

Hvilke blodtrykkssenkende legemidler bør brukes for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer?

Bakgrunn. Det finnes et stort antall retningslinjer for behandling av hypertensjon. Kvaliteten varierer mye, og grunnlaget for konklusjonene kommer sjelden klart frem. Vi har brukt en systematisk og eksplisitt fremgangsmåte for å utvikle et sett anbefalinger. Dette er den andre av tre artikler som inneholder disse retningslinjene.

Materiale og metode. Forskningsbasert informasjon ble funnet ved systematiske søk i databaser og ved å gjennomgå referanselister i retningslinjer og artikler. Et utkast til anbefalinger ble utarbeidet, basert på kritisk vurdering av tilgjengelig litteratur. Anbefalingene ble utviklet videre gjennom diskusjoner med et panel av leger og sendt på høring til profesjonelle og offentlige interessegrupper samt pasientorganisasjoner.

Resultat og fortolkning. Et tiazidpreparat bør være førstevalg som medikament ved behandling av ukomplisert hypertensjon. En betablokker er et fornuftig andrevalg. Målet for behandlingen bør være et trykk under 140/90 mm Hg. Det vil ofte være nødvendig å kombinere flere preparater for å nå målblodtrykket. Ved kombinasjon er tiazid og betablokker førstevalg. Diabetikere bør behandles aggressivt med diastolisk måltrykk under 80 mm Hg, og ved mikroalbuminuri bør angiotensin II-antagonist eller angiotensinkonvertasehemmer benyttes. For diabetikere uten proteinuri er valg av medikament mindre viktig. For personer med hyperkolesterolemi gis ingen anbefaling for valg av blodtrykksmedisin. Pasienter med astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom bør velge andre medikamenter enn betablokkere. Tiazider bør unngås dersom en person har eller har hatt urinsyregikt.

I denne artikkelen presenteres anbefalinger om valg av medikament og behandlingsmål for behandling av hypertensjon. Vi har tidligere redegjort for hvilke personer som bør starte behandling (1). Medikamentvalg og behandlingsmål for hyperkolesterolemi blir presentert i egen artikkel (2).

Atle Fretheim
atle.fretheim@shdir.no
Arild Bjørndal
Andrew D. Oxman
Enhet for kunnskapshåndtering
Sosial- og helsedirektoratet
Postboks 8054 Dep
0031 Oslo

Audun Dyrdal
Legkontoret U2
Utmarkveien 2
0689 Oslo

Michael Golding
Brannstasjonen legesenter
Arendalsvei 26a
4898 Grimstad

Leiv Ose
Lipidklinikken
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Åsmund Reikvam
Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Per Teisberg
Medisinsk poliklinikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

Materiale og metode

Forskningsbasert informasjon ble funnet ved systematiske søk i databaser og ved å gjennomgå referanselister i retningslinjer og artikler. Et utkast til anbefalinger ble utarbeidet, basert på kritisk vurdering av tilgjengelig litteratur. Anbefalingene ble utviklet videre gjennom diskusjoner med et panel av leger. Hver anbefaling klassifiserte vi som sterk (A), moderat (B) eller svak (C), for å gjenspeile styrken og relevansen av dokumentasjonen som lå til grunn for den (1). Retningslinjene sendte vi på høring til profesjonelle og offentlige interessegrupper, samt pasientorganisasjoner, med ønske om tilbakemelding hvis de fant feil eller mangler som kunne dokumenteres.

Fremgangsmåten er for øvrig nærmere beskrevet i vår første artikkel (1).

Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L, Reikvam Å, Teisberg P.

Which antihypertensive drugs should be used in the primary prevention of cardiovascular disease?

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2283–6

Background. Several clinical practice guidelines for the treatment of hypertension are available. The quality of these guidelines varies and the basis for their conclusions is often not clear. We have used systematic and explicit methods in the development of a new set of recommendations. This is the second of three articles describing these guidelines.

Material and methods. Evidence was found by a systematic search in databases and reference lists in guidelines and articles. A set of recommendations was prepared based on a critical appraisal of the literature. These were revised through discussions with a panel of physicians, and agreed upon after several iterations. The guidelines were circulated to professional, governmental and patient organisations.

Results and interpretation. Thiazides should be first-choice drugs for the treatment of uncomplicated hypertension. Beta-blockers are a reasonable second choice. The treatment goal should be below 140/90 mm Hg. For combination therapy, thiazides and beta-blockers should be first choice. Diabetic patients should be treated aggressively with a diastolic blood pressure goal below 80 mm Hg. Angiotensin-II antagonists or angiotensin converting enzyme-inhibitors should be first choice drugs for diabetics with microalbuminuria. Patients with hypercholesterolaemia are not given a particular recommendation for choice of drug. Patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease should choose other drugs than beta-blockers. Thiazides should be avoided if the patient has, or has had, gout.

☞ Se også side 2255

Resultater og diskusjon

Tabell 1 inneholder anbefalingene i disse retningslinjene

Valg av medikament

Flere systematiske oversikter gir informasjon om hva slags medikament som bør være førstevalg i hypertensjonsbehandlingen (3–5). I disse er det vurdert i hvilken grad det er dokumentert at bruk av legemidlene gir redusert risiko for sykdom eller død. De konkluderer alle med at tiazider er førstevalg, men noen inkluderer også betablokkere (4, 5). Studier som er publisert etter 1998, er ikke tatt med i noen av disse oversiktene.

Det har manglet gode undersøkelser om hvorvidt bruk av de nyere blodtrykkssenkende medikamentene, som kalsiumblokkere og angiotensinkonvertasehemmere (ACE-

hemmere), faktisk reduserer risikoen for klinisk viktige hendelser som sykdom og død. I 1999 kom den første sammenliknende studien mellom ACE-hemmer og tiazid/betablokker som inkluderte flere enn bare eldre mennesker (6). Resultatene viste at midlene var likeverdige og gav ikke støtte for bruk av ACE-hemmer fremfor tiazid eller betablokker. Nylig er det også publisert to studier som ikke viste noen forskjell ved bruk av kalsiumblokker (diltiazem eller langtidsvirkende nifedipin) eller tiazid/betablokker (7, 8). Bruken av kalsiumblokkere har vært omdiskutert både pga. mangelen på dokumentasjon og fordi en undergruppe (korttidsvirkende dihydropyridiner) er rapportert å øke risikoen for kardiovaskulær død (4). Debatten om kalsiumblokkernes plass i behandlingen går fortsatt (9). Kalsiumblokkere og ACE-hemmere er langt dyrere enn tiazider og betablokkere.

Det finnes ikke studier der man har målt effekt på sykdom eller død som støtter bruk av alfablokkere eller angiotensin II-antagonister. Det ble nylig publisert data fra en studie hvor bruk av alfablokker gav høyere risiko for hjertesvikt enn tiazidliknende diuretikum (klortalidon) (10).

Vi fant tre randomiserte, kontrollerte forsøk der man vurderte forskjeller mellom medikamentgruppene når det gjelder tolerabilitet/bivirkninger (11–13). Den ene viste ingen andre forskjeller mellom gruppene enn at kalsiumblokkeren (nitrendipin) ble seponert hyppigere enn de andre pga. bivirkninger (13). De andre preparatene i studien var hydroklortiazid, atenolol og enalapril. I den andre studien fant man at betablokker (acebutolol) og tiazidliknende diuretikum (klortalidon) signifikant bedret livskvaliteten sammenliket med placebo, noe de andre medikamentgruppene ikke gjorde (12). Det ble ikke funnet forskjeller mellom gruppene når det gjaldt bivirkninger, men i placebo-gruppen var de signifikant mer plaget av bivirkninger enn pasientene i behandlingsgruppene. I den tredje studien fant man ingen forskjell mellom de vanlige gruppene av blodtrykksmedisiner når det gjaldt bivirkninger (11).

Behandlingsmål

Det er begrenset kunnskap om hva slags behandlingsmål man bør sette seg. Et diastolisk trykk på rundt 90 mm Hg har vært behandlingsmålet i mange av studiene der man har dokumentert effekten av antihypertensiv behandling. I en studie undersøkte man om et diastolisk måltrykk på 90, 85 eller 80 mm Hg førte til ulike resultater (14). Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom personer randomisert til disse gruppene når det gjaldt sykdom eller død, men det var heller ikke stor forskjell mellom gruppene i hvilket blodtrykksnivå som faktisk ble oppnådd. En mulig grunn til at 140/90 mm Hg er et vanlig behandlingsmål, er at blodtrykk over dette tradisjonelt har vært regnet som forhøyet.

Tabell 1 Retningslinjer for medikamentell behandling av hypertensjon for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer

Tiazidene bør være førstevalg som medikament ved behandling av ukomplisert hypertensjon for alle personer, med unntak av særlige grupper (A). Betablokkere er et fornuftig andrevalg (A). Kalsiumblokkere og ACE-hemmere er vist å være like effektive som tiazider og betablokkere (B). Det er ingen medikamentgruppe som skiller seg ut som den beste når det gjelder problemer med bivirkninger (B)

Målet for behandling bør være et trykk under 140/90 mm Hg (C)

Det vil ofte være nødvendig å kombinere flere preparater for å nå målblodtrykket. Kombinasjon av tiazid og betablokker bør være førstevalg (C)

Diabetikere som settes på blodtrykksmedisin, bør behandles aggressivt med diastolisk måltrykk under 80 mm Hg (B). Dersom pasienten har mikroalbuminuri, er angiotensin II-antagonister eller ACE-hemmere førstevalg som medikament (B). For diabetikere uten proteinuri er valg av medikament mindre viktig (A)

For personer med hyperkolesterolemi gis ingen sær anbefaling for valg av blodtrykksmedisin (C)

Pasienter med astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom bør velge andre medikamenter enn betablokkere (C)

Tiazider bør unngås dersom personen har, eller har hatt, urinsyregikt (C)

- A – sterk anbefaling
- B – moderat anbefaling
- C – svak anbefaling

Man bør forsøke å nå både systolisk og diastolisk måltrykk.

Kombinasjonsbehandling

Rundt halvparten av dem som behandles, kan regne med å komme til målet med et tiazid alene (15). Det er begrenset kunnskap om hva slags kombinasjoner som er å foretrekke når man vil ta i bruk flere midler, og vi har ikke funnet noen systematisk oversikt over forskning omkring dette. I et stort antall av studiene som har vist at hypertensjonsbehandling er nyttig, er det tiazider og betablokkere som har vært brukt – ofte i kombinasjon. Mange retningslinjer for blodtrykksbehandling anbefaler at det legges til et tiazid dersom personen i utgangspunktet står på ACE-hemmer.

Diabetikere

Det er begrenset viten om hvilke behandlingsmål man bør sette for hypertensive dia-

betikere. En studie viste at et behandlingsmål på 80 mm Hg i diastolisk trykk gav bedre prognose enn 85 eller 90 mm Hg (14). Når det gjelder systolisk behandlingsmål, er det nesten ingen forskning å vise til. Måltrykk på 130–140 mm Hg har vært foreslått (16–18).

Det har vært relativ stor enighet om at ACE-hemmer bør være førstevalg som blodtrykksmedikament for personer med mikroalbuminuri (19, 20). Dette er i hovedsak basert på studier som har vist at ACE-hemmere bremser utviklingen av proteinuri. Man antar at utviklingen til nyresvikt dermed også forsinkes. Etter at arbeidet med retningslinjene våre var avsluttet, ble det publisert tre gode studier som gav støtte til bruk av angiotensin II-antagonister hos pasienter med mikroalbuminuri (21–23). Når det gjelder valg av blodtrykksenkende medikament for diabetikere generelt, er det vanskelig å gi klare råd på basis av gjeldende kunnskap (24). I en studie sammenliknet man ACE-hemmer (kaptopril) med betablokker (atenolol) og fant ingen forskjell i nytteverdi (25).

Tiazider og betablokkere er best evaluert, og et stort antall diabetikere var med i disse studiene. På den annen side tyder noen studier på at bruk av ACE-hemmer har positive tilleggseffekter (26).

Eldre

Også for eldre er valg av blodtrykksmedikament omdiskutert. Det er ikke overbevisende dokumentert at noen medikamentgrupper er bedre enn andre, men det er variasjon i hvor omfattende og pålitelig dokumentasjonen for de forskjellige gruppene er. I en systematisk oversikt konkluderes det med at nytten av behandling med lavdose diuretika eller betablokkere er overbevisende for eldre med enten diastolisk eller systolisk hypertensjon (27). Nyttens av behandling med langtidsvirkende dihydropyridinkalsiumblokker er vist for eldre med isolert systolisk hypertensjon (27). En studie som ble publisert etter den systematiske oversikten, viste ingen forskjell i effekt mellom bruk av tiazid/betablokker og bruk av ACE-hemmer eller kalsiumblokker (28).

Hyperkolesterolemi

Det er ikke gjort studier der man spesifikt har vurdert hvilket blodtrykksmedikament som gir størst grad av risikoreduksjon for personer med hyperkolesterolemi. Noen, men ikke alle, studier har vist at tiazider og betablokkere i noen grad innvirker på lipidprofilen (29). Dette synes mindre relevant for dem det gjelder, all den tid det er disse medikamentene som best er dokumentert å redusere risikoen for hjerte- og karsykdom.

Astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom

Spørsmålet om bruk av betablokkere for pasienter med obstruktiv lungesykdom er blitt høyaktuelt etter at det ble vist at bruk av disse medikamentene øker sannsynligheten for

overlevelse etter hjerteinfarkt. Siden betablokkere kan utløse bronkospasme, blir det nødvendig med en avveining av mulige fordeler og ulemper. I blodtrycksbehandlingen er ikke spørsmålet like problematisk så lenge man kan velge andre medikamenter enn betablokkere.

Det finnes en oversiktsartikkel om bruk av betablokkere for pasienter med astma (30). Konklusjonen er at betablokkere kan forårsake fatal eller livstruende astma og derfor bør unngås av pasienter med moderat til alvorlig vedvarende astma. I en systematisk oversikt er spørsmålet om bruk av kardi selektive betablokkere blant pasienter med reversibel luftveissykdom behandlet (31). Der konkluderes det med at denne gruppen betablokkere kan brukes hos pasienter med mild til moderat astma. Kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å vurdere bruk blant pasienter med alvorlig astma eller lungesykdom som bare er delvis reversibel. Konklusjonene bygger på måling av lungefunksjon og symptomer på luftveisobstruksjon.

Urinsyregikt

Bruk av tiazider kan gi økt risiko for urinsyregikt (32). På den bakgrunn virker det rimelig å unngå tiazider for personer som har hatt et anfall av urinsyregikt tidligere. Måling av urinsyrenivå forteller lite om sannsynligheten for å få urinsyregikt (33).

Uenighet under prosessen

Høringsuttalelsene førte til noen endringer av vårt opprinnelige utkast. Følgende uttrykk for uenighet førte ikke til endringer i våre anbefalinger: Norsk selskap for allmennmedisin mente at premissene for valg av behandlingsmål ikke var tilfredsstillende. Statens legemiddelverk mente at det ikke er grunnlag for å si at tiazider og betablokkere er å foretrekke som blodtrycksmedikamenter eller at tiazid og betablokker bør være førstevalg ved kombinasjonsbehandling. Legemiddelselskapene MSD og Pfizer mente at angiotensin II-antagonistene burde fått bredere omtale i retningslinjene.

Diskusjon

Vi har presentert anbefalinger for personer som ikke lider av hjerte- eller karsykdom. Når det gjelder forebygging av infarkt og slag blant pasienter med etablert hjerte- eller karsykdom, er behandlingsstrategien noe annerledes. Disse pasientene anbefales gjerne en rekke medikamenter. Mange av disse er blodtrykkssenkende, men brukes hos denne pasientgruppen uavhengig av pasientenes blodtrycksnivå. Betablokkere er vist å være effektive for pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt (34). ACE-hemmere og betablokkere er effektive for pasienter med hjertesvikt (35–37). I en nyere studie viste ACE-hemmer forebyggende effekt blant pasienter med etablert hjerte- og karsykdom (38). Det er med andre ord vanskelig å skille mellom

blodtrycksmedisin og «hjertebeskyttende» medisin når det gjelder denne pasientgruppen.

Ikke-diabetisk, kronisk nyresykdom skyldes ofte karskade pga. hypertensjon. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det vist at bruk av ACE-hemmer bremser utviklingen til nyresvikt (39, 40). Studiene har stort sett inkludert pasienter med nyresykdom uten å ta hensyn til blodtrycksnivå. En studie tyder på at pasienter med nyresykdom bør ha et behandlingsmål på 130/80 mm Hg, eller lavere, avhengig av graden av proteinuri (41).

Det er en styrke ved disse retningslinjene at vi åpent viser hva slags kunnskap og hvilke avveininger som er lagt til grunn, og at hver anbefaling er gradert slik at leseren selv kan se hvor god kunnskap den bygger på. Det er en svakhet at vi bare i liten grad har tatt økonomiske vurderinger med i beslutningsgrunnlaget for anbefalingene. Både valg av legemiddel og behandlingsmål har økonomiske implikasjoner.

Mens vi har arbeidet med disse anbefalingene, er det publisert to retningslinjer for blodtrycksbehandling på norsk (42, 43). Bortsett fra noen punkter er det liten variasjon i anbefalingene som gis. Retningslinjene som er utgitt av Norsk Cardiologisk Selskap angir at «flere medikamentgrupper kan nå anbefales som førstehåndspreparater ved mild hypertensjon». Norsk selskap for allmennmedisins referansegruppe for hypertensjon går inn for tiazider, ev. betablokkere, som førstevalg, tilsvarende våre anbefalinger.

Retningslinjene er utviklet som del av et prosjekt finansiert av Helsedepartementet. Verken Helsedepartementet eller Sosial- og helsedirektoratet står nødvendigvis inne for innholdet i artikkelen.

Audun Dyrdal har mottatt reisetilskudd og honorar fra legemiddelfirmaene AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer og Sanofi, som alle markedsfører blodtrykkssenkende legemidler.

Litteratur

1. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Retningslinjer for medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer – hvem bør behandles? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2277–81.
2. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Hvilke kolesterol senkende legemidler bør brukes for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2287–8.
3. Wright JM, Lee C, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a firstline drug? Can Med Assoc J 1999; 161: 25–32.
4. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 1997; 277: 739–45.
5. Lindholm LH, Agenäs I, Dahlgren H, de Faire U, Goodman C, Hjerdahl P et al. Moderately elevated blood pressure. A report from SBU, The Swedish council on technology assessment in health care. J Intern Med 1995; 238: S1–S25.

6. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.

7. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.

8. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.

9. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000; 356: 1949–54.

10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. JAMA 2000; 283: 1967–75.

11. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Masie BM, Freis ED, Kochar MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men. N Engl J Med 1993; 328: 914–21.

12. Neaton JD, Grimm RH jr., Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993; 270: 713–24.

13. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nifedipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. BMJ 1997; 315: 159.

14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.

15. Therapeutics Initiative. Drugs of choice in the treatment of hypertension, therapeutics letters 7, 8 & 16. Vancouver: Therapeutics Initiative, 1995.

16. Claudi T, Cooper JG, Midthjell K, Daae C, Furuseth K, Hanssen KF. NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis. Skrifserie for leger: kvalitetssikring i diabetisomsorgen. Oslo: Norsk selskap for allmennmedisin, Den norske lægeförening, Norges diabetesforbund, Folkehelsen, 2000.

17. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, Bolli P, Burgess ED, Carruthers G et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. Can Med Assoc J 1999; 161: S1–S16.

18. Kjeldsen SE, Os I, Farsang C, Mallion J-M, Hansson L, Sleight P. Treatment of hypertension in patients with type-2 diabetes mellitus. Blood Press 2000; 9: 363–4.

19. Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.

20. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 39–45.

21. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen →

- sen J, Gomis R, Andersen S, Amer P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
24. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
26. Cooper ME, Johnston CI. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA* 2000; 283: 3177–9.
27. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
28. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
29. Weir MW, Moser M. Diuretics and beta-blockers: is there a risk for dyslipidemia? *Am Heart J* 2000; 139: 174–83.
30. Chafin CC, Soberman JE, Demirkan K, Self T. Beta-blockers after myocardial infarction: do benefits ever outweigh risks in asthma? *Cardiology* 1999; 92: 99–105.
31. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
32. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539–43.
33. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 457–61.
34. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
35. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
36. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
37. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–91.
38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
39. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, Dejong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
40. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–45.
41. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–62.
42. Wood D, De Backer G, Færgeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Forebyggelse av koronar hjertesykdom i klinisk praksis. Oslo: Norsk Cardiologisk Selskap, 2000.
43. Meland E, Ellekjær H, Gjelsvik B, Kimsås A, Holmen J, Hetlevik I. Medikamentell forebygging av hjerte- og karsykdommer i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2643–7.

○