

Pulstryck som markör för kardiovaskulär risk

Öppnar för möjligheter för förbättrad diagnostik och till mer kausal behandling



ISAK LINDSTEDT, distriktsläkare, överläkare, Hjärtens vårdcentral, institutionen för kliniska Trollhättan, vetenskaper; Akutcentrum, isak.lindstedt@achima.se, Skånes universitetssjukhus, PETER M NILSSON, professor, Malmö

Traditionellt har definitionen av hypertoni som en kardiovaskulär riskfaktor baserats på mätning av det uppmätta systoliska blodtrycket och det slutdiastoliska blodtrycket via sfygmomanometri över a brachialis. Det systoliska och det diastoliska blodtrycket (Korotkoff 1 respektive 5) representerar dock bara de två ytterligheterna av den propagerade arteriella puls-vägen, och relationen mellan blodtryck och kardiovaskulär risk är komplex.

Under större delen av 1900-talet ansågs det diastoliska blodtrycket som bästa måttet på kardiovaskulär risk eftersom det var likställt med det motstånd som hjärtat skulle övervinna, medan förhöjningen av det systoliska blodtrycket i stor utsträckning tillmättes mindre betydelse eftersom det likställdes med hjärtats maximala kraft [1]. Dessutom kunde tidigare läkargenerationers alltför starka tilltro till det diastoliska blodtrycket delvis bero på betoningen av hypertoni som en riskfaktor bland unga och medelålders individer [2]. Efter hand som populationen under de senare decennierna åldrats, och det bevisats att det lönar sig att behandla hypertoni även hos äldre, har hypertoni blivit en viktig kardiovaskulär riskfaktor också bland medelålders och äldre.

Pulstryckets utveckling med åldern

För att bättre kunna förstå vad pulstryck egentligen är och vad det står för måste man beakta förändringar i blodtrycket med stigande ålder. Populationsstudier visar att det systoliska blodtrycket stiger från tonårstiden, medan det diastoliska trycket till att börja med stiger, sedan stagnerar i åldrarna 50–60 år för att därefter sjunka något igen [3]. Pulstrycket utgörs definitionsmässigt av skillnaden mellan det systoliska och det diastoliska blodtrycket. Därmed är det tydligt hur pulstrycket ökar då det diastoliska trycket övergår i den stagnerande fasen och att pulstrycket därefter stiger än mer när det diastoliska trycket börjar sjunka. Ökningen av både det systoliska och det diastoliska blodtrycket fram till 50–60 års ålder kan bäst förklaras av tilltagande perifer vaskulär resistens. Efter 60 års ålder kompletteras den perifera vaskulära resistensen successivt av central artärstelhet, som då blir den dominerande hemodynamiska faktorn hos både personer med normalt blodtryck och patienter med förhöjt blodtryck [4].

Patofysiologi

Patofysiologiskt kan sänkningen av det diastoliska blodtrycket i takt med ökad central artärstelhet förklaras av att en större andel av hjärtats slagvolym förskjuts perifert i kroppen; sämre elastisk tillbakagång av puls-vägen och mindre blod i

aorta i diastolefasen bidrar till lägre diastoliskt blodtryck. Hos yngre vuxna återkommer de reflekterade puls-vägorna till den ascenderande aorta i diastole och tjänar till att höja det diastoliska trycket och därmed förstärka kranskärlsperfusionen [5]. Hos yngre personer ses oftare en så kallad tryckamplifikation (ett normalt fenomen) av det ökande systoliska blodtrycket från aorta till a brachialis på grund av interaktion mellan propagerad tryckväg och senare reflektion av densamma än hos äldre personer [5]. Senare i livet, när kärlen med tilltagande ålder blir stela, kommer en större reflekterad puls-väg tillbaka tidigare till den ascenderande aorta i sensystolisk fas. Denna puls-väg kommer därmed att förstärka det centrala systoliska blodtrycket och förminska tryckamplifikationen [6].

Pulstryck och organskada

Pulstrycket är således en markör för central kärlstelhet i aorta och windkesselkärl, där kärlstelheten är den kardiovaskulära riskfaktorn som medverkar till störningar av hjärtats funktion och skador på hjärtats myokard (Fakta 1). Ökad tryckvägsbelastning i aorta främjar väggstress i vänsterkammaren och utvecklingen av vänsterkammarehypertrofi och försämrar relaxationen, vilket sätter ned kranskärlsflödesreserven och kan leda till diastolisk dysfunktion. Dessutom kan den ökade puls-vägsbelastningen leda till endotel-dysfunktion, och därmed ökad benägenhet för koronar ateroskleros och ruptur av aterosklerotiska plack. Ökad kärlstelhet och ökat pulstryck bidrar också till extra- och intrakraniell artärremodellering, ökar vägg-tjockleken i a carotis och bidrar till utvecklingen av stenoser och plack, liksom till sannolikheten för plackrupturer och förekomst av cerebrala vitsubstansförändringar [7].

■ fakta 1

Ökat pulstryck är associerat med

- tilltagande artärstelhet
- ökad puls-väghastighet över aorta
- nedsatt endotelfunktion
- ökad vänsterkammarehypertrofi
- vaskulärt åldrande
- ökad kardiovaskulär risk

■ sammanfattat

- **En med åldern tilltagande artärstelhet** kan manifesteras sig som ett ökat pulstryck, vilket visat sig vara en prediktor för kardiovaskulär sjukdom i flera populationsstudier.
- **Patienter med isolerad systolisk hypertoni** har definitionsmässigt ofta ett kraftigt stegrad pulstryck. För dessa har randomiserade, placebo-

kontrollerade interventionsstudier visat på nyttan av antihypertensiv behandling.

- **En ökad förståelse av hemodynamiken** bakom hur pulstryck och centralt artärtryck utvecklas kan användas för att definiera det vaskulära åldrandet, vilket öppnar möjligheter till förbättrad diagnostik och en mer kausal behandling.

Ökad kardiovaskulär risk

Populationsundersökningar har visat att mätning av pulstryck kan vara av värde för att förutse risk för kardiovaskulära händelser. I en undersökning från en Framinghamkohort fann man att risken för kranskärslssjukdom var inverst associerad med diastoliskt blodtryck vid alla nivåer av systoliskt blodtryck över 120 mm Hg, vilket antyder att pulstrycket utgjorde en viktig komponent av risken [8]. Pulstrycket har också visats kunna predicera kardiovaskulär risk när det systoliska blodtrycket är normalt eller lågt, orsakat av ventrikulär dysfunktion (så kallat omvänt samband, på engelska reverse causation) [9]. I närvaro av komprometterad myokardiefunktion sjunker det diastoliska blodtrycket mer än det systoliska, så att ökningen av pulstrycket snarare än det sjunkande systoliska blodtrycket blir den starkare prediktorn.

I The Framingham heart study undersöktes förhållandet mellan blodtryck och risken att insjukna i koronar hjärtsjukdom som en funktion av ålder. Från 20 års ålder upp till 79 år fann man ett kontinuerligt skifte från diastoliskt till systoliskt blodtryck, och slutligen till pulstryck, som prediktor av koronar hjärtsjukdom [10]. Dessutom har pulstryckets nytta i fråga om att predicera risk också visats via konventionell [11] och intraarteriell 24-timmars blodtrycksmätning [12].

Den kliniska nyttan av kombinerade blodtryckskomponenter har också jämförts med nyttan av enskilda mått. I en uppföljningsstudie till populationsstudien av amerikanska medelålders män, MRFIT (Multiple risk factor intervention trial), fann man att kardiovaskulär riskvärdering förbättrades om både systoliskt och diastoliskt blodtryck användes jämfört med användning av systoliskt, diastoliskt eller pulstryck separat [13]. Nyligen har även konstaterats att pulstryck tillsammans med medelartärblodtryck och systoliskt tillsammans med diastoliskt blodtryck var överlägsna de enskilda komponenterna [14]. Den förstnämnda kombinationen ansågs medföra en bättre insikt vad gäller hemodynamiska aspekter av artärstelhet.

Undersökningar tyder också på att pulstrycket kan predicera nyttan av insatt trycksänkande behandling. I en metaanalys baserad på interventionsstudier hos äldre patienter med isolerad systolisk hypertoni kunde man notera att färre patienter behövde behandlas för att förebygga kardiovaskulär död om pulstrycket var 90 mm Hg eller högre [15]. Med andra ord, man behövde behandla färre med högt pulstryck för att få ut samma vinst som då man behandlade fler med lägre pulstryck. Detta bekräftades ytterligare i samband med LIFE-studien när man jämförde utfallet mellan patienter med isolerad systolisk hypertoni och kombinerad hypertoni [16]. I en svensk studie som nyligen publicerats fann man att ökat pulstryck är en stark oberoende riskprediktor för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med typ 2-diabetes, och att en sänkning av pulstrycket kan åstadkomma en riskreduktion [17].

Ökad artärstelhet och pulsvågshastighet i relation till risk

Det är allmänt accepterat att aortastelhet, mätt som pulsvågshastighet (pulse wave velocity; PWV), är ett intermedialt effektmått för att skatta risken för kardiovaskulära händelser. Aortastelheten uppvisar ett oberoende prediktivt värde för mortalitet (alla orsaker samt kardiovaskulära), letala och icke-letala koronara händelser samt letala slaganfall hos patienter med okomplicerad primär hypertoni [18, 19], typ 2-diabetes [20], njursjukdom [21], gamla [22] såväl som i den allmänna befolkningen [23]. Det har i dessa sammanhang även visats att aortastelhet har ett bättre prediktivt värde än övriga jämförbara riskfaktorer [24]. Centralt augmentationsindex (AIx) eller pulstryck, mätt med tonometri över a carotis eller beräknat från tonometrimätning över a radialis, är båda oberoende prediktorer för mortalitet (alla orsaker) hos njurpatienter [25]. Detsamma gäller för kardiovaskulära händelser hos patienter som genomgår perkutan koronarintervention (PCI) [26] och hos de hypertensiva patienterna i CAFE-studien [27], en substudie till ASCOT-studien [28].

Artärstelhet, AIx och centralt pulstryck kan reduceras icke-farmakologiskt med hjälp av ökad fysisk aktivitet och kostomläggning (saltfattig diet, ett moderat alkoholintag, mörk choklad, vitlök, fiskolja och viktning) [29]. Artärstelhet kan reduceras av hypertoniläkemedel; medelblodtrycket sänks vilket i sin tur reducerar belastningen på den arteriella kärnväggen. Centralt pulstryck och AIx kan reduceras genom vasodilatation, som leder till nedsatta pulsvågsreflexioner. Dessa effekter har visats i skiftande grad för diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare (ARB), kalciumflödeshämmare, centralt verkande substanser, perifera vasodilatatorer och alfablockerare [29].

Fördel med att skatta pulstrycket för riskpatient

En viktig fördel med mätning av pulstryck är att man får ett indirekt indicium på om målorganskada föreligger i form av ökad artärstelhet. Detta har stor betydelse kliniskt för att förbättra skattningen av total kardiovaskulär risk hos enskilda patienter med förhöjt blodtryck, till exempel vid ökad familjär sjukdomsrisk. Eftersom central artärstelhet etableras tidigt kan en bedömning ge en värdefull bild av kardiovaskulär risk till och med innan förhöjt blodtryck hunnit utvecklas, och långt före uppkomsten av kardiovaskulära komplikationer. Mätningen kan utgöra skillnaden mellan om patienten hänförs till en moderat riskgrupp eller till en hög riskgrupp. Det bästa man kan göra i nuläget om man värderar en patient som är medelålders eller äldre och inte har tillgång till utrustning som mäter PWV eller AIx är att fastställa det systoliska blodtrycket och sedan justera risken uppåt om man samtidigt finner påtagligt lågt diastoliskt blodtryck och därigenom ett ökat pulstryck.

Det finns fortfarande flera oklarheter runt pulstryckets betydelse. Det föreligger en stark samvariation mellan systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och pulstryck. Detta förhållande behöver klarläggas bättre. En annan fundering gäller frågan om en reduktion av artärstelheten är önskvärd som ett terapeutiskt mål i termer av prevention med avseende på hårda effektmått som morbiditet och mortalitet, speciellt vad angår lågriskgrupper efter traditionell riskskattning. En ytterligare fundering är om en strategi som motverkar artärstelhet skulle vara lika effektiv som den behandling vi har i dag [24].

Det saknas interventionsstudier som bygger på ett urval av personer med förhöjt pulstryck, men studier som till exempel Syst-Eur och SHEP (Systolic hypertension in elderly program) har undersökt personer med isolerad systolisk hypertoni. Syst-Eur påbörjades för att undersöka effekten av blodtryckssänkning hos äldre individer (> 60 år) med isolerad systolisk hypertoni. Studien visade att aktiv behandling av isolerad systolisk hypertoni jämfört med placebo gav en reduktion av insjuknandet i stroke och risken för att få hjärtinfarkt [30]. I SHEP fann man vid aktiv terapi en reduktion av sjuklighet i stroke och kranskärslssjukdom jämfört med placebo [31].

Många patienter uppvisar tecken till ett tidigt vaskulärt åldrande [32-34]. Vaskulärt åldrande kan förstås som den del av pulstrycket (artärstelheten) som inte kan förklaras av konventionella riskfaktorer i kombination med medelartärblodtrycket. Dessa löper en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och skulle kunna identifieras med hjälp av ett ökat pulstryck, framför allt i primärvården. Att det är viktigt med tidig upptäckt av sjukdom och behandling kan också uppskattas då det

kan få ekonomiska konsekvenser. I en nyligen publicerad populationsbaserad kohortstudie från Sverige visades att unga vuxna som har moderat till svår hypertoni har ökad risk att få förtidspension senare i livet på grund av kardiovaskulär sjukdom [35].

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis finns det nu belägg för att ökat pulstryck är en viktig markör dels för ökad artärstelhet, dels för en ökad kardiovaskulär risk, och att markören är användbar framför allt hos individer där mer traditionella riskskattningar inte är

tillräckligt detaljerade. Ännu saknas interventionsstudier som bygger på selektion av individer med förhöjt pulstryck, men flera studier har rekryterat patienter med isolerad systolisk hypertoni, som är en variation på samma tema.

Dessa studier har visat god nytta av reduktion av isolerad systolisk hypertoni. Ökad forskning kring determinanter för stegring av pulstryck över tid, bland annat glukos och lipider [36], kan belysa mekanismer som är aktiva i processen som leder fram till det vaskulära åldrandet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96:308-15.
- O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflexion in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens*. 1993;11:327-37.
- Franklin SS, Izzo JL. Aging, hypertension, and arterial stiffness. In: Izzo JL, Black HR, editors. *Hypertension primer*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:354-60.
- Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1997;96:4254-60.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WP, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-9.
- Verdecchia P, Schilliaci G, Borgione C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998;32:983-8.
- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasani RF, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease. *Circulation*. 2009;119:243-50.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72.
- Nilsson PM, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Pulse pressure strongly predicts cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Metab*. 2009;35: 439-46.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111:3384-90.
- Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-70.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-64.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *J Hypertens*. 2008;26:1049-57.
- Kark M, Rasmussen F. High systolic blood pressure increases the risk of obtaining a disability pension because of cardiovascular disease: a cohort study of 903 174 Swedish men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:597-602.
- Mokhtari A, Bellineto-Ford L, Melander O, Nilsson PM. Determinants of increasing pulse pressure during 23 years' follow-up as a marker of arterial stiffness and vascular ageing. *Blood Press*. 2008;17:291-7.

Annonsera efter läkare?

En annons i Läkartidningen ger automatiskt en annons på vår jobbsajt Karriär&Arbete

Utmanande
saklig

Läkartidningen