er en særlig grund til at foretrække betablokade som princip (f.eks. atrieflimren med behov for frekvensregulering, thyreotoxicose, tremor eller migræne). I så fald bør andre betablokkere end atenolol anvendes.

Risikostratificeringen er ændret, således at
1. fremskredet retinopati regnes på lige fod med en hjertekarsygdom,
2. hyperkolesterolæmi regnes som en risikofaktor allerede ved total kolesterol > 5 mmol/l eller LDL kolesterol > 3 mmol/l (tidligere 6,5 mmol/l henholdsvis 4,0 mmol/l). Det vil medføre, at lidt flere patienter vil blive tilrådet at påbegynde medicinsk behandling tidligere frem for at vente ½ - 1 år under non-farmakologisk behandling, hvilket arbejdsgruppen finder hensigtsmæssigt,
3. kreatininclearance < 60 ml/min medregnes som organpåvirkning. Dette har ikke tidligere været gjort på trods af, at nyrefunktionen er stærkt prædiktiv for kardiovaskulærsygdom.

Arbejdsgruppen har valgt at undlade at indføre de mere gennemgribende ændringer, foreslået af det europæiske hypertensions- og kardiologiselskab, hvor bl.a. forskellige karmålinger foreslås indført som supplerende risikofaktorer.

Lipidsænkende behandling ved hypertension lidt mere differentieret end tidligere
Sekundær profylakse (manifest hjertekarsygdom/diabetes): Behandlingsmål < 4,5 mmol/l (total kolesterol), < 2,5 mmol/l (LDL kolesterol).

Primær profylakse OG forhøjet risiko (> 20 % risiko for myokardieinfarkt eller apopleksi): Behandlingsmål < 5,0 mmol/l (total kolesterol), < 3,0 mmol/l (LDL kolesterol).

Primær profylakse og normal risiko:
Der anbefales ikke lipidsænkende behandling.

Hurtigere optitrering af antihypertensiv behandling
Opgørelse fra de store hypertensionsstudier viser, at selv omstillingsfaserne, hvor blodtrykket tillades at stige lidt i en overgangsperiode, koster kardiovaskulære hændelser, hvorfor arbejdsgruppen finder, at regulering af blodtrykket bør foregå så hurtigt, som det er praktisk muligt (indenfor få måneder). Optrapningen kan, såfremt det ikke er praktisk muligt at se patienten så hyppigt i et lægeambulatorium udføres i et sygeplejeambulatorium.

Litteratur

1. Jacobsen IA, Bang LE, Borrild NJ, Feldt-Rasmussen BF, Hansen HS, Ibsen H, et al. Hypertensio arterialis. Klaringsrapport Dansk Hypertensionsselskab 1999.
2. Bang LE, Bruun NE, Christensen KL, Svendsen TL. Hypertensio arterialis. Behandlingsvejledning Dansk Hypertensionsselskab 2004.
3. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25:1105-87.
4. Cook NR, Cutler A, Obarzenek E, Buring JE, Rexroder KM, Kumanyika SK et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes; observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOPH). BMJ 2007; 334: 885-8.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide 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 K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Bertram P, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15):1547-59.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:580-91.
9. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
10. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. for the PRoFESS Study Group: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med. 2008; 359(12):1225-37.
11. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. on behalf of the MOSES study group: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). Stroke 2005; 36:1218-26.
12. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. ADVANCE Collaborative Group, Lancet 2007; 370: 829–40.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
14. Hansen TW, Staessen JA, Zhang H, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L et al. Cardiovascular outcome in relation to progression to hypertension in the Copenhagen MONICA cohort. AM J Hypertens. 2007; 20(5):483-91.
15. Ibsen H, Jørgensen T, Jensen GB, Jacobsen IA. Hypertension – forekomst og behandling. Ugeskr Læger 2009; 171: 1998-2000.
16. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. Br J Clin Pharmacol 1981; 12: 7-14.
17. Olsen MH, Ibsen H, Mogensen CE. Mikroalbuminuri. Ugeskr Læger 2009; 171: 2097-100.
18. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Hypertension 2003; 42:878-84.
19. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Diatary Approches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Eng J Med 2001; 344: 3-10.
20. 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: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981–97.
21. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.
22. Black H, Elliot W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. JAMA 2003;289**:**2073–82.
23. Brown M, Palmer C, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
24. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
26. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–16.

27. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Hypertension 2007; 49: 839-45.
28. Gress TD, Nieto FJ, Shanar E, Wofford MR, Bracati Fl. Hypertension and antihypertensive therapy as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342: 905-12.
29. Dahlőf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
30. 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 (CAFE). Circulation 2006; 113(9): 1213-25.
31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calciumantagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. Teh international verapamil-trandalopril study (INVEST): A randomiced controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805-18.
32. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–56.
33. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.
34. Psaty BM, Lumly T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis.JAMA 2003; 289: 2534-44.
35. The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
36. Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators.Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 6:782-8.
37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
38. Mann JF, Schiemeder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al: Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, doubleblind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547-53.
39. Opial S, Yarows SA, Patel S, Fang H. Efficacy and safety og combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised double-blind trial. Lancet 2007; 370:221-29.
40. Parving H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med 2008; 358: 2433-2466.
41. Solomon SD, Applebaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V et al: Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119(4):530-7.
42. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 2307-13.
43. Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7-22.
44. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:1149-58.
45. The Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. Eur Heart J 2008; 29: 499-508.
46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
47. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infaction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
48. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in woman and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295(3): 306-13.
49. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR: Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease:a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2009; 301(18):1909-19.
50. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, EKman S, Hansson L et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. Lancet 2004; 363: 2049.
51. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. Lancet 1999; 353:793–96.
52. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Circulation 2003;108: 684-90.

53. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E et al.: Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(5): 712-9.
54. Pitt B, Byington RP, Furberg CD for the PREVENT investigators: Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation 2000; 102: 1503-10.
55. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al for the Camelot investigators: Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004; 292: 2217-26.
56. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial Lancet 2004; 364: 849–57.
57. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzime inhibitor in stable coronary artery disease. New Engl J Med 2004; 351: 2058-68.
58. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial. J Hypertens 2009; 27: 1360-9.
59. PATS collaborating group: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J 1995; 108: 710-17.
60. PROGRESS collaborative group.Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 358: 1033-41.
61. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J et al on behalf of the ACCESS study group: The ACCESS study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 2003; 34: 1699-1703.
62. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S et al. for the PROGRESS collaborative group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006; 24: 1201.
63. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. Diabetologia 1999; 42: 263-85.
64. Parving H-H. Renoprotection in diabetes:genetic and non-genetic risk factors and treatment. Diabetologia 1998; 41: 745-59.
65. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 1456–62.
66. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
67. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–69.
68. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–20.
69. Skajaa K, Bang U, Jensen H, Mortensen T. Dansk Obstetrisk Selskabs Guidelines: Hypertension hos gravide. Www.dsog.dk, 2003.

Resumé af rapporten:

Indikation for intervention ved hypertension: Absolut 10 års risiko for apopleksi eller myokardieinfarkt: meget høj (>30 %), høj (20-30 %), middel (15-20 %) og lav (<15 %)

Risikofaktorer Organpåvirkning Anden sygdom	"Højt normalt blodtryk" SBT 130-139 DBT 85-89	Grad 1 SBT 140-159 DBT 90-99	Grad 2 SBT 160-179 DBT 100-109	Grad 3 SBT ≥ 180 DBT ≥ 110
Ingen		Lav risiko	Middel risiko	Høj risiko
1-2 risikofaktorer		Middel risiko	Middel risiko	Meget høj risiko
≥ 3 risikofaktorer eller organpåvirkning		Høj risiko	Høj risiko	Meget høj risiko
Diabetes, nyre eller hjertekarsygdom *	Meget høj risiko	Meget høj risiko	Meget høj risiko	Meget høj risiko

SBT = systolisk blodtryk, DBT = diastolisk blodtryk.
*Hjertekarsygdom: cerebrovaskulær sygdom, iskæmisk hjertesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, Perifer vaskulær sygdom eller fremskreden retinopati (fundus hypertonicus III-IV)
Modificeret efter ESH/ESC's guidelines 2007 (3).

Lav risiko (< 15 %):
non-farmakologisk behandling med blodtrykskontrol hver 6-12 måned. Ved uændret status startes farmakologisk behandling.

Middel risiko (15-20 %):
non-farmakologisk behandling med blodtrykskontrol hver 3-6 måned. Ved uændret status startes farmakologisk behandling.

Høj (20-30 %) og meget høj (> 30 %) risiko:
farmakologisk behandling startes så snart blodtryksniveauet er fastlagt ved gentagne målinger af konsultationsblodtrykket over timer til dage samt non- farmakologisk behandling.

Risikofaktorer:
- ***Familiær disposition*** til kardiovaskulær sygdom,
- ***Rygning***,
- ***Hyperkolesterolæmi*** (total kolesterol > 5,0 mmol/l eller LDL kolesterol > 3,0 mmol/l),
- ***Høj alder:*** mænd > 55 år, kvinder > 65 år,
- ***Øget abdominal omfang*** (mænd: ≥ 102 cm, kvinder: ≥ 88 cm).

Organpåvirkning:
- ***Venstre ventrikelhypertrofi***. Ved electrokardiografi anvendes enten Sokolow-Lyon kriteriet hvor R5 eller R6 + SV1≥ 3,5 mV eller Cornell kriteriet hvor sum af RAVL + SV3 (hos kvinder adderes 6 mm) multipliceret QRS bredden ≥ 2,440 mm x msek. Begge kriterier anvendes, hvis der ikke påvises hypertrofi med den første. Ved ekkkokardiografi anvendes ASE-formlen, hvor venstre ventrikels masse beregnes som: LV masse = 0,832 (IVSD + LVEDD + PWTD)^3 - (LVEDD)^3+ 0,6 g. BSA = vægt (kg) ^{0,425} x højde (cm) ^{0,725} x 71,84 x 10^{-4}. Der er ventrikelhypertrofi, hvis LVM/BSA er 116 g/kvm for mænd henholdsvis 104 g/kvm for kvinder # (16) (www.ekkokardiografi.dk)
- ***Forhøjet s-kreatinin***
- ***Nedsat kreatininclearance*** < 60 ml/min (eventuelt estimeret #)
- ***Mikroalbuminuri*** > 2,0 mg/mmol albumin/kreatinin i morgen spoturin (den valgte grænse indikerer subklinisk kardiovaskulær skade og er lavere end den, der sædvanligvis bruges til forudsigelse af diabetisk nefropati – som ofte er 3,5 mg/mmol) (17).

Intervention - strategei

Non-farmakologisk
Bør gennemføres hos alle hypertensive patienter, når der er indikation for intervention, og det skønnes at patienten er motiveret. Vigtigst med hensyn til blodtrykket er motion og diætintervention. Rygestop bør overvejes. Elimination af evt. overforbrug af salt, alkohol og lakrids.

Farmakologisk
Der kan vælges frit mellem de 4 præparatgrupper TIA (thiazider), CCB (calciumantagonister), ACEI (ACE-hæmmere) og ARB (angiotensin-II antagonister). Lipidsænkning anbefales ved samtidig diabetes og ved manifest hjertekarsygdom (mål < 4,5 mmol/l (total kolesterol), < 2,5 mmol/l (LDL kolesterol)), samt hvis patientens samlede risiko for hjertekarsygdom overstiger 20 % på 10 år (mål < 5,0 mmol/l (total kolesterol), < 3,0 mmol/l (LDL kolesterol)). Acetylsalicylsyre 75 mg daglig såfremt patienten samtidig har manifest atherosclerose og velbehandlet blodtryk. Ved kombinationsbehandling vælges først tillæg af præparater fra de "4 præparatgrupper". Herefter kan tillægges betablokker, alfablokkere, aldosteronantagonist, centraltvirkende præparater eller reninhæmmer.

Farmakologisk intervention ved særlige tilstande

Ældre	Valg af antihypertensiva afhænger oftest af andre samtidige lidelser. Forsigtig dosering tilrådes, men behandlingsmålet kan ofte være det samme som hos yngre
Diabetes mellitus	Oftest behov for 2-stofsbehandling. Ved type 1 diabetes bør en ACEI indgå og ved type 2 diabetes en ARB eller ACE-hæmmer i det valgte regime. Ved albuminuri bør ARB eller ACEI overvejes selv ved blodtryk < 130/80 mmHg
Iskæmisk hjertesygdom (uden hjerteinsufficiens)	BB, ACE-hæmmere og calciumantagonister
Hjerteinsufficiens	Uden symptomer: ACEI eller ARB. Med symptomer: ACEI eller ARB, med tillæg af BB samt evt. spironolacton og loop-diuretika.
Venstresidig ventrikel hypertrofi	BB ikke førstevalg
Efter apopleksi/TCI	Kombination af ACEI + et thiazidlignende præparat. Oftest med tillæg af andre antihypertensiva. Patienter med transitorisk cerebral iskæmi (TCI) bør behandles på samme måde.
Kronisk nyresyge	ACEI eller ARB eventuelt i kombination med diuretika er initial behandling.
Graviditet	Seponering af ACEI og ARB. Der bør skiftes til methyldopa. Alternativt nifedipin eller labetalol.
Amning	Som graviditet.

Behandlingsmål ved hypertension (konsultationsblodtryk)

Behandlingsmål	Systolisk (mmHg)	Diastolisk (mmHg)
Ukompliceret hypertension	< 140	< 90
Diabetes mellitus	< 130	< 80
Efter apopleksi og TCI	< 130	< 80
Iskæmisk hjertesygdom	130	80
Kronisk nyresyge	< 130	< 80

Screening for hypertension
Screening for hypertension bør foregå ved konsultationsmålinger med kviksølvmanometer eller godkendt og årligt kalibreret automatisk blodtryksapparat (www.DaHs.dk). Før behandlingsstart anbefales supplerende døgn- eller hjemmeblodtryksmåling efter standardiseret protokol (vejledende retningslinjer findes på www.DaHs.dk) – især, hvis der ikke er hypertensive organforandringer.

Kontrol
Når behandlingsmålet er nået, bør patienter med hypertension have kontrolleret

- blodtrykket halv til helårligt
- blodprøver (kreatinin, elektrolytter, lipider og glucose) ca. 1 gang årligt
- sikring af fortsat rygestop
- vejning samt kostrådgivning og tilskyndelse til motion ved tiltagende vægtstigning. Sikre fortsat alkohol- og saltindskrænkning
- overvej at monitorere mikroalbuminuri ca. 1 gang årligt