

Definition:

European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, International Society of Cardiology, WHO m fl:

Systoliskt ≥ 140 mm Hg el diastoliskt ≥ 90 mm Hg i vila, uppmätt vid minst tre tillfällen under tre månader

I sittande efter fem minuters vila med ryggstöd och stöd för mätarmen. Manschett i hjärthöjd. Medelvärde av minst två mätningar med två min mellanrum. Vid första tillfället dubbelsidigt. - 24-timmarsblodtrycksmätning överväges vid osäkra resultat ("white-coat-syndrom")

Prevalens:

I Sverige: 25% av befolkningen över 20 år

Symtom:

Påfallande få eller inga alls. Huvudvärk kan förekomma liksom yrsel, uttrötthet och irritabilitet. Impotens kan vara ett tidigt symtom. Ofta "en passant"-fynd.

Risikfaktor för:

Cerebrovaskulära sjukdomar (stroke)
Njurskada
Hjärtsvikt, koronarkärlssjukdom
Aneurysm

Etiologi:

A.) Sekundär (2 - 5%):

Njursjukdom	Stress
Binjurebarkssjukdom	Sömnapné
Cushings syndrom	Preeklampsi
Metabola syndromet	Coarctatio aortae
Akromegali	Atheroskleros
Systemsjukdomar	Förgiftningar
Rubbad thyreoideafunktion	Lakrits mm
Rubbad parathyreoideafunktion	Drogmissbruk
Nikotin	latrogen

B.) Primär ("~~Benign~~") Essentiell, Idiopatisk (95 – 98%):

Omtvistat, multifaktoriellt, många teorier

Saltintag	Stress
Obesitas	Genetik
Insulinresistens	"Endoteldysfunktion"
RAAS	Låg födelsevikt
Sympatikus	Neurovaskulära anomalier
Intrauterin nutrition	"Syndrom X"
"Endogent ouabain"?	Apelin?

- Således: **Riskfaktorer för högt blodtryck:**

Familjär tendens

Störd dygnsrytm

Övervikt

Rökning

Stress

Diabetes, typ 1 och 2

Njursjukdomar

Alkoholmissbruk

Drogmissbruk

Fet och saltrik kost

För lite motion ("soffpotatis")

Förhöjda kolesterolvärden

Medicinering

Etnicitet

Fysiologisk blodtryckreglering:

CNS; hypothalamus, hypofys

"Vasomotorcentrum" (VMC) i medulla oblongata

ANS: sympatikus / parasympatikus (vagus!), sympatiska gränssträngen

Baroreceptorer (volym-/sträck-receptorer), (kemoreceptorer: O₂↓, CO₂↑, pH↓)

Hjärta

Kärl, arteriofunktion (PR!)

Njure

Binjure

Endokrint: RAAS (renin, angiotensin II, aldosteron), ADH, humoral katekolaminer (adrenalin, noradrenalin), Atrial Natriuretic Factor (= ANF) (BNF)

- ***Se skiss nästa sida!***

$$\text{BP} = \text{CO} \times \text{TPR}$$

Patofysiologi:

"Rubbning i något/några av ovanstående fysiologiska system"

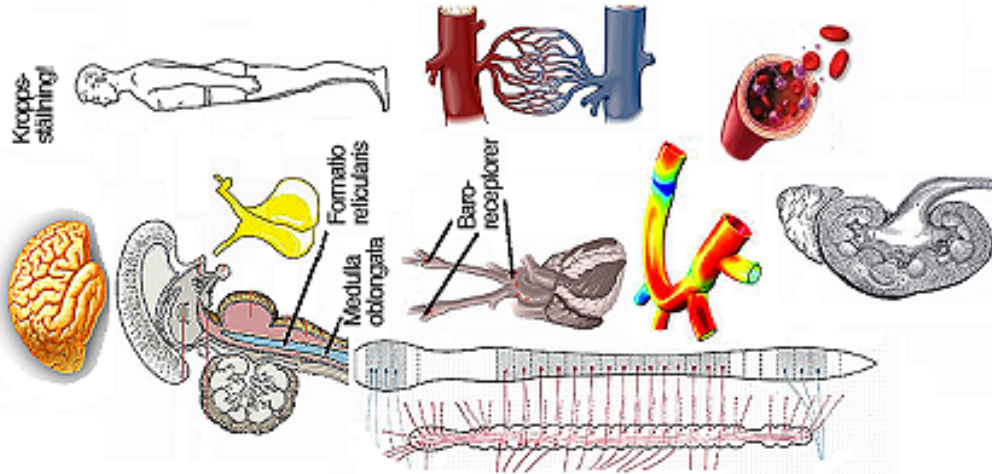
Knäckfråga:

"Var och hur initieras processen?"

- Överdriven sympatikusaktivitet?
- Hypertonitendens medföljer njurtransplantat(!)
- Låg-, resp hög-reninhypertoniker...



(Jazz-LP: "HYPERTONI", Arne Domnerus, Bengt Hallberg, 1977)



Hypotetiska faktorer bakom BP-reglering / Måttavlor för antihypertensiv terapi?

CNS: högre centra
 Emotioner, stress
 CNS-RAAS? "Isorenin"?
 (BNF???)

Hypofys
 Baklob: ADH!
 Framlob: ACTH

Vasomotorcentrum (VMC):
 Baroreceptorintegration:
 Nucleus tractus solitarius i
 dorsala medulla oblongata

Pressoregion:
 Ventrala medulla oblongata

ANS: Sympatikus, sympatiska gränssträngen, ganglier, parasympatikus (vagus!)

Baroreceptorer: Carotiskroppar, Aortakroppar = detekterande receptorgan i större kärl, (volym- /mekano-stäcknings-pressor-feedbacksystem till högre centra) (Kemo-feedback?)

$$BP = CO \times TPR$$

Hjärtat: inotropi
 kronotropi, lusitropi (compliance), pacemakerfunktion, överledning / konduktion
 Atrial Natriuretic Factor (ANF) (*Brain Natriuretic Factor*), apelin?

Kärl: tvärsnittsarea, compliance (kärltonus), (atheroskleros?), Vasikulära sfinkter system

Endotelfaktorer: NO, endothelin, "endothelium-derived vasoconstrictor substance?", eicosanoider, (prostaacyclin), kininer (bradykinin), kallikreiner

Myogena faktorer: "myogenic response", stretch-activated / flow-activated ion channels

"Tissue factors": CO₂ ("hypokarbi"), K⁺, adenosin, H⁺, histamin

Kapillärer: "capillary shift"

Njure: RAAS, urodilatin? medullipin?, "endogent ouabain"?

Binjure: mineralokortikoider, aldosteron, ANA, adrenomedullin?

Blod: volym, Na⁺, formade element, viskositet, cirkulerande (neuro)humorala faktorer

Behandling:

Mål: <140/90

(<130/80 vid diabetes, njursjukdom el mkt hög kard-vask-risk)

Historik:

Sympatektomi

Adrenalektomi

Avlägsnande av den sympatiska gränssträngen

Flebotomi

Kvicksilverdiuretika

Digitalis

Belladonna

Koffein

Nitriter

Kalciumsalter

Jodider

Thiocyanater

Osmotiska diuretika

Blodiglar

Extrem saltkarens ("*Rice Diet*")

Ganglieblockerare = Ach-antagonister (trimetafan, hexametonium, mekamylamin)

NA-frisättningsinhibitorer (guanetidin, betanidin, bretylium)

"Kärlvidgare" (hydralazin, prazosin, fentolamin)

Reserpin (Adelphin-Esidrex-K - avreg så sent som 1984!)

Barbiturater (fenobarbital)

Alfametyldopa

A.) Icke-medikamentell:

Tobak

Motion (rask promenad 30 minuter dgl)

Vikt

BMI under 25

Alkohol

Saltintag

B.) Farmakologisk:

Farmakologisk behandling till patienter med kvarstående medelhöga och högre risknivåer om inte icke-medikamentella åtgärder haft tillräcklig effekt. Gäller även äldre individer.

Starta omgående om trycket överstiger 180/110 mm Hg.

Vid okomplicerad hypertoni ordineras något eller några preparat ut grupperna:

- **Tiaziddiuretika**

- **ACE-hämmare**

- **Betablockerare**

- **Kalciumkanalblockerare**

- **Angiotensinreceptorblockerare (ARB)**

Rekommendationer 2008:

- I första hand:

ACE-hämmare och/eller **tiaziddiuretika** eller **kalciumkanalblockerare** (**ARB** vid ACE-hämmarintolerans)

Vid ssk indikationer eller som tillägg: **betablockerare**

Vid ev behov av ytterligare tillägg: **spironolakton** eller **alfablockerare**

Generella kommentarer:

Tiaziddiuretika:

Billiga. Överväges i första hand vid behandling av okomplicerad hypertoni. Fördelaktiga för äldre kvinnor, bl a ur osteoporosförebyggande synvinkel. Effektiva vid reduktion av isolerat förhöjt systoliskt tryck. Metabola biverkningar - omdiskuterat att användas till diabetiker. Kombination med betablockerare ökar risk för nyinsjuknande i typ-2-diabetes. Vid nedsatt njurfunktion utbyte mot **loopdiuretika**.

ACE-hämmare:

Ffa till patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom inklusive vid strokeprofylax. Njurprotektiva ssk hos typ-1-diabetiker. Fordelar beträffande behandling av medelålders män - särskilt dem som är i riskzonen för diabetes. Reducerar risken att insjukna i typ-2-diabetes. Har en särskild plats vid blodtrycksbehandling av patienter som redan har diagnosen diabetes mellitus.

Betablockerare (Betr omfattande preparatgenomgång - se nedan):

Billiga. Ges till patienter med angina, hjärtsvikt eller vissa arytmier. Mindre effekt på vänsterkammarmhypertrofi än övriga medel. Kombination med tiazid kan öka risken för nyinsjuknande i typ-2-diabetes.

Kalciumkanalblockerare (Betr omfattande preparatgenomgång - se nedan):

Har de senaste åren inte varit förstahandsalternativ - men nu kommit tillbaka (LB 2007-2008). Billiga. Obetydliga metabola effekter (glukos-, lipidmetabolism). Svag bronkdilaterande effekt.

Genomgång av preparatgrupper:

(OBS! - beträffande diuretika, ACE-hämmare och ARB: - se sep föreläsningstenciler!)

1.) Betablockerare:

Verkningsmekanism:

Generellt – "sympatikushämning":

Blockerar effekter av (humoralt eller synaptiskt frisatt) NA (och A), medierade via olika typer av "adrenerga beta-receptorer"

Reducerar NA-frisättning via blockad av presynaptiska autoreceptorer

Fyra "egenskaper": ISA, selektivitet, MSA och fettlöslighet:

(1.) **ISA** = "Intrinsic Sympathomimetic Activity"

Motverkar bradykarditendens?: oxprenolol, pindolol

(2.) **Selektivitet:** (beta-1 vs beta-2) Förstagenspreparat: oselektiva: propranolol

Andragenspreparat: beta-1-selektiva: metoprolol, atenolol

(3.) **MSA** = "Membrane Stabilizing Activity"

Effekt motsvarande antiarytmika klass I (blockerar Na²⁺-kanaler): metoprolol

(4.) **Fettlöslighet** (CNS-biverkningar): metoprolol, propranolol

Effekter:

CNS: Motverkar centralt utlöst sympatikuspåslag

Medulla oblongata / VMC: Ökar baroreceptorsensitivitet (kronisk effekt)

Hjärta: Negativ kronotropi, inotropi, dromotropi, lusitropi och automaticitet (beta-1)

(Beta-1-receptorer i nodal vävnad, överledningsfibrer och myocyter, aktiverar G_s -proteiner som stimulerar adenylycyklas att bilda cAMP från ATP. cAMP aktiverar PKA som fosforilerar L-typ-kalciumkanaler så att Ca^{2+} strömmar in i cellen. Även frisättning av sekvestrerat Ca^{2+} från endoplasmatiska retiklet. Ca^{2+} binder till troponin och myosin light chains \ddagger ökad myocytkontraktion \ddagger ökad inotropi.

- Då hjärtat normalt är utsatt för en viss sympatikustonus *reverseras* således ovanstående effekter av betablockad.)

Kärl: Glattmuskel-kontraktion (beta-2) \ddagger (mild) vasokonstriktion

(Molekylära orsaker till skillnaden mot de "aktiverande" effekterna i hjärtat: cAMP - som bildats efter beta-2-receptor-stimulering på samma sätt som ovan - *inhiberar* här enzymet *myosin light chain kinase* (MLCK) – vilket är av central betydelse för kontraktion i vaskulära GM-celler (men saknas i myocyter) \ddagger *relaxation*. *Hämmas* denna cAMP-bildning av betablockerare erhålles således *konstriktion*.

Jämfört med effekterna på hjärtat har betablockerare *relativt liten* vaskulär effekt eftersom beta-2-receptorer bara har en liten modulatorisk roll (motsatt den dominerande *alfa-medierade vasokonstriktionen*) på basaltonus. Hur som helst ger blockad av vaskulära beta-2-receptorer upphov till ökad TPR. Blodflödet till de flesta organ utom CNS reduceras. Vid kronisk administration återgår TPR till det normala via oklara mekanismer (RAAS?). Betablockerare reducerar arbetskapacitet. Mindre reduktion av selektiva beta-1-blockerare.)

Njure: Nedsatt reninfrisättning (beta-2)

Lunga: Glattmuskel-konstriktion (beta-2) \ddagger bronk-konstriktion

Skelettmuskel: Motverkar tremor (beta-2), minskad glukogenolys

Lever: Minskad glykogenolys (beta-2)

Fettväv: Minskad lipolys (beta-3)

Indikationer:

Hypertoni

Angina pectoris (pga negativ kronotropi och inotropi minskar hjärtarbete och kardiellt O_2 -behov) - *se separat föreläsning!*

Vissa arytmier (pga depression av SA-nod-funktion, AV-nod-överledning och förlängd refraktärperiod i förmak) - *se separat föreläsning!*

Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom

Feokromocytom

Hjärtinfarkt, re-infarkt-profylax

Hjärtsvikt - se separat föreläsning!

Glaukom - se ögon-laborationen! (timolol)

Hyperthyreoidism: Symptom pga överaktivt sympatikus. Adjuvant behandling vid hyperthyreos och thyreotoxisk kris

Migränprofylax (preparat utan ISA) - se separat föreläsning!

Familjär, essentiell och senil tremor

Esofagusvaricer: Profylax mot recidivblödningar hos patienter med portahypertension

Biverkningar:

Bradykardi, nedsatt arbetskapacitet, hypotension, AV-block, hjärtsvikt

Kalla händer och fötter, förvärrande av ev perifer vaskulär sjukdom,

Bronkkonstriktion

Hypoglykemi, försenad "recovery" från insulininducerad hypoglykemi (OBS - betablockerare maskerar takykardi som kan vara varningssignal för insulininducerad hypoglykemi!)

GI-besvär (Parasympatikuseffekter "släpps fria utan motverkan")

CNS: mardrömmar, insomni, trötthet, depression (lipidlösliga)

Kontraindikationer:

Bronkialastma och annan uttalad obstruktiv lungsjukdom

Icke kompenserad hjärtinsufficiens

AV-block

Sinusbradykardi

Försiktighet:

Samtidig administration med hjärtselektiv kalciumkanalblockerare (se nedan!) pga additiva depressiva effekter på överledning och inotropi kan leda till block och asystoli

II.) Kalciumkanalblockerare:

- De åtta st kalciumkanalblockerare ("kalciumantagonister") som f n är godkända i FASS delas upp efter "selektivitet": "kärlselektiva" resp "hjärtselektiva"

A.) "Kalciumkanalblockerare med övervägande kärlselektiv effekt":

I.) Dihydropyridinderivat:

- amlodipin
- felodipin
- isradipin
- nifedipin
- nimodipin
- lerkanidipin

B.) "Kalciumkanalblockerare med övervägande hjärtselektiv effekt":

II.) *Fenylalkylaminderivat*:

- verapamil

III.) *Bensotiazepinderivat*:

- diltiazem

Allmänt: Det existerar olika typer av kalciumkanaler (L-, T-, N-, P-, QR-typer...)

De godkända substanserna blockerar såsom L-typ-kanaler (voltage-gated Large/Long-lasting current). Även dessa varierar strukturellt beroende på olika repertoar av subenheter.

Således *tre st kemiska klasser*: *dihydropyridiner* (flest antal preparat), *fenylalkylaminer* och *bensotiazepiner*.

[Samtliga binder till den såsom alfa-1-subenheten av L-typ-kanalen, men där till *olika sites* ("*strukturell*" selektivitet) vilka interagerar allosteriskt med kanalens "gating" (samt med varandra), så att kalciumjonen förhindras att passera genom kanalens "por". (De verkar alltså inte genom att själva helt enkelt passivt "plugga igen" denna por...)

- Affiniteten för olika substansklasser är även "state-dependent" (jmf föreläsning om antiarytmika) ("*funktionell*" selektivitet): - vissa preparat blockerar företrädesvis "*frekvensberoende*" - i nodal vävnad = "*hjärtselektiva*" (verapamil och diltiazem). Nifedipin och övriga dihydropyridiner "*spänningsberoende*" - i glatt muskel = "*kärlselektiva*".]

Två typ-preparat:

1.) Verapamil, "utpräglat hjärtselektiv":

Indikationer:

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Profylaktiskt efter akutfasen av en hjärtinfarkt när beta-blockerare ej kan användas.
- Förmakstakyarytmier och AV-nodala takyarytmier
(Förkortar plåtåfas genom att minska inflödet av Ca^{2+} . Detta leder till:
 - Hämning av prematura ektopiska hjärtslag genom att fas 4-depolarisationen förhindras.
 - Minskning av hjärtkontraktilitet. Således effektivt vid behandling av förmakstakykardier, men ej av ventrikeltakykardier.)

Biverkningar:

- Ankelsvullnad, yrsel, huvudvärk, trötthet
- Hypotension, hjärtsvikt, bradykardi
- Förstoppning, illamående

Kontraindikationer:

Obehandlat AV-block
Sinusbradykardi
Akut hjärtinfarkt
Hjärtsvikt

Används ej tillsammans med betablockerare pga additiv effekt avseende hjärtdepression!

2.) Nifedipin, "utpräglat kärlselektiv":

Indikationer:

- Hypertoni
- Stabil angina pectoris

Biverkningar:

- Ankelsvullnad, yrsel, huvudvärk, trötthet, ansiktsrodnad med värmekänsla
- Hjärtklappning
- Diarré, förstoppning, illamående

Kontraindikationer:

- Obehandlad hjärtsvikt
- Akut hjärtinfarkt

III.) Alfablockerare (två st):

A.) Doxazosin (depottabletter Alfadil[®])

Verkningsmekanism:

Selektiv och kompetitiv blockad av alfa-1-receptorer

Effekt:

Minskning av systemisk vaskulär resistens
(Fördel: Inga negativa effekter på lipid- och glukosmetabolism)

B.) Terazosin (Hytrinex[®])

Som doxazosin men annan första-indikation:
Benign prostatahyperplasi

IV.) "Centralt verkande antihypertensiva" (tre st):

A.) Moxonidin (Physiotens[®]) (Nytt preparat)

"Central imidazolinreceptoragonist"

Verkningsmekanism:

Selektiv imidazolin-I₁-receptoragonist i pressar-areorna i medulla oblongata.
Reducerar sympatikusutflöde

B.) Klonidin (Catapresan[®]) (Äldre preparat - numera enbart parenteralt!)

"Central alfa-2-receptoragonist"

Verkningsmekanism:

Selektiv agonist på centrala presynaptiska alfa-2-(auto-)receptorer

Effekt:

Dämpat sympatikusutflöde

Även användning mot abstinensbesvär i samband med opiatavvänjning!

C.) Alfametyldopa (Aldomet®) (Gammalt preparat)

Ej helt utredd verkningsmekanism:

Den optiskt aktiva vänstervridande isomeren av alfametyldopa, är en enzymhämmare som motverkar dekarboxyleringen av dopa \ddagger minskad syntes av NA (och andra monoaminer).

Den blodtryckssänkande effekten kan även bero på dess metabolisering till alfametylnoradrenalin, som sänker arteriella trycket genom stimulering av centralt inhibitoriska adrenerga alfa-2-receptorer (jmf klonidin ovan!), "falsk neurotransmission"

Preparat tänkbara i samband med hypertensiva kriser/akutillstånd, kirurgi mm:

1.) Nitroprussid

Infusionspreparat med sekundsnabb tillslagstid. Vid metabolism bildas NO som aktiverar cGMP i GM-celler \ddagger kärlrelaxation.

Kemiskt besläktat med färgpigmentet "Preussiskt Blått". Ljuskänsligt.

Toxisk intermediär: Cyanid (vid nedsatt vävnadsperfusion, leverfunktion)

Toxisk metabolit: Thiocyanat (vid nedsatt njurfunktion)

2.) Nitroglycerin (se separat föreläsning!) i infusionspump

3.) Trimetafan (Parenteral ggl-blockerare)

4.) Labetalol (Betablockerare som bl a även uppvisar återupptagshämmande effekt)

5.) Fentolamin (Reversibel oselektiv alfa-blockerare)

6.) Hydralazin (Arteriell vasodilaterare - se separat föreläsning!)

7.) Fenoxibenzamin (Irreversibel oselektiv alfa-blockerare)

8.) Fenoldopam (Kortverkande selektiv perifer DA-1-receptoragonist, ssk i njuren. Nytt preparat)

9.) Klonidin i infusion

mm...

I framtiden:

- Fler centralt verkande preparat?

- Specifika renininhibitorer?

- Endotelfaktor- aktiva preparat?
(kallikreiner, kininer...)

- Mer?...