

Hypertoni är ett kliniskt problem ... trots att vi har verktygen att lösa det

Högt blodtryck ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. En bra blodtrycksbehandling – och sådan finns – kan nästan eliminera denna överrisk. Ändå är många av de 2 miljoner svenskarna med hypertoni underbehandlade.

JAN ÖSTERGREN, professor, överläkare, institutionen för medicin, akutkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; medicinsk huvudredaktör, Läkartidningen
jan.ostergren@karolinska.se

Högt blodtryck är den vanligaste orsaken till läkarbesök i primärvården [1] och globalt sett en av de viktigaste orsakerna till sjukdom och förtida dödsfall [2]. Hypertoni utgör en kraftig riskfaktor för slaganfall och hjärtsvikt [3]. Dessutom ökar risken för att insjukna i hjärtinfarkt, perifer kärlsjukdom och njursjukdom.

De europeiska hypertoni- och kardiologisällskapens riktlinjer [4] för omhändertagande av hypertoni sammanfattar betydelsen av dessa prognostiska faktorer (Figur 1). Av Figur 1 framgår klart att det inte är blodtryckets nivå som är allenarådande för att förutsäga risken för komplikationer. Även andra riskfaktorer måste ingå i riskvärdering och bedömning av behandlingsindikation och åtgärdas på de sätt det är möjligt [5].

Hypertoni är i flertalet fall ett symtomfritt, okomplicerat tillstånd. Behandlingen är därför i de flesta fall rent profylaktisk och kräver att läkare och patient är överens om värdet av behandlingen. En mindre andel patienter har hypertensiva organmanifestationer som vänsterkammarhypertrofi eller mikroalbuminuri. Ännu färre har eller har haft komplikationer i form av slaganfall, koronar hjärtsjukdom och perifer kärlsjukdom. I dessa fall är det mer uppenbart att en preventiv behandling behövs. Hypertensiva organmanifestationer eller andra riskfaktorer som rökning eller hyperlipidemi ökar risken ytterligare. Diabetes, huvudsakligen typ 2-diabetes, är vanligt förekommande vid hypertoni och stärker behandlingsindikationen. Diabetes (både typ 1 och typ 2) ökar också risken för att utveckla högt blodtryck.

Primär och sekundär hypertoni

Mellan 90 och 95 procent av patienter med högt blodtryck har

»Farmakologisk behandling behövs i tillägg till livsstilsförändring vid symtomgivande eller måttlig till svår hypertoni ...«

en primär eller essentiell hypertoni, där ingen specifik bakomliggande orsak kan definieras. Obehandlade bakomliggande faktorer som övervikt, bukfetma och nedsatt insulinkänslighet, i sin tur beroende på ohälsosamma levnadsvanor, ofta i kombination med en genetisk disposition, kan här spela en betydande roll.

Sekundär hypertoni ska misstänkas vid tidig debut av svår blodtrycksförhöjning, vid hypertoni som inte svarar på adekvat behandling och när tidigare god blodtrycks kontroll försämras. Dessutom kan den basala rutinmässiga utredning som ska göras i alla fall av nyupptäckt hypertoni ge en indikation på att sekundär hypertoni kan föreligga, t ex genom förekomst av hypokalemi eller njurpåverkan. Misstanke om sekundär hypertoni bör föranleda remiss till specialist.

Blodtrycksmätning utanför mottagningen

Enstaka blodtrycksmätningar i hemmet eller ännu hellre ambulatorisk blodtrycksmätning kan övervägas när man kan misstänka att undersökningen på mottagningen har utgjort ett stressmoment, som medfört en överskattning av patientens vanliga blodtryck. Det är klart visat att 24-timmars blodtrycksmätning är överlägsen enstaka blodtrycksmätningar på mottagning när det gäller att förutsäga framtida risk för hjärt-kärlsjukdom [6]. Det kan också finnas anledning att använda metoden hos patienter där god kontroll av blodtrycket är speciellt önskvärd, vid t ex diabetes och njursjukdom.

Ett normalt blodtryck mätt hemma eller med ambulatorisk mätning bör dagtid vara under 135 mm Hg systoliskt och 85 mm Hg diastoliskt. Natttid sjunker blodtrycket och ska vara högst 120/80 mm Hg för att betecknas som normalt.

Vetenskaplig grund för behandling

De gynnsamma effekterna av blodtryckssänkande terapi är mycket väl dokumenterade [7]. Studierna visar att vaskulära komplikationer som är starkt associerade med hypertoni, såsom slaganfall och hjärtsvikt, kan uppskjutas eller förhindras. Kranskärlsjukdom minskar också, men i mindre utsträckning. Övertygande bevis för att det går att förebygga hy-

SAMMANFATTAT

Högt blodtryck är den vanligaste orsaken till läkarbesök i primärvården och globalt sett en av de viktigaste orsakerna till sjukdom och förtida dödsfall.

Indikationerna för att behandla hypertoni bestäms av blodtryckets nivå och andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

Nyttan av blodtryckssänkande behandling är mycket väl dokumenterad. Med en effektiv behandling kan den av blodtrycket orsakade överris-

ken för hjärt-kärlsjukdom närmast helt elimineras.

De läkemedel som vi har i vår terapiarsenal kan – om de används rätt – normalisera blodtrycket hos den stora majoriteten av personer med hypertoni.

Trots detta är det fortfarande många patienter som är underbehandlade, varför utrymme för förbättringar finns vad gäller såväl läkemedelsbehandling som livsstilsintervention.

Riskbedömning

Andra riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdom	Normalt systoliskt blodtryck (120–129 mm Hg) eller diastoliskt blodtryck 80–84 mm Hg	Högt normalt systoliskt blodtryck (130–139 mm Hg) eller diastoliskt blodtryck 85–89 mm Hg	Lindrig hypertoni (systoliskt blodtryck 140–159 mm Hg eller diastoliskt blodtryck 90–99 mm Hg)	Måttlig hypertoni (systoliskt blodtryck 160–179 mm Hg eller diastoliskt blodtryck 100–109 mm Hg)	Svår hypertoni (systoliskt blodtryck ≥180 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥110 mm Hg)
Inga andra riskfaktorer	Ordinär risk	Ordinär risk	Lätt ökad risk	Måttligt ökad risk	Klart ökad risk
1–2 riskfaktorer	Lätt ökad risk	Lätt ökad risk	Måttligt ökad risk	Måttligt ökad risk	Mycket hög risk
≥3 riskfaktorer, metabola syndromet, organpåverkan eller diabetes	Måttligt ökad risk	Klart ökad risk	Klart ökad risk	Klart ökad risk	Mycket hög risk
Etablerad kardiovaskulär eller renal sjukdom	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

Figur 1. Risk för komplikationer vid högt blodtryck och andra riskfaktorer. Riskfaktorer är: ålder (män >55 år, kvinnor >65 år), rökning, dyslipidemi, ärftlighet, bukfetma, fasteplasmaglukos 5,6–6,9 mmol/l eller patologiskt glukostoleranstest. Organpåverkan är: vänsterkammahypertrofi, ateroskleros eller ökad intima-mediatjocklek i arteria carotis, lätt kreatininstegring eller glomerulär filtrationshastighet (GFR) <60 ml/minut, mikroalbuminuri, ankel/arm-index <0,9 (modifierat efter Mancia et al [4]).

pertensiva komplikationer finns vid blodtryck ≥140 mm Hg systoliskt och/eller ≥90 mm Hg diastoliskt. Effekten av hypertoni behandling för personer över 70 år är i absoluta termer bättre än för yngre individer på grund av de äldres högre absoluta risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.

De studier som utgör det vetenskapliga underlaget för hypertoni behandling har i allmänhet inkluderat endast en mindre andel patienter under 40 års ålder. Dessa patienter med oftast lindrig, okomplicerad hypertoni har vanligtvis många år till en eventuell komplikation. Utredning och behandling av hypertoni hos patienter under 40 år ska dock göras på samma grund som hos patienter äldre än så.

Det diastoliska blodtrycket stiger inte efter 60 års ålder. Kriterier för att utreda och behandla hypertoni baserade på enbart det diastoliska trycket behöver därför inte ändras med åldern. Detta medför att samma blodtrycksgräns gäller för äldre. Studier av isolerad systolisk hypertoni – som är vanlig hos äldre – talar för att upprepad systoliska blodtryck ≥160 mm Hg motiverar behandling.

Över cirka 55 års ålder är systoliskt blodtryck en viktigare riskfaktor än diastoliskt, och det har något provokativt före-

slagits att man då kan nöja sig med att mäta systoliskt blodtryck [8].

Livsstilsintervention

Individanpassad livsstilsförändring utgör basen i all kardiovaskulär prevention men är jämfört med farmakologisk behandling i klart mindre utsträckning dokumenterad vad gäller genomförbarhet, långsiktig effekt på blodtrycket och effekt på hypertensiva organmanifestationer.

Enbart livsstilsintervention är aktuell framför allt vid lindrig hypertoni. Risken för en patient med lindrig hypertoni att drabbas av en allvarlig komplikation under det närmaste året är låg. En styrka är att flera av livsstilsförändringarna inverkar gynnsamt på andra kardiovaskulära riskfaktorer.

Livsstilsintervention kan genomföras i princip utan biverkningar och till låg kostnad.

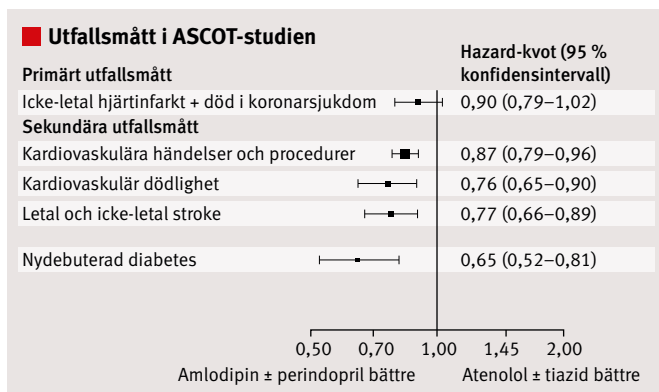
Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling behövs i tillägg till livsstilsförändring vid symtomgivande eller måttlig till svår hypertoni. Bra genomgångar på detta område finns i Socialstyrelsens rikt-

TABELL 1. Riktlinjer för val av läkemedel vid behandling av hypertoni. Fem läkemedelsgrupper används som första- eller andrahandspreparat för blodtryckssänkande behandling. Valet styrs av en anpassning för att hitta det optimala läkemedlet för den enskilde patienten.

Läkemedel	Stark indikation	Tänkbar indikation	Stark kontraindikation	Relativ kontraindikation
Diuretika	Hjärtsvikt Äldre patienter Systolisk hypertoni		Gikt	Dyslipidemi Diabetes
ACE-hämmare	Hjärtsvikt Efter hjärtinfarkt Diabetisk nefropati	Perifer kärlsjukdom Diabetes	Graviditet Bilateral njurartärstenos Hyperkalemi	
Kalciumantagonister	Angina pectoris Äldre patienter	Perifer kärlsjukdom	AV-block grad II–III ¹	Hjärtsvikt ¹
Betablockerare	Efter hjärtinfarkt Angina pectoris Hjärtsvikt Takyarytmi	Graviditet Migrän	Astma AV-block grad II–III	Dyslipidemi Metabola syndromet Behov av hög fysisk prestation
Angiotensin II-antagonister	Biverkningar med ACE-hämmare Hjärtsvikt Diabetesnefropati	Diabetes	Graviditet Bilateral njurartärstenos Hyperkalemi	

¹ Gäller verapamil eller diltiazem.



Figur 2. Primärt utfallsmått respektive fyra utvalda sekundära utfallsmått i ASCOT-studien (modifierat efter Dahlöf et al [15]).

linjer för hjärt-kärlprevention [9] och i Läkemedelsboken [10].

Det föreligger en massiv dokumentation för nedanstående fem läkemedelsgrupper vad gäller god antihypertensiv och komplikationsförebyggande effekt och relativt låg frekvens biverkningar [11]. Valet mellan dessa läkemedel påverkas framför allt av patientkaraktäristika (Tabell I), eftersom den påvisade komplikationsförebyggande effekten i stort sett är likartad. Dessutom är behandlingskostnaden numera i princip densamma, eftersom patenten gått ut på flertalet preparat i de läkemedelsgrupper som är aktuella som förstahandsmedel.

Diuretika. Tiaziddiuretika har måttlig blodtryckssänkande effekt och saknar absoluta kontraindikationer, fränsett gikt. Metabola biverkningar som hypokalemi, glukosintolerans och stegrad uratnivå i serum med utveckling av giktarttrit förekommer. Risken för elektrolytrubbningar nödvändiggör kontroll av serumkalium initialt efter några månaders behandling, därefter med längre mellanrum. Kaliumsparande diuretika är ett alternativ till kaliumsubstitution när hypokalemi uppstår. Vid nedsatt njurfunktion (kreatinin >150 µmol/l) används loop-diuretika i stället för tiazider.

Kalciumantagonister. Kalciumantagonister verkar huvudsakligen genom sin kärlvidgande effekt. Dihydropyridinderivat (tex amlodipin och felodipin) är de kalciumantagonister som bör föredras. Dessa kan ge upphov till biverkningar som flush, huvudvärk och ankelödem, vilka dock ofta lindras med tiden.

ACE-hämmare. Dessa läkemedel har markant effekt på blodtrycket hos patienter med aktiverat renin-angiotensinsystem. ACE-hämmare sänker dock blodtrycket också hos hypertoni-patienter utan tecken på aktivering av reninsystemet, dvs patienter med sedvanlig okomplicerad, lindrig primär hypertoni. Den vanligaste biverkningen är rethosta, som drabbar 10–20 procent av patienterna. Patienter med inskränkning i njurfunktionen eller med misstänkt njurartärstenos ska ges ACE-hämmare bara under noggrann observation. Kontroll av blodtryck, serumkreatinin och serumkalium görs inom 7 till 14 dagar. Om ACE-hämmare tolereras minskar på sikt risken för njurskador, tex diabetesnefropati.

Angiotensin II-antagonister. Angiotensin II-antagonister hämmar renin-angiotensinsystemet genom att blockera effekterna av angiotensin II på AT₁-receptorn. Den sjukdomsförebyggande effekten är jämförbar med ACE-hämmarnas [12],

men frekvensen biverkningar är lägre, framför allt eftersom angiotensin II-antagonister inte ger rethosta.

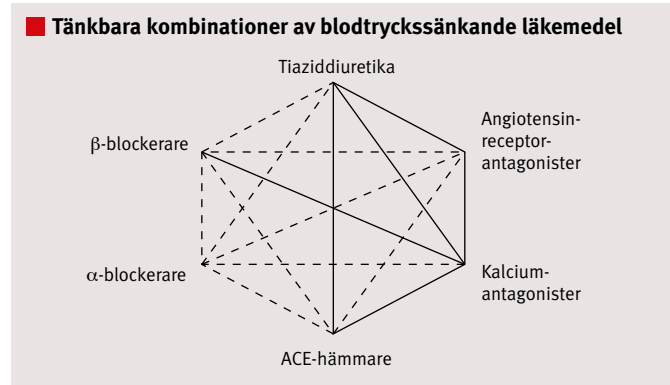
Betareceptorblockerare. Betareceptorblockerare var tidigare förstahandspreparat vid hypertoni, men de har numera intagit rollen av andrahandsläkemedel, framför allt på grund av en sämre dokumentation vad gäller den strokeförebyggande effekten [13]. Detta hindrar inte att betareceptorblockerare ska väljas i första hand för vissa patientgrupper om samtida andra indikationer som angina eller hjärtsvikt föreligger. Biverkningar som kan förekomma är sömnstörningar, trötthet och kalla händer och fötter.

Kombinationsbehandling

Man behöver i två fall av tre använda minst två läkemedel i kombination för att få en god blodtryckskontroll. Kombinationen av tiazider och betablockerare var till relativt nyligen den rekommenderade förstahandskombinationen. Numera vet vi att det är en kombination som bör undvikas, framför allt hos patienter med ökad risk för diabetesutveckling, eftersom båda dessa medel ökar risken för typ 2-diabetes [14]. Detta var påtagligt i ASCOT-studien [15], där denna kombination jämfördes med kombinationen ACE-hämmare (ramipril) och kalciumantagonist (amlodipin). Trots att den blodtryckssänkande effekten var likartad i båda armar, avbröts studien på grund av att det var klart fler kardiovaskulära dödsfall och slaganfall i gruppen som fick kombinationen betablockerare och tiazid (Figur 2).

En vanlig kombinationsbehandling är ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist och tiazid, vilken tillhandahålls i fasta kombinationer. För patienter med måttlig eller svår hypertoni är det oftast ändamålsenligt att starta behandling med en kombination av läkemedel. I ACCOMPLISH-studien jämfördes två fasta kombinationer, och det visade sig då att kombinationen amlodipin och benazepril (en ACE-hämmare) var bättre än kombinationen benazepril och tiazid när det gällde att förbygga hjärt-kärlhändelser [16]. En ytterligare lärdom av denna studie var att man i de allra flesta fall kan uppnå god blodtryckskontroll med nämnda kombinationsbehandlingar, vid behov kompletterade med ett tredje eller fjärde läkemedel.

I de fall kombinationer av ovan nämnda fem grupper av första- eller andrahandsmedel inte har tillräcklig effekt eller leder till biverkningar kan tillägg med alfablockerare, aldosteronantagonister (i första hand spironolakton) eller loopdiuretika ske. Ingen av dessa läkemedelsgrupper har doku-



Figur 3. Kombinationer av läkemedel vid behandling av hypertoni. Heldragna linjer indikerar förstahandsval och streckade linjer andrahandsval (modifierat efter Mancia et al [4]).

menterad effekt på hjärt-kärlsjuklighet vid hypertoni men har ofta en god blodtryckssänkande effekt som tillägg till annan behandling. Olika kombinationsmöjligheter vid hypertoni-behandling åskådliggörs i Figur 3.

Behandlingen på sikt

Högt blodtryck kan i ett tidigt skede kräva en ganska intensiv behandling, men när blodtrycket normaliserats och hållits normalt under några år finns det anledning att överväga en successiv dosreduktion. Om denna är framgångsrik kan man även pröva att sätta ut läkemedel. Patienten måste dock i dessa fall upplysas om att behovet av regelbundna kontroller snarast ökar och att de måste fortgå under flera år efter avslutad läkemedelsbehandling.

Väl genomförd hypertoni-behandling baserar sig naturligtvis inte bara på goda kunskaper om livsstilens betydelse och läkemedlens effekter. För att lyckas med att få patientens blodtryck normalt krävs även tex god läkar- och sjuksköterskekontinuitet, individualiserad information och aktivering av patientens engagemang i behandlingen.

En patient med okomplicerad hypertoni och med adekvat behandling behöver i allmänhet inte kontrolleras mer än två gånger per år. En av dessa kontroller bör vara hos läkare. Kontroll av laboratorieprov m m vid återbesök bör planeras och utföras med hänsyn till patientens riskprofil och organstatus samt till eventuell pågående läkemedelsbehandling. Hur omhändertagandet organiseras inverkar på de resultat som kan uppnås. Undersökningar har visat att en strukturerad sjuksköterskebaserad hypertoni-vård i flera avseenden är överlägsen traditionell vård.

Följande patientgrupper bör remitteras till specialist:

- Patienter med misstänkt sekundär hypertoni.
- Patienter med terapiresistent hypertoni. Dessa patienter har inte nått behandlingsmålet trots adekvat användning

av terapiarsenalen, dvs tre eller fler läkemedel i kombination.

- Patienter med komplicerad sjukdomsbild inkluderande hypertensiva organkomplikationer, andra sjukdomar eller biverkningar som omöjliggör att behandlingsmålet uppnås.

Behandlingsproblem hos speciella patientgrupper

Äldre patienter. Blodtryckssänkande behandling hos äldre bör inledas försiktigt med tanke på risken för cerebrala cirkulationsstörningar. I princip kan man använda samma förstahandsmedel till äldre som till yngre. Dock har tiazider och kalciumantagonister dokumenterad effekt från stora studier i denna åldersgrupp.

Gravida. Hypertoni under graviditet fordrar särskilt noggrant omhändertagande, som vanligen sköts i specialmödravården med hjälp av hypertonispecialist. Kombinationen hypertoni och proteinuri är prognostiskt ogynnsam.

Förstahandspreparat vid behandling av gravida med förhöjt blodtryck är en selektiv betareceptorblockerare med eventuellt tillägg av en perifer kärlvidgare. Labetalol har ofta och med framgång använts vid graviditetshypertoni. Kombinationsbehandling medför inte sällan att doserna kan hållas låga. ACE-hämmare och angiotensin II-blockerare ska inte ges till gravida.

Den behandling som satts in under graviditeten kan i regel avvecklas efter förlossningen. Kvinnor som utvecklat förhöjt blodtryck under graviditeten löper ökad risk att senare utveckla hypertoni, vilket motiverar blodtryckskontroller även i framtiden.

Patienter med diabetes mellitus. Förstahandsmedel vid behandling av hypertoni hos diabetiker är ACE-hämmare eller angiotensin II-blockerare. Hos diabetiker med kranskärlsjukdom bör betablockerare användas, eftersom dessa har en dokumenterat god effekt på risken för framtida infarkt i denna grupp.

Tidigare rekommendationer att sänka blodtrycket till under 130/80 mm Hg har nyligen ifrågasatts, och det förefaller rimligt att individualisera blodtrycksmålen i denna grupp. Att sikta på ett blodtrycksmål under 120 mm Hg systoliskt har inte visats innebära några fördelar [17], och en nypublicerad studie tyder på att målbloodtryck inte bör vara annorlunda för patienter med diabetes [18].

Patienter med njurinsufficiens. Den farmakologiska behandlingen av hypertoni vid lättare grader av njurinsufficiens skiljer sig inte från behandlingen av hypertoni vid normal njurfunktion. Njurpåverkan kan dock leda till en tendens till vätskeretention, vilket kan nödvändiggöra behandling med loop-diuretika. Behandling av högt blodtryck vid svårare njurinsufficiens (serumkreatinin >200 µmol/l) bör skötas i samråd med internmedicinsk eller nefrologisk specialist.

Vanligaste besöksorsaken i primärvården

Hypertoni är den vanligaste besöksorsaken i primärvård i Sverige. Närmare 2 miljoner svenskar har hypertoni. Eftersom en god behandling av högt blodtryck har en mycket väldokumenterad effekt avseende förmågan att förhindra hjärt-kärlkomplikationer, är detta en av svensk sjukvårds viktigaste preventiva insatser. Trots detta är det fortfarande många patienter som är underbehandlade [19].

När antihypertensiv behandling sätts in, bör blodtrycket sänkas till under 140/90 mm Hg, naturligtvis med beaktande av eventuella bieffekter och risken för hypotoni. Hos äldre



Ett normalt systoliskt blodtryck ska hålla sig runt 120 mm Hg och under 140 mm Hg.

Foto: Colourbox

personer kan livskvalitet behöva prioriteras högre än blodtrycksnivå, som därför kan behöva individanpassas. Rätt använd är dagens terapiarsenal – tillsammans med anpassade råd om livsstil – tillräcklig för det stora flertalet patienter. En ny intressant behandlingsmetod, som nyligen tagits upp även i Sverige för det fåtal patienter där maximal medicinsk behandling inte är tillräcklig, är renal denervation [20].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Östergren har innehaft funktion som bl a koordinator i ett flertal kardiovaskulära behandlingsstudier, vilka har finansierats av olika läkemedelsföretag. För närvarande är han koordinator i en studie som finansieras av Novartis och där all ersättning tillfaller Jan Östergrens huvudmän.*

REFERENSER

1. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 170/1U.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.
5. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.
6. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
7. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
8. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:2219-21.
9. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Prevention. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforhjärtasjukvard/centralarekommendationer/prevention>
10. Nyström F, Engfeldt P. Hypertoni. *Läkemedelsboken 2011-2012*. Uppsala: Läkemedelsverket; 2011. p. 339-54.
11. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.
12. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
13. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
14. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24(1):3-10.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
16. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
17. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
18. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al; ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):74-83.
19. Weinehall L, Öhgren B, Persson M, et al. High remaining risk in poorly treated hypertension: the »rule of halves« still exists. *J Hypertens*. 2002;20(10):2081-8.
20. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932-4.