

God effekt av blodtryckssänkning med ACE-hämmare plus kalciumantagonist

Det sägs att de stora hypertoni-studernas tid kanske börjar lida mot sitt slut på grund av höga kostnader att driva dessa. Nyligen har dock en mycket stor amerikansk hypertoni-studie publicerats, där 30 procent av patienterna rekryterats inom Skandinavien.

Det är studien Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH), som baserades på data från 11 505 hypertoni-patienter med hög kardiovaskulär risk, varav 60 procent hade diabetes. Dessa patienter randomiserades utan föregående övergångsperiod från tidigare behandlingar till att erhålla antingen en kombinationsterapi bestående av en ACE-hämmare och en kalciumantagonist av dihydropyridintyp (benazepril + amlodipin) eller en motsvarande kombination av en ACE-hämmare och ett tiaziddiuretikum (benazepril + hydroklortiazid). Studien var dubbelblindad och hade en medeluppföljningstid av 36 månader. Patientpopulationen bestod till 60 procent av män och till 83 procent av vita med en medelålder på 68 år. Syftet var att primärt minska ett sammansatt effektmått bestående av kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och stroke, sjukhusvistelse för kärlkramp, återupplivning vid hjärtstopp samt revaskularisering vid kranskärlssjukdom.

Som tidigare rapporterats i Läkartidningen, baserat på en preliminär redovisning av studien i mars 2008, visade slutredovisningen att den förstnämnda kombinationen, inkluderande amlodipin, var mer effektiv för att förebygga primära händelser än den andra kombinationen. Det inträffade 552 primära

»Den minnesgode läsaren kommer ihåg hur denna klass av läkemedel dömdes ut av vissa debattörer i mitten av 1990-talet, framför allt under ledning av svensk-amerikanen Curt Furberg ...«

händelser (9,6 procent) vid den förstnämnda kombinationen jämfört med 679 (11,8 procent) vid den andra trots att blodtryckskontrollen, mätt som mottagningsstryck, var nära identisk, 131,6/73,3 mm Hg mot 132,5/74,4 mm Hg, där den lilla skillnaden på 0,9/1,1 mm Hg dock blev formellt signifikant ($P=0,001$).

Den relativa riskreduktionen beräknades till 19,6 procent (hazard-kvot 0,80 med 95 procents konfidensintervall 0,72–0,90; $P<0,001$) och den absoluta riskreduktionen till 2,2 procent, motsvarande NNT 45 på tre år. Biverkningsprofilen var den förväntade med de olika typerna av ingående preparat med ca 30 procents avbrott av medicineringsplanerna av olika skäl i vardera studiearmen (biverkningar, död etc).

Sammanfattningsvis finns det nu belägg för att tidig kombinationsbehandling kan ge avsevärda blodtryckseffekter hos riskpatienter, och där behandlingsvinsten är mer uttalad hos denna typ av patienter med en kombination som inkluderar en kalciumantagonist av dihydropyridintyp. Detta bör kunna medföra att man vid nyinsättning av behandling i ökad utsträckning kan beakta värdet av denna kombination men att redan pågående behandling knappast behöver änd-

ras. Även kombinationen av en ACE-hämmare och en lågdostiazid är väl beprövad, kostnadseffektiv och till stor nytta för många patienter, inte minst äldre.

En reflektion som förtjänar att göras är att behandling med kalciumantagonister vid hypertoni nu långt om länge fått en berättigad upprättelse. Den minnesgode läsaren kommer ihåg hur denna klass av läkemedel dömdes ut av vissa debattörer i mitten av 1990-talet, framför allt under ledning av svensk-amerikanen Curt Furberg, och anklagades för att ge ökad död, mer cancer, fler suicid och sämre kardiovaskulär protektion vid hypertoni, baserat mestadels på observationsstudier. Tiden har gått och ett flertal studier har nu bekräftat att dessa läkemedel är fullt användbara i sina moderna farmakologiska beredningar, visat i randomiserade studier utan skillnad mot annan behandling för primära effektmått (STOP-2, ALLHAT, INSIGHT, VALUE) eller med överlägsen effekt mot annan terapi (ASCOT, ACCOMPLISH).

Fortfarande bör man beakta att ankelvullnad, migrän och reflex takyardi kan vålla problem hos vissa patienter, vilket motiverar användning av lämpliga kombinationer med andra substanser. En avslutande kommentar av Curt Furberg vore synnerligen välkommen och ett värdefullt bidrag till medicinhistorien för att belysa slutet på en epok och början på en ny.

Peter M Nilsson

professor i klinisk kardiovaskulär forskning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Jamerson K, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.

Rökning under graviditet ökar risken för missbildning

Kvinnor som röker under graviditeten löper ökad risk för att fostret ska drabbas av läpp- eller gomspalt. Det visar en amerikansk studie som presenteras i *Journal of Pediatrics*. Sambandet mellan rökning och läpp- och gomspalt är känt sedan tidigare. Den aktuella studien baseras, till skillnad från tidigare studier, dock inte på vad de gravida själva uppgett avseende rökning.

Författarna har i stället mätt halterna av nikotinmetaboliten kotinin och därigenom identifierat rökarna. Halterna

har mätts hos 500 gravida kvinnor. Kvinnor med kotininhalter i blodet understigande 2 ng/ml har definierats som icke-rökare, medan kvinnor med halter över 10 ng/ml har definierats som rökare, och vid halter på 2–10 ng/ml har kvinnorna definierats som utsatta för passiv rökning men inte själva aktivt rökande.

Det visade sig att läpp- och gomspalt var mer än dubbelt så vanligt bland barn till kvinnor som själva rökt under graviditeten. Även vid passiv rökning note-

rades en ökad risk för läpp- och gomspalt, som dock inte var lika uttalad som vid rökning.

Författarna uppmanar alla gravida kvinnor som röker att omedelbart sluta. Rökande kvinnor som planerar bli gravida bör anstränga sig att bryta sitt missbruk för att minska risken för medfödda missbildningar.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

J Pediatrics. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.006.