

Betablockerare på ont och gott – alljämt ett bra alternativ vid hypertoni

En studie av kvinnor i Göteborg visade redan för 25 år sedan en ökad förekomst av diabetes hos dem som medicinerats för högt blodtryck. Betablockerare hade biverkningar, men en långtidsuppföljning visade att kvinnorna inte hade ökad dödlighet – ett argument för att rabatt inte bör vägras när betablockerare används som förstahandsval vid hypertoni.

Undertecknade har en benägenhet att inte alltid vara i linje med tidens strömningar. Denna gång gäller det användandet av betablockerare. När alla sjöng betablockerarnas lov som blodtryckssänkande medel påpekade vi möjligheten att de även kunde ha fler allvarliga biverkningar än de som då var kända.

Nu har betablockerarna som hypertoniemedel fallit i onåd. Patienter ska inte längre få subvention om betablockerare används som förstaval vid blodtrycksbehandling. Då känner vi behov av att sticka ut hakan igen. Betablockerare kan vara utmärkta som blodtrycksmediciner! Kasta inte ut barnet med badvattnet, brukar det heta. Det ska man enligt vår mening inte heller göra med betablockerarna.

Risken för att patienter med betablockerare skulle

kunna utveckla diabetes har åter blivit ett aktuellt diskussionsämne. Det var inte lika lätt att framföra den åsikten för 25 år sedan. Redan då visade en av oss (JAS) i en avhandling att kvinnor som fick betablockerare signifikant oftare fick diabetes än andra kvinnor [1].

En mer ingående resultatredovisning gavs sedan i en artikel i British Medical Journal 1984 [2]. Ingen studie vi gjort har fått sådant mothugg som den artikeln. Vi tyckte att det var en viktig observation som borde tas på allvar och leda till fortsatt forskning, men i stället upplevde vi oss närmast idiotförklarade.

Intresset för frågan väcktes egentligen av några patienter som behandlades med spironolakton mot högt blodtryck och som hade uttalade biverkningar av denna medicin. De berättade att de fått spironolakton då deras läkare sagt att risken för att få diabetes var mindre med detta medel än med vanliga diuretika, som då var främsta behandlingsalternativ. Det fanns rykten om att »vanliga« diuretika skulle kunna orsaka diabetes, men att den risken inte förelåg med spironolakton.

Då gjorde vi en genomgång av den litteratur som fanns. Det fanns över huvud taget

inte någon studie där diabetesincidens studerats hos patienter som stod på spironolakton. Vi fann inte heller något arbete där man studerat motsvarande diabetesincidens vid diuretikabehandling.

Tanken slog oss att vi skulle kunna utgå från den populationsstudie av 1 462 kvinnor i Göteborg («Kvinnoundersökningen») som vi hade utfört 1968–1969 [3]. Där hade vi mycket god uppföljning både med avseende på deltagarnas eventuella blodtrycksbehandling och på deras insjuknande i diabetes. På så vis kom den studie till stånd som alltså kom att publiceras i BMJ [2].

Deltagarna i Kvinnoundersökningen hade undersökts första gången under 1968–1969, och en andra uppföljningsstudie gjordes 1980–1981, alltså efter 12 år. Vi visste om kvinnorna hade behandling mot högt blodtryck vid undersökningens början. Om de startade behandling under uppföljningsperioden visste vi när detta skedde och med vilket eller vilka läkemedel.

Vi hade även information om huruvida de hade bytt medicin eller fått någon ytterligare blodtrycksmedicin i tillägg. Vi kände också till om de hade fått diabetes och i så fall när. Vi åldersstandardiserade resultaten, och vi kunde visa att ryktet om diuretika var sant. Kvinnor som ställts på diuretika hade under 12-årsperioden *fyra gånger ökad risk* att få diabetes jämfört med kvinnor som inte hade blodtrycksmediciner.

Mer överraskande var att kvinnor som hade behandlats med betablockerare hade sex gånger ökad risk för diabetes. Till yttermera visso: kvinnor som hade kombinationen diuretika och betablockerare hade

elva gånger ökad risk att insjukna med diabetes. Vi kunde med intresse notera att en annan svensk studie av Starfors m fl ett par år senare, även den publicerad i BMJ 1989 [4], kom till liknande resultat.

En invändning mot dessa studier var naturligtvis att de inte var dubbelblindstudier, och att det observerade sambandet snarare kunde vara ett samband mellan högt blodtryck och diabetes.

För att komma längre när det gäller frågan om det var blodtrycket i sig eller blodtrycksmedicinerna som ledde till diabetes jämförde vi kvinnor med förhöjt blodtryck som behandlats respektive inte behandlats med blodtrycksmediciner.

Vi undersökte vad som under 12 år hänt med 226 kvinnor som 1968–1969 hade ett blodtryck på 160 mm Hg systoliskt och 95 mm Hg diastoliskt eller högre. Av dessa hade 143 kvinnor fått blodtrycksmedicin och 83 inte. Sexton kvinnor hade fått diabetes, och de tillhörde alla gruppen som fått blodtrycksmedicin. I den hypertona grupp som inte fått blodtrycksmedicin hade ingen kvinna fått diabetes.

Resultaten publicerades i Diabetic Medicine 1988 [5]. Detta var naturligtvis inte heller ett säkert bevis, men det gav ändå ett visst stöd för att det kunde vara medicinen som orsakade diabetes.

Resultaten från studierna över blodtrycksmediciner och diabetesincidens var med i Hans Lundgrens avhandling [6]. Där ingick också en studie baserad på resultat från fyra vårdcentraler, som publicerades i BMJ 1988 [7]. Vi letade fram alla patienter som hade behandling för både hypertoni och diabetes och granskade



CALLE BENGTSSON
professor emeritus, enheten för allmänmedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
calleb@allmed.gu.se



JÓHANN A SIGURDSSON
professor, Solvangur hälsocenter, Hafnarfjörður; Islands universitet

vad som kommit först – deras diabetes eller deras hypertoni-behandling. Vi fann 228 patienter, och av dessa hade 183 (80 procent) fått sin hypertoni-behandling först, 22 (10 procent) hade fått sin diabetes först och hypertoni-behandling sedan, och hos 23 (10 procent) hade de två diagnoserna ställts samtidigt.

Det finns även andra riskfaktorer för diabetes. I samband med den första undersökningen 1968–1969 hade vi undersökt alla 50-åriga kvinnor avseende fasteinsulin och tidigt glukosvar på glukosinfusion. Dessa undersökningar har beskrivits närmare i Göran Blohmés avhandling [8]. Ett högt fasteinsulin visade sig vara en mycket stark riskfaktor för att utveckla diabetes [9]. En annan riskfaktor var övervikt [10].

Det visade sig att både totala mängden fett och fettets placering (bukfetma) hade betydelse för utvecklingen av diabetes. Det var få kvinnor, 6 av 248, som hade kombinationen övervikt, högt fasteinsulin samt lågt tidigt insulinsvar och dessutom blodtrycksmedicinering (diuretika och/eller betablockerare).

Av dessa sex fick fem (83 procent) diabetes inom 12 år. Detta är att jämföra med noll av 136 kvinnor som inte hade något av dessa karakteristika. För oss blev det då rätt självklart att kombinationen högt blodtryck och övervikt tillsammans med ett högt fasteinsulinvärde borde vara skäl för att mycket starkt motivera patienten för vikttnedgång och motion i stället för att tidigt starta blodtrycksmedicinering.

Enbart ett fasteinsulin inom översta kvintilen ($>=17$ mU/l) medförde en nästan trefaldigt ökad risk att utveckla diabetes inom 24 år (riskkvot = 2,89). Vi har i samband med arbete på svenska vårdcentraler noterat att insulin inte finns med bland de ca 200 prover man som läkare kan beställa på beställningslistan – detta trots att bestämning av seruminsulin, efter vad vi förstått, är en



ganska enkel och inte särskilt dyr analys.

En annan intressant fråga är hur det förhåller sig med andra blodtrycksmediciner och risken för diabetes. När kalciumantagonister kom på marknaden gjorde vi vårt bästa för att försöka övertyga några läkemedelsfirmor, som introducerade sådana, att göra en jämförande studie mellan betablockerare och kalciumantagonister för att se om det skulle vara någon skillnad mellan dessa substanser avseende diabetesincidens, men förslaget förkastades.

Vi förmodar att företagen inte ville ta risken att en studie skulle visa en ökad förekomst av diabetes även hos personer som använde kalciumantagonister. Själva tyckte vi att det skulle vara en viktig marknadsföringspoäng om så inte hade varit fallet – och framför allt viktigt för våra patienter.

När betablockerarna kom var en känd effekt sänkning av pulsfrekvensen. En fråga som en av oss (CB) ställde var om detta hade betydelse för den fysiska prestationsförmågan. CB fick möjligheten att pröva betablockerare mot placebo när han sprang 5 000 meter.

I en första omgång jämfördes alprenolol med placebo. Det tog signifikant längre tid med alprenolol – en uppgift som sändes till BMJ som ett »letter to the editor«. Svaret från tidskriften var överraskande: »Vi tycker att detta är så intressant att vi vill att ni skriver en längre artikel.«

Det blev en artikel i BMJ 1984 [11]. Bland våra kolleger har studien blivit ganska känd, men inte så mycket för sitt innehåll utan för att det kanske är den enda studien i

BMJ som baseras på en försöksperson.

CB prövade sedan andra substanser. När det gäller diuretika, kalciumantagonister och ACE-hämmare tog det lika lång tid att springa 5 000 meter som med placebo, men när det gäller betablockerare blev det en betydande skillnad, och denna skillnad var starkt dosberoende [12].

Det tog på den tiden när CB genomförde studien ungefär 22 minuter att springa 5 000 meter, men med 200 mg metoprolol tog det 32 minuter. Vi vet inte hur många personer vi under årens lopp träffat som plötsligt inte orkat som de gjort tidigare och som visat sig ha fått behandling med betablockerare – men de är åtskilliga. I Fass står det inte ett ord att läsa om detta.

Likväl: betablockerare är en bra blodtrycksmedicin! Det ligger kanske i vår natur att vara motvallskäringar. Nu är inte betablockerare bra längre. Då känner vi behov av försvara dem. En av oss (CB) fick det stora förtroendet att genomföra den allra första studien med metoprolol till hypertoni-patienter i öppen vård [13].

CB fick sedan möjligheten att långtidsuppfölja kvinnor som i samband med de första undersökningarna i vår populationsstudie visat sig ha hypertoni, och som sedan hade betablockerare som basterapi under upp till 25 år [14]. Dessa hypertona kvinnor med betablockerare som basterapi hade siffermässigt en lägre åldersstandardiserad dödlighet än icke-hypertona kvinnor.

Skillnaden var inte signifikant, men vi hade väntat oss något helt annat. Kanske betydde kontinuitet i omhändertagandet en del. Oss veterligen finns det ingen som kan visa upp ett liknande långtidsresultat med någon annan blodtrycksmedicin och med en så väldefinierad kontrollgrupp.

CB fungerade i stort sett som kvinnornas allmänläkare

under 25 års tid. Men så bra tror vi inte att CB är som doktor att detta kan förklara att kvinnorna klarade sig så bra.

Vi tror att en bra blodtrycksmedicinering hade betydelse i sammanhanget. Det betyder också att betablockerare, enligt vår mening, fortfarande är ett bra alternativ vid hypertoni. Det är enligt vår åsikt ett misstag att ta bort substanseringen för dem som förstahandsmedel.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Sigurdsson JA. High blood pressure in women. A cross-sectional and a longitudinal follow-up study. *Acta Med Scand Suppl.* 1982;669:1-39.
2. Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyström E, et al. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ.* 1984;289:1495-7.
3. Lundgren H, Björkman L, Keiding P, Lundmark S, Bengtsson C. Diabetes in patients with hypertension receiving pharmacological treatment. *BMJ.* 1988;297:1512.
4. Lundgren H. Diabetes type 2: results from a population study of women and from four primary health care centres with special reference to risk factors for diabetes [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet; 1989.
5. Blohmé G. Intravenous glucose tolerance and early insulin response. Studies on a random sample of women aged 50 and patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand Suppl.* 1974;556:1-121.
6. Lundgren H, Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Waldenström J. Fasting serum insulin concentration and early insulin response as risk determinants for developing diabetes. *Diabetic Med.* 1990;7:407-13.
7. Bengtsson C. Impairment of physical performance after treatment with beta blockers and alpha blockers. *BMJ.* 1984;288:671-2.
8. Bengtsson C. Effect of various antihypertensive drugs on the physical performance of a healthy person. *Scand J Med Sci Sports.* 1991;1:51-4.
9. Bengtsson C. The effect of metoprolol – a new selective adrenergic beta₁-receptor blocking agent – in mild hypertension. *Acta Med Scand.* 1976;199:65-70.
10. Bengtsson C. One doctor's 25-year experience of beta-blocker treatment to the same group of hypertensive women. *Scand J Prim Health Care.* 1999;17:135-8.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://larkiv.lakartidningen.se>