

Hypertoni – hett ämne för Läkartidningens skribenter

Från observationer och diet till kirurgi och stora kliniska läkemedelsstudier



Hypertoni som kliniskt fenomen och som kardiovaskulär riskfaktor har beskrivits och debatterats av en rad framstående svenska hypertoniforskare i ett stort antal artiklar under Läkartidningens gångna 100 år. Här några av många märkespersoner (från vänster till höger): Eskil Kylin skrev om »hyperglykemi-hyperurikemi-hypertoni«-syndromet redan 1923, Bertil Hood var den förste att 1954 pröva medikamentell behandling, Stina Björk var klinisk forskare och en av få kvinnor i denna manligt dominerade sfär, Björn Folkow började studera strukturella kärlförändringar under 1950-talet, Lars Werkö har bl a betonat hypertoni som en riskfaktor som bör behandlas, Gösta Tibblin bedrev epidemiologisk forskning och Lennart Hansson har bedrivit farmakologiska behandlingsstudier.

■ Intresset för hypertoni har länge varit märkbart bland skribenter i Läkartidningen. Under de 100 år som tidningen givits ut har en mängd artiklar och debattinlägg publicerats. Dessa har avspeglat sin tids kunskapsnivå och kliniska metoder samt ofta tidigt kunnat referera fynd som framkommit inom internationell forskning (för en sammanfattning se ruta nästa sida).

Författare



Peter M Nilsson

Peter M Nilsson är docent och universitetslektor vid avdelningen för medicin vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö. Han är en flitig skribent i Läkartidningen och ingår dessutom i tidningens referentskara.

Grovt sett kan denna långa period delas upp i fyra delar: Under den första perioden var kliniska observationer och dietbehandling de enda metoder som i praktiken stod till buds (1903–1940). Den andra perioden karakteriseras av att kirurgisk behandling då började användas och de första medikamentella terapierna togs i bruk (1940–1960). Under den tredje perioden introducerades flera nya medikamentella terapier som byggde på landvinningar inom patofysiologisk förståelse (1960–1990). Slutligen, under den fjärde perioden vidgades intresset för hypertoni-frågor till multipla riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och manifesterades i megastudier och meta-analyser inom hypertoniområdet (1990–2003).

Vid en genomgång av publicerade artiklar ur Läkartidningen, tidigare Svenska Läkartidningen, har jag velat exemplifiera utvecklingen under dessa fyra

perioder med ett antal referenser, vid sidan av internationella, utan anspråk på att vara heltäckande.

Under denna tid publicerades även artiklar på svenska om hypertoniforskning i Nordisk Medicinsk Tidskrift, senare Nordisk Medicin.

Den som vill fördjupa sig mer i biografiska uppgifter om svenska hypertoniforskare under denna tid hänvisas till sammanställningar som gjorts [1, 2]. Bland märkesnamn inom hypertoniforskning under denna långa period kan bl a nämnas *Eskil Kylin* (1889–1975), *Hilding Berghlund* (1887–1962), *Bertil Hood* (1917–1991), *Björn Folkow* (1921–), *Lars Werkö* (1919–), *Gösta Tibblin* (1929–1997) och *Lennart Hansson* (1941–2002), men det finns naturligtvis många fler.

Av dessa vill jag gärna nämna *Stina Björk* (1907–1989), internmedicinare och klinisk hypertoniforskare från Upp-

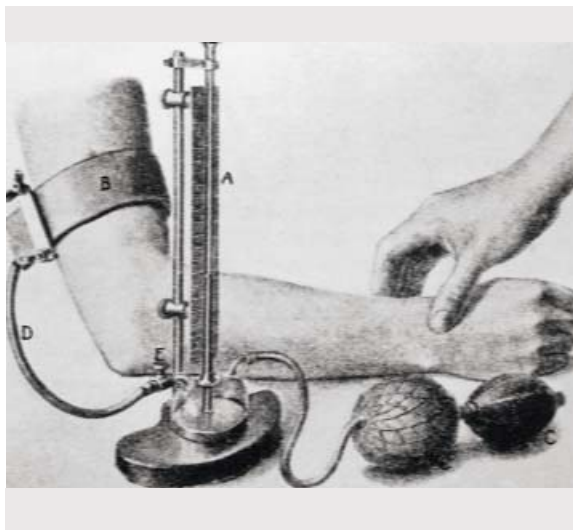


ILLUSTRATION: SCIENCE PHOTO LIBRARY

Nästan jämgammal med Läkartidningen är denna konstruktion för blodtrycks-mätning, den s k Riva-Rocci-sfygmomanometern från år 1896.

sala, som en av de få kvinnorna i denna manligt dominerade forskningssektor.

Bertil Hood bör ha ett speciellt omnämnande, eftersom han var den förste som startade medikamentell hypertoni-behandling i oktober 1950, på Sahlgrenska sjukhuset, och därmed påbörjade en mer än halvsekel lång utveckling mot bättre blodtrycks kontroll hos riskpatienter i vårt land [3]. Det finns en lång rad svenska forskare som arbetat med hypertoni-frågor och som fått sitt arbete speglat i Läkartidningen under perioden (se ruta på sidan 1600).

Saltfattig risdiet tidig behandlingsmetod

Baserat på en rad kliniska observationer om hypertoni och dess samband med variabler man numera inkluderar i det metabola syndromet kunde Eskil Kylin skriva om »hyperglykemi–hyperurikemi–hypertoni«-syndromet redan 1923 [2, 4], något som sedan kom att utvecklas i flera publikationer [5, 6]. Kylin var tidigt inne på begrepp som kapillärresistens för blodflödet (1921) samt insulinresistens (1933). Trots personliga motgångar höll han sitt intresse för hypertoni-forskning aktivt även under åren som kliniker i Jönköping långt från universitetsvärlden.

En bärande tanke hos Kylin var att hypertoni inte var renalt bestämd utan snarare berodde på inresekretoriska störningar, framför allt vad gäller aktiv hypofysär insöndring från framloben (ACTH–kortisol), sjunkande gonadaktivitet, störning i kalkomsättning samt försämrade glukostolerans. Redan tidigt ansåg han att minskad känslighet för insulin var ett viktigt signum för hypertoni-sjukdomen [7].

Vid denna tid fanns inte mycket i terapeutisk väg att erbjuda [8]. Man förespråkade användande av sedativa samt viss diet, t ex Kempners saltfattiga risdi-

et, även om Kylin också var inne på försöksvis medikamentell behandling, med bl a kombinationer av kalktropininjektioner och lugnande medel (luminal) [5].

Man fick ofta nöja sig med att göra goda patologisk-anatomiska studier för att öka kunskapen om sjukdomens kliniska naturalförlopp, bl a dokumenterat av rättsmedicinaren *Einar Sjövall* i Lund [9]. Framsteg gjordes även inom fysiologi där den svenske Nobelpristagaren *Ulf von Euler* beskrev inverkan av katekolaminer på hemodynamiken samt cirkulationseffekter av peptiden hypertensin (angiotensinogen) [10].

Kirurgi och läkemedel i mitten av seklet

Att blodtrycket varaktigt kunde sänkas hos patienter med malign hypertoni genom operativa ingrepp på den sympatiska gränslinjen eller adrenalectomi påvisades av internmedicinaren *Sven Hammarström* i tidiga systematiska studier [11], redovisade i samarbete även med den danske forskaren *Bechgaard*. Dessa metoder hade tidigare introducerats i England. I gengäld fick patienten efter adrenalectomi ofta ett tillstånd av lindrig Mb Addison som krävde kortisolsubstitution.

Den kände njurmedicinaren *Hilding Berglund* utbildade ett flertal kliniker vid S:t Eriks sjukhus i Stockholm, bl a inom hypertoni och dess samband med njursjukdomar. En av hans elever var *Lars Werkö*, en annan *Arthur Engel* som sedermera hamnade som klinikchef i Falun. Dit sökte sig en internmedicinare från Malmö, *Bertil Hood*, för att bl a skriva sin avhandling om njurfysiologi och blodtrycksreglering. Efter studieresor i USA i slutet av 1940-talet var Hood redo att gripa sig an klinisk behandling av patienter med malign hypertoni utan att använda sig av de kirurgiska metoderna. I stället valde man att starta tera-

Hypertoni under 100 år

Hypertoni som kliniskt fenomen och kardiovaskulär riskfaktor har beskrivits och debatterats i ett stort antal publikationer i Läkartidningen (331 artiklar sedan 1965, 141 sedan 1990), för vilka man kan urskilja vissa perioder beroende på den medicinska kunskapsutvecklingen.

Ett tidigt fokus på samband mellan hypertoni och metabola störningar (*Eskil Kylin*) samt mellan hypertoni och njursjukdom (*Hilding Berglund*) har återkommit i nutid med stöd av förfinade mätmetoder.

Klinisk hypertoni-forskning samt debatt om tolkningar av studier och metaanalyser har präglats de senaste årens artiklar om hypertoni.

Under drygt 50 år har en utveckling skett i behandlingen av hypertoni, från kirurgiska ingrepp och monoterapi (hexametonium), introducerad av *Bertil Hood* 1950, till dagens möjligheter att kombinera ett flertal läkemedel i låga till måttliga doser.

En kunskapsutveckling kan beskrivas från synen på hypertoni som isolerat hemodynamiskt fenomen, över komplexa fysiologiska och metabola samband till dagens uppfattning att hypertoni som regel bara är en delkomponent av ett multipelt riskfaktorsyndrom för kardiovaskulär sjukdom.

pin med hjälp av medikamentell sympatikolys via ganglieblockerande läkemedel.

Bertil Hood visade i flera studier att en ordentlig blodtryckssänkning med hexametonium [3], senare i kombination med hydralazin, kunde förebygga stora hemorragiska slaganfall hos patienter med malign hypertoni [12]. Dessa studier byggde efter hand på samlade kliniska material från Göteborg och Uppsala [12-15].

I en av de första artiklarna från 1954 kunde man påvisa mycket goda resultat av blodtryckssänkning hos patienter med malign hypertoni, där tidigare dödligheten var förskräckande hög [12]. Här redogjordes för ett kliniskt material av 113 behandlade hypertoni-patienter där indikationen hade varit benign (!) hypertoni med ett blodtryck över 230/130 mm Hg och samtidiga besvärande symtom, t ex huvudvärk.

För att citera ur *Bertil Hoods* artikel [12]: »Benign essentiell hypertoni med excessiva tryckvärden – mer än 260/160 mm Hg – med eller utan subjektiva besvär, ha behandlats, om patienten varit påtagligt orolig för tryckförhöjningen, exempelvis på grund av en tungt belas-

Viktiga svenska forskningsinsatser kring hypertoni

Flera enskilda svenska forskare och forskargrupper har genom åren publicerat delar av sina resultat i Läkartidningen. Här några exempel:

Strukturella kärlförändringar – endotel – fibrinolys
Björn Folkow, Lars Lind, Sverker Jern

Hemodynamiska studier
Lars Werkö, Hans Lagerlöf, Ed Varnauskas, Rune Sannerstedt

Njurfysiologiska studier – njurartärstenos
Mattias Aurell, Göran Bergström, Bertil Hood, Sven-Erik Bergentz

Sympatikusaktivering – CNS – receptorer
Paul Hjemdahl, Lars Edvinsson, David Erlinge

Vänsterkammarhypertrofi
Björn Dahlöf, Thomas Kahan, Karin Malmqvist

Stroke
Per Olov Wester, Kjell Asplund, Bo Carlberg, Birgitta Stegmayr, Andreas Terént

Diabetes – endokrina hypertoniformer – insulinresistens
Sven-Erik Fagerberg, Bengt Scherstén, Bengt Karlberg, Peter Öhman, Per Björntorp, Roland Rosmond, Hans Lithell, Christian Berne, Peter Nilsson

Epidemiologi och risk
Gösta Tibblin, Kurt Svärdsudd, Calle Bengtsson, Lars Wilhelmsen, Göran Berglund, Thomas Thulin, Lennart Råstam, Lars Hjalmar Lindholm, Jan Cederholm

Farmakologiska behandlingsstudier
Lennart Hansson, Thomas Hedner, Lars Hjalmar Lindholm, Anders Himmelmann, Björn Fagerberg, Björn Dahlöf, Hans Lithell, Thomas Pollare, Christian Berne, Arvo Hänni, Per-Erik Andersson

Läkemedelsepidemiologiska studier
Arne Melander, Ulf Lindblad, Gunnar Lindeberg

Ambulatorisk blodtrycksmätning och terapiresistens
Jan Östergren, Hans Isaksson, Ake Schwan, Inger Enström-Granath, Fredrik Nyström

Njurmedicinska aspekter
Susanne Ljungman, Ola Samuelsson, Staffan Björk, Henrik Mulec, Lars Weiss

Kliniska omhändertagandet vid hypertoni
Göran Berglund, Hans Åberg, Göran Frithz, Bengt-Göran Hansson, Ove K Andersson, Bengt Widgren, Karin Manhem, Anders Svensson, Anders Bergbrant, Tord Ekblom m fl

Genetiska aspekter vid hypertoni
Rickard Reneland, Lisa Kurland, Olle Melander, Kristina Bengtsson

tad familjeanamnes med tidiga dödsfall i cerebral vaskulär lesion eller hjärtinfarkt.« Bertil Hood skriver vidare: »Hög ålder, mer än 65 år, har betraktats som en kontraindikation, och endast ett fåtal fall mellan 60 och 65 år ha behandlats.« I patientmaterialet noterades en påtaglig förbättring hos flertalet samt en reduktion av slaganfall och mortalitet.

Andra publikationer under denna tid beskrev samband mellan psykisk stress och hypertoni [16] samt gav översikter om hypertoniologi [17] och blodtrycksbehandling, bl a effekter av diuretika och rauwolfia [18, 19].

En rad nya terapier introduceras

I början av 1960-talet fanns det fortfarande en debatt om huruvida det var gyn-

samt eller inte att sänka blodtrycket, bl a hävdade *Sixten Kallner* att blodtrycks-sänkning vid benign hypertoni kunde vara skadligt eftersom blodförsörjningen till känsliga vävnader då kunde äventyras. Detta synsätt blev kritiserat, bl a av Werkö som menade att hypertoni var en riskfaktor av betydelse som borde behandlas [20], vilket ledde till att Kallner replikerade [21].

Under denna tid introducerades en rad nya terapier i kliniken, varav några hade en bakgrund redan under 1950-talet men då ännu inte nått massanvändning [22-24]. Bland dessa medel märks tiaziddiuretika (1956), hydralazin, beta-receptorblockerare, kalciumantagonister samt ACE-hämmare [25-27]. Oftast kännetecknades utvecklingen av ökad

specificitet för de olika farmakologiska principerna beroende på ökad kunskap om receptorfarmakologi och patofysiologiska mekanismer.

Under 1970-talet präglades den terapeutiska inställningen av sk stepped-care-modell, dvs en trappstegsordnad ökning av farmaka vad gäller antal och dosering. Detta synsätt kom under 1980-talet att ersättas av en mer individualiserad hypertoni-behandling [29].

I debatten kom det upp hypoteser om att vissa metabola bieffekter av traditionella antihypertensiva läkemedel kunde vålla skada [30], något man dock inte tyckte sig kunna se vad gäller bendroflumetiazid och propranolol i en observationsstudie [31] från den stora hypertoni-mottagningen vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg [32]. Fortfarande är denna fråga aktuell vid tolkning av stora studier, bl a världens största hypertoni-studie ALLHAT.

1990-talets megastudier och metaanalyser

Under 1990-talet kom en rad stora epidemiologiska och kliniska hypertoni-studier. En sammanfattning av dessa skedde inom ramen för SBU-rapporten om behandling av lindrig och måttlig hypertoni (1994), där för första gången även hälsoekonomiska aspekter synliggjordes [33].

Synen på antihypertensiv behandling kom delvis att bli skiftande utifrån olika utgångspunkter med varierande acceptans för nya behandlingsprinciper [29, 34]. Lars Werkö framförde i debatten om SBU-rapporten att hypertoniexperter värderar samma kliniska studier olika och därmed kommer till divergerande slutsatser på samma faktaunderlag, något som är aktuellt än idag. Av stor betydelse för utvecklingen var den ökande förståelsen för vilken central roll som renin-angiotensinsystemet spelar för blodtrycksreglering, njurfunktion och kärllonus [35].

Eftersom hypertoni-patienter i de flesta västländer till antalet utgör den största patientkategorin, varav majoriteten är postmenopausala kvinnor, har utvecklingen gått mot allt större kliniska studier, t ex HOT [36], LIFE [37], ALLHAT [38] och ANBP2 [39] för att nämna några av det senaste decenniets mest omfattade randomiserade, kontrollerade interventionsstudier.

Resultaten från dessa megastudier har blivit analyserade och även kritiskt diskuterade [40], eftersom implikationerna från de olika studierna kan spela stor roll för praktisk patientvård och även för hälso- och sjukvårdens ekonomi i stort. För vissa nyckelgrupper, t ex patienter med kombinationen typ 2-diabetes och hypertoni samt eventuellt sam-

ANNONS

ANNONS

tidigt förekommande njursjukdom (diabetesnefropati), kan denna behandling även betecknas som kostnadseffektiv. Däremot finns andra patientkategorier där kostnadseffektiviteten visats vara mycket låg, t ex bland yngre kvinnor med hypertoni utan andra riskfaktorer enligt SBU-rapporten från 1994 [33].

De senaste årens hypertoni-debatt

Under de senaste 3–4 åren har hypertoni-frågorna i Läkartidningen ofta analyserats och debatterats i samband med publicering av nya studier, metaanalyser och internationella riktlinjer. Det är ofrånkomligt att händelser inom ett så centralt vetenskapligt område för den preventiva medicinen måste leda till debatt och kontroverser.

Detta är i grunden mycket bra, eftersom åsikter och argument då kan brytas mot varandra för ökad klarhet och kritisk distans till olika påståenden. Detta gagnar både den intresserade läkaren/läsaren och, i förlängningen, hypertoni-patienterna.

En skiljelinje kan skönjas mellan debattörer som vill hålla fast vid äldre och väl beprövade hypertoni-medel och de som välkomnar nya medel som del i en bredare terapiarsenal. En annan skiljelinje synes föreligga mellan dem som vill hålla fast vid ett snävare hypertoni-begrepp (för en mer selekterad grupp högriskpatienter) och dem som vill se hypertoni (även vid lägre trycknivåer) som angeläget att uppmärksamma vid multipel riskfaktorbedömning. Slutligen kan en skiljelinje skönjas mellan dem som betonar att hypertoni-medel är olika till sina egenskaper (trots likhet i blodtryckssänkning) och dem som hävdar att de kliniska likheterna (baserat på metaanalyser) överväger [41].

Av någon anledning förefaller medelåldern vanligtvis vara högre i det ena debattörsläget än i det andra. Kanske följer ökad vishet med åldern (kombinerat med en välkänd allmän konservatism i terapissammanhang). Men det kan också vara så att de yngre debattörerna blickar mer framåt än bakåt i den medicinska kikaren. Allteftersom tiden rullar på kommer generationerna att avlösa varandra, och därmed förändras även synen på hypertoni-frågorna.

Snart kommer en ny medicinargeneration som söker svaren på de kliniska hypertoni-frågorna i farmakogenetik [42], nya multieffektfarmaka och skräddarsydda livsstilsråd för riskpatienter. Futuristiska ter sig möjligheterna att utnyttja kunskaper om kroppsegna substanser (natriuretiska peptider, medullolipider) med blodtryckssänkande egenskaper för terapeutisk användning.

Det är dock inte bara inom molekylär-

... att hypertoniexperter värderar samma kliniska studier olika och därmed kommer till divergerande slutsatser på samma faktaunderlag ...

medicin och sofistikerad läkemedelsfarmakologi som utveckling behövs. Att ta fram förbättrade modeller för effektiv konsultation, god patientinformation och -utbildning samt ökad samsyn på behandlingen (»concordance« versus »compliance«) är ävenledes viktiga forskningsuppgifter inom hypertoni-vården där projekt pågår [43]. Förhoppningsvis kommer Läkartidningen att fortsätta sin bevakning av detta viktiga terapiområde, som också ökar i global betydelse [44].

Mycket talar för att unga kvinnliga forskare framgent kommer att märkas alltmer inom hypertoni-forskningen i vårt land, en process som redan har påbörjats och som synliggjorts i flera avhandlingar och publikationer de senaste åren (*Anu Hedman, Lisa Kurland, Karin Malmqvist, Thordis Hrafnkelsdóttir, Kristina Björklund, Kristina Dunder, Helena Gustafsson* m fl).

Nytta versus biverkningar av behandling

En annan intressant aspekt som diskuteras mycket under senare år är livskvalitetsmått vid hypertoni-behandling. Vad betyder riskerna och obehagen för patienterna i förhållande till vinsten för den enskilde att behandla måttligt förhöjda blodtryck? Skulle riskerna uttryckta i »numbers needed to harm« (NNH) ändra vår syn på detta? Det finns ett etiskt dilemma i balansen mellan de sänkta riskerna för olika populationer kontra sänkt livskvalitet för den enskilde.

Ett exempel baseras på att man kan beräkna att ett visst antal män kan riskera biverkningar av viss antihypertensiv behandling i form av impotens mot att en person skyddas från stroke. Detta problem kan dock vara avhängigt av såväl dos som typ av använt läkemedel, eftersom flera biverkningar kan vara specifika för viss behandling. Impotens kan visserligen uppträda vid drastisk blodtryckssänkning i allmänhet, men i synnerhet vid användande av icke-selektiva betareceptorblockerare eller högdoserade tiaziddiuretika, medel som knappast används idag.

En del nyare läkemedel har lanserats,

bl a med argument om ökad tolerans och mindre biverkningar, men fler jämförande studier behövs. Biverkningar kan även minimeras vid kombinationsbehandling med läkemedel i låga doser.

Framtidens hypertoni-debatt

Något som gagnar vetenskapliga synsätt är om redaktionen för Läkartidningen kan få till stånd fler »pro-con«-inlägg inom den preventiva kardiovaskulära medicinen i allmänhet, och kanske hypertoniområdet i synnerhet. Ett exempel på detta är den nu aktuella debatten om saltets roll för hypertoni-risk [45, 46]. Den kommande SBU-rapporten 2004 bör framför allt bli allsidigt belyst och diskuterad för att få störst praktisk nytta.

Slutligen bör man betänka att hypertoni-debatten rör sig på många olika plan: vetenskapligt, kliniskt-praktiskt, hälsopolitiskt och hälsoekonomiskt. De svenska landstingen har rätt att göra upp egna rekommenderade läkemedelslistor utifrån nationella rekommendationer, och därmed kan behandlingsprofilen variera geografiskt över landet.

Underbehandling av hypertoni, framför allt i riskgrupper med diabetes och njurpåverkan, tycks kvantitativt vara ett viktigare problem än överbehandling, som säkert också förekommer, t ex hos yngre personer med låg absolut kardiovaskulär risk.

*

Mattias Aurell och Lars Werkö har bidragit med värdefulla kommentarer på manuskriptet.

Referenser

1. Nilsson P, Werkö L. Den tidiga hypertoni-forskningen i Sverige – en medicinhistorisk översikt. Svensk Medicinhistorisk Tidskrift 2001;5:61-74.
2. Nilsson P. Eskil Kylin – mannen bakom det metabola syndromet. Blodtrycket 2000;16:5-9.
3. Hood B, Björk S, Angervall G, Rudbäck H. Prövning av ett nytt hypertoni-medel. Preliminära erfarenheter av hexamethonium (C6) vid hypertoni. Läkartidningen 1952;49:469-79.
4. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923;44:105-27.
5. Kylin E. Om medikamentös behandling vid essentiell hypertoni. Läkartidningen 1930;27:393-402.
6. Kylin E. Die Hypertoniekrankheiten. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1926.
7. Ingvar S. Den essentiella hypertoniens klinik. Läkartidningen 1935;32:1271-6.
8. Andersson JA. Hypertoni och dess behandling från praktikerns synpunkt. Läkartidningen 1932;29:825-31.
9. Sjövall E. Den essentiella hypertoniens ur patologisk-anatomisk synpunkt. Läkartidningen 1935;32:1262-71.
10. von Euler US. Nyare undersökningar över

- det arteriella högtryckets mekanismer. *Läkartidningen* 1941;38:2493-502.
11. Hammarström S. Indikationer för och resultat av operativa ingrepp vid hypertoni. *Läkartidningen* 1947;44:141-59.
 12. Hood B, Björk S, Falkheden T. Några nya linjer i medikamentell hypertoni-behandling. *Läkartidningen* 1954;51:1169-92.
 13. Hood B, Persson CE. Blodtryckssänkning i hypertoni-fall med avancerad kärlskada. *Läkartidningen* 1955;52:969-75.
 14. Hood B, Björk S, Rudbäck H, Falkheden T. Prognos och behandling vid hypertoni med retinopathi (III- och IV-grads hypertoni enligt Keith-Wagener). *Läkartidningen* 1956;53:1597-617.
 15. Hood B, Björk S, Sannerstedt R, Angervall G. Analysis of mortality and survival in actively treated hypertensive disease. *Acta Med Scand* 1963;174:393.
 16. Lagerlöf H. Psykisk stress och cirkulation. *Läkartidningen* 1954;51:937-47.
 17. Dunér H. Essentiell hypertoni. 1. Om den essentiella hypertoniens patogenes. *Läkartidningen* 1956;53:375-82.
 18. Helander S. II. Hypertoni och dess medikamentella behandling. *Läkartidningen* 1956;53:83-92.
 19. Hallberg L. Behandling med diuretika. *Läkartidningen* 1956;53:441-59.
 20. Werkö L. Kommentar till några synpunkter på behandlingen av essentiell hypertoni. *Läkartidningen* 1962;59:2152-3.
 21. Kallner S. Den benigna hypertoni. *Läkartidningen* 1962;59:2492.
 22. Björk S. Behandling av blodtryckssjukdomen. Schola postgraduata medica (copyright Svenska Läkartidningen) 1961;1:275-90.
 23. Hood B, Kjellbo H, Vikgren P. Synpunkter på diagnostik och behandling vid några former av sekundär hypertoni. *Läkartidningen* 1967;64:2885-92.
 24. Björk S, Hood B, Vikgren P. Reflexioner över hypertoni-behandlingens nuvarande läge. *Läkartidningen* 1967;64:2967-74.
 25. Boethius G. Förskrivning av blodtryckssänkande läkemedel. *Läkartidningen* 1978;75:4810-3.
 26. Aurell M, Delin K, Flygt C, Herlitz H. Peroral converting-enzyme inhibitor (SQ14225), captopril. En ny princip för behandling av högt blodtryck. *Läkartidningen* 1979;76:3164-5.
 27. Öhman KP, Karlberg BE. Captopril hämmar angiotensin converting enzyme. Ny princip för terapi vid hypertoni och hjärtsvikt. *Läkartidningen* 1981;78:4039-41.
 29. Dahlöf B, Hansson L. Mild hypertoni – risker och behandlingsstrategi. *Läkartidningen* 1984;81:3350-2.
 30. Lithell H, Berglund L. Behandling av insulinresistenta hypertoniker svår balansgång. Metaboliskt neutrala läkemedel bör väljas. *Läkartidningen* 1998;95:1084-5.
 31. Andersson OK, Widgren B, Berglund G. Bendroflumetiazid och propranolol ger jämförbar effekt vid behandling av högt blodtryck. *Läkartidningen* 1985;82:1159-62.
 32. Berglund G, Hansson L, Henning R, Sannerstedt R, Sivertsson R, Stenberg J, et al. Erfarenheter från hypertoni-mottagningen vid Sahlgrenska sjukhuset. *Läkartidningen* 1972;69:2161-4.
 33. Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: SBU; 1994. SBU-rapport 121 (uppdaterad 1998 och 2004).
 34. Werkö L. Behandling av högt blodtryck i ljuset av nya studier. *Läkartidningen* 1984;81:3003-5.
 35. Bergström G, Herlitz H, Himmelmann A, Ljungman S, Aurell M. Anti-reninterapi har gjort hypertensiv njursvikt till en raritet. *Läkartidningen* 1999;96:5209-17.
 36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 37. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, 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.
 38. 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). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2981-97.
 39. Wing LMH, Reid CM, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, 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.
 40. Nilsson PM. ALLHAT – världens största behandlingstudie för hypertoni stärker ti-azid-diuretikas betydelse hos patienter över 55 år. *Läkartidningen* 2003;100:400-7.
 41. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 42. Kurland L, Lind L, Lithell H, Syvänen AC, Melhus H. Farmakogenetik – genvägen till skraddarsydd antihypertensiv terapi. *Läkartidningen* 2003;100:600-3.
 43. Bengtsson A, Drevenhorn E, Norrvinsdotter-Borg I, Kjellgren K, Nilsson PM, et al. Utvärdering av modell för hälsoprevention i hypertoni-vården för att förbättra patienters följsamhet till kardiologisk behandling [projektplan]. Stockholm: Vetenskapsrådet; 2003.
 44. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Nissen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;361:717-25.
 45. Aurell M. Salt, njurfunktion och högt blodtryck – reflektioner kring ett aktuellt tema. *Läkartidningen* 2002;99:4736-40.
 46. Folkow B. Salt och blodtryck – ett hundra-årigt stridsäpple. *Läkartidningen* 2003;100:3142-7.