

---

# Verenpaineen lääkehoito vanhuksilla

Kokemuksia eurooppalaisesta monikeskustutkimuksesta  
European Working Party on High Blood Pressure in Elderly  
(EWPHE) yli 60-vuotiailla verenpainepotilailla

**Jaakko Tuomilehto, Aulikki Nissinen, Antoon Amery, Allan Koistinen,  
Antti Alasoini, Pekka Heikkinen ja Eeva Itäluoma**

---

Kohonnut verenpaine on yksi tärkeimpiä aivohalvauksen ja sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu lisääntynyt riski sydän- ja verisuonitauteihin yhtä hyvin keski-ikäisillä kuin vanhoillakin kohonneen verenpaineen omaavilla henkilöillä (Actuarial Society of America 1941, Metropolitan Life 1961, Society of Actuaries 1959, Colandrea ym 1970, Kannel ja Gordon 1970, Paul 1971, Shekelle ym 1974, Kannel ym 1976). Huolimatta kohonneen verenpaineen ja sydän- ja verisuonisairastuvuuden välisestä riippuvuudesta ei verenpaineen lääkehoidon avulla aikaansaatu verenpainetason aleneminen välttämättä edellytä kaikissa ikäluokissa sairastuvuuden vähenemistä. Toistaiseksi ei ole vielä riittävästi tietoa verenpainetasosta, jota kannattaa lääkehoidolla alentaa (Veterans Administration Study 1967, 1970, 1972, Paul 1971, Reader 1976, McFate Smith 1977).

Vanhusten verenpaineen lääkehoidon hyödyllisyyttä selvittävässä kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka useimmiten ovat kohdistuneet valikoituneisiin potilasaineistoihin, on ilmennyt ettei aktiivinen lääkehoito ainakaan lisää sydän- ja verisuonisairastuvuutta, joskin niitä vähentävä vaikutus on jäänyt tilastollisesti osoittamatta (Vidt 1969, Carter 1970, Hamilton ym 1964, Hypertension Stroke Cooperative Study 1974, Veterans Administration Study 1967, 1970, 1972, Coope 1974, Ostfeld 1978, Isaacs 1979).

Koska teollistuneissa maissa kohonnut verenpaine on vanhuksilla nykyään yleistä, aloitettiin lääkehoidon vaikutusten selvittämiseksi heti tutkimus (Amery ja de Schaepdryver 1973), jonka esivaihe käynnistyi vuonna 1972. Tut-

kimus jatkuu edelleen ja se tehdään eurooppalaisena monikeskustutkimuksena, jossa on mukana 16 keskusta kahdeksasta eri maasta. Suomessa tutkimusta toteutetaan yhteistyössä Pohjois-Karjala projektin tutkijaryhmän kanssa. Tutkittavat käyvät kontrollikäynneillä Joensuun ja Nurmeksen seudun terveyskeskuksissa. Potilaat on kerätty kyseisten terveyskeskusten verenpainevastaanottojen kortistoista.

Tämän kirjoituksen tarkoituksena on kuvata tutkimuksen edistymistä ja tarkastella verenpainessa sekä biokemiallisissa tekijöissä vuoden 1978 huhtikuuhun mennessä tapahtuneita muutoksia. Analyysit rajoittuvat neljän vuoden seurantaan, koska kauemmin seurattujen potilaiden määrä on vähäinen. Artikkelissa käsitellään koko tutkimusaineistoa, jossa ovat mukana myös suomalaiset potilaat. Varsinaisia pääte tapahtumien tietoja ei ole vielä käytettävissä paitsi tutkimuksen koordinoivalla keskuksella Belgiassa (Coordinating Office, University of Hospital St. Raphael, Leuven).

## Menetelmät

Tutkimus on randomisoitu kaksoissokkokoe. Tutkimuspöytäkirjassa määriteltiin kriteerit, joiden perusteella vanhuset otettiin mukaan. Potilasta seurattiin ennen lopullista mukaanottamista esivaiheen ajan, jolloin hän sai plaseboa.

Potilas otettiin tutkimukseen seuraavin kriteerein: 1) ikä oli vähintään 60 vuotta tutkimukseen mukaanottamishetkellä, 2) makuulla ja istuen mitattu verenpaine (kolmen maaten suoritettuna mittauksen keskiarvo) oli plasebovaiheen aikana 160–239 mmHg/90–119 mmHg,

ja 3) potilas oli halukas osallistumaan tutkimukseen ja sen edellyttämään seurantaan. Potilaille ilmoitettiin tutkimuksen luonne ja pituus.

Poissulkukriteereinä tutkimukseen valittaessa oli 1) tietyt sekundaarisen verenpainetaudin muodot (hypertyreoidismi, deokromosytooma, aortan koarktatio, Cushingin tai Connin syndrooma, ja renovaskulaarinen verenpainetauti, joka tulisi hoitaa leikkauksella, 2) tietyt kohonneen verenpaineen komplikaatiot (3. tai 4. asteen hypertensiivinen retinopatia, manifesti sydämen vajaatoiminta, aortan aneurysma, vakava munuaisten vajaatoiminta, aikaisempi aivohalvaus) ja 3) eräät muut sairaudet (aktiivi hepatiitti, maksakirroosi, vakavat sairaudet, joihin liittyy suuri kuoleman riski, kihti, muut mahdolliset sairaudet).

Jokaisen mukanaolevan tutkimuskeskuksen potilasmateriaali ositettiin kahdeksaan osaan iän, sukupuolen ja mahdollisten verenpaineen kardiovaskulaaristen komplikaatioiden mukaan. Osituksen jälkeen potilaat jaettiin umpimähkääisesti aktiivi- tai plasebohoitoryhmään tutkimuksen loppuajaksi. Koordinoivasta keskuksesta lähetettiin jokaiselle potilaalle lääkkeet, kun heidät oli hyväksytty mukaan. Aktiivi- ja plasebohoitoryhmiin jako suoritettiin siten, että jokaisessa tutkimuskeskuksessa tuli yhtä suuri määrä potilaita kussakin ositteessa aktiivi- ja plaseboryhmään.

Alussa kaikki potilaat saivat päivässä yhden kapselin, joka sisälsi joko plaseboa tai 25 mg hydroklortiatsidia ja 50 mg triamtereenia. Mikäli verenpaine ei laskenut riittävästi, annos korotettiin kahteen kapseliin päivässä, ei kuitenkaan aiemmin kuin kahden viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Mikäli verenpaine pysyi edelleen korkeana, lääkitykseen lisättiin metyyliopaa tai plaseboa, ei kuitenkaan aikaisemmin kuin kuukauden kuluttua diureettiannoksen nostamisesta. Metyyliopaa annettiin aluksi 250 mg päivässä ja myöhemmin annosta nostettiin asteittain 2000 mg:an (4x500 mg) päivässä. Lääkekapselit ja tabletit olivat identtisiä ulkonäöltään, maultaan ja väriltään aktiivi- ja plasebohoitoryhmässä.

Seuranta voi päättyä seuraavista syistä:

- 1) seitsemän vuoden seuranta-aika täytyy,
- 2) potilas kieltäytyy seurannasta,
- 3) potilas lopettaa lääkehoidon vähintään kolmen kuukauden ajaksi, tai
- 4) potilas joko kuolee tai saa aivohalvauksen, papillan ödeeman, retinan verenvuodon tai eksudaatin, dissekoivan aortan aneurysman, diurettihoitoa tai verenpainetta alentavia lääkkeitä vaativan manifestin sydämen vajaatoiminnan, hypertensiivisen enkefalopatian,

suuren vasemman kammion hypertrofian (radiologiset ja elektrokardiografiset kriteerit), tiettyjen raja-arvojen ylittävän hypertonian tai angina pectoriksen, joka vaatii beetasalpaajahoitoa.

Tutkimuksen kuluessa seurataan verenpaine-tason lisäksi myös muita muutoksia terveydentilassa kuten esim. sydäninfarkti ja tiettyjä biologisia muutoksia laboratoriotutkimuksissa. Eräissä keskuksissa tarkkaillaan myös potilaiden elämän laatua (mm Pohjois-Karjalassa) ja joi-takin harvinaisempia muuttujia kuten plasman katekolamiini- ja reniinitasoa. Näitä tutkimus-tuloksia tullaan julkaisemaan myöhemmin.

Tutkimus kestää seitsemän vuotta. Jokaisesta potilaasta täytetään kolmen kuukauden väli-ajoin seurantalomake, joka lähetetään koordi-noivaan keskukseseen. Vuosittain tehdään lisäksi edellistä yksityiskohtaisempi vuosiseurantatut-kimuslomake.

## Tietoja potilaista

Tutkimukseen oli otettu mukaan yhteensä 450 potilasta huhtikuuhun 1978 mennessä. Taulukossa 1 esitetään eräitä tietoja potilaista. Aktiivi- ja plaseboryhmän välillä ei ollut todet-tavissa eroja tutkimukseen liittämishetkellä, joten ryhmien voidaan katsoa olevan keskenään vertailukelpoisia.

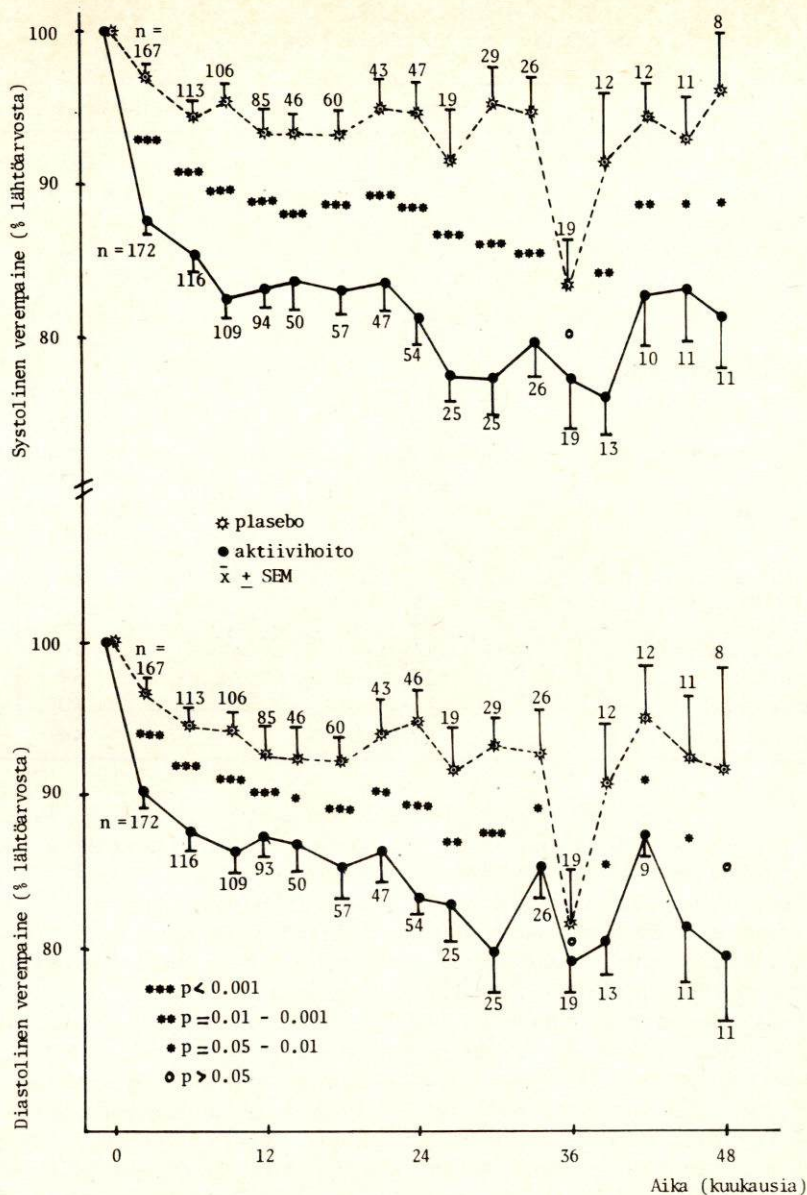
Potilaiden keskimääräinen ikä oli 71,8 vuotta. Vanhin potilas oli 97-vuotias tutkimukseen liittämishetkellä. Vain 32 % oli miehiä. Potilaat painoivat keskimäärin 67,4 kiloa ja pituus oli keskimäärin 158 cm.

90 %:lla potilaista verenpainetauti luokiteltiin etiologialtaan tuntemattomaksi (essentiel-liksi). Valtaosa muista sairasti munuaisperäistä verenpainetautia. Etiologisessa luokituksessa käytettiin WHO (1971) suosituksia. Vaikeus-asteeltaan kuului valtaosa potilaista ryhmään, jossa verenpainetautiin ei liittynyt mitään koh-de-elinvauriota. Vasemman kammion hypertro-fia todettiin 14 %:lla potilaista, selviä kohde-elinvaurioita 12 %:lla.

Parillista t-testiä käytettiin tarkasteltaessa muutoksia ryhmien sisällä, kun taas aktiivihoi-to- ja plasebohoitoryhmien välisten erojen merkit-sevyyden testauksessa käytettiin tavanomaista paritonta t-testiä.

## Tulokset

Kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloit-tamisesta potilaiden diureettiannos oli keski-määrin 34 mg hydroklortiatsidia sekä 68 mg triamtereenia päivässä. Seurannan jatkuessa diu-reetin keskimääräinen annostus pysyi suhteelli-



Kuvio 1. Verenpaineen muutos seurannan aikana.

sen vakiona koko tutkimusjakson ajan. Vain muutamat potilaat saivat metyylidopaa kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta. Vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta keskimääräinen metyylidopa-annos oli aktiivihoitoryhmässä 370 mg päivässä.

Plasebohoitoryhmässä sekä systolinen että diastolinen verenpaine aleni merkittävästi ( $p < 0.001$ ) kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen alkamisesta mutta tämän jälkeen muutokset verenpaine-olosuhteissa ovat olleet keskimäärin vähäisiä. Aktiivihoitoryhmässä verenpaine laski ensimmäisen kolmen kuukauden aikana 23/10 mmHg ja tällöin verenpaineen lasku oli

aktiivihoitoryhmässä merkittävästi ( $p < .001$ ) suurempi kuin plasebohoitoryhmässä osoittaen diureettihoidon tehokkuutta verenpainetta alentavana lääkkeenä. Aktiivihoitoryhmässä sekä systolinen että diastolinen verenpaine aleni edelleen siten, että neljän vuoden kuluttua istuen mitattu keskimääräinen paine oli 30/17 korkeampi plaseboryhmässä verrattuna aktiivihoitoryhmään (taulukko 2).

On huomattava, että kaikkia potilaita ei ole seurattu vielä neljää vuotta eivätkä kaikki potilaat ole mukana edes kolmen kuukauden seurantatiedoissa. Tämän vuoksi kuviossa 1 on verenpaineen muutos esitetty prosentuaalisena

Taulukko 1. Tietoja potilaista tutkimukseen liittämishetkellä

	Plasebo	Aktiivinen hoito
Potilaita yhteensä	223	227
Ikä (vuosia)	71.6 ± 0.5	71.9 ± 0.6
Sukupuoli: miehiä (n)	70	75
naisia (n)	153	152
Paino (kg)	67.8 ± 0.9	67.1 ± 0.9
Pituus (cm)	159.1 ± 0.7 (208)	158.4 ± 0.7 (210)
Verenpaine makuulla (mmHg)		
– systolinen	184.4 ± 1.3 (219)	183.6 ± 1.3 (223)
– diastolinen (vaihe 5)	100.1 ± 0.6 (219)	99.9 ± 0.6 (223)
Pulssi (lyöntiä/min)	77.3 ± 0.7 (209)	77.8 ± 0.7 (217)
Silmäpohjat		
– luokka I (n)	70	74
– luokka II (n)	94	94
– linssin samentuma (n)	11	14
– normaali (n)	34	39
– tuntematon (n)	11	10
Aivoverenkierron häiriöitä (n)	47	44

muutoksena, joka on laskettu kullekin seurannassa olevalle potilaalle lähtöarvosta. Aktiivisesti hoidetussa ryhmässä verenpaine laski merkittävästi ensimmäisen kolmen kuukauden hoidon jälkeen ja lasku jatkui myös tämän jälkeen.

Lähtötilanteessa kehon paino oli kummankin ryhmän potilailla keskimäärin sama (taulukko 1) eikä ensimmäisen neljän vuoden seurannan aikana ollut todettavissa merkittävää eroa.

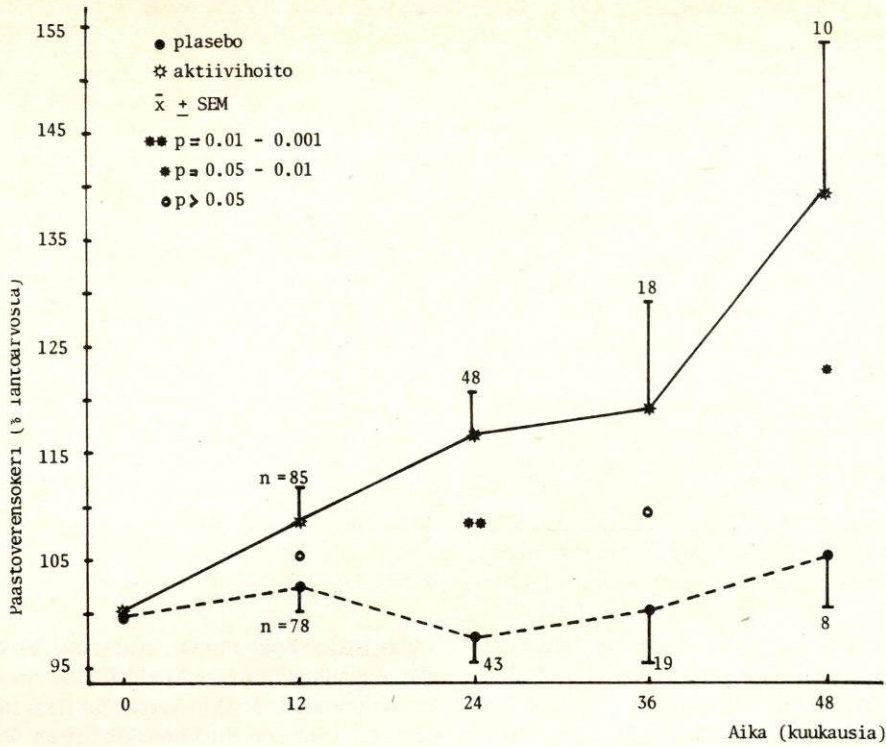
Lähtötilanteessa seerumin kreatiiniini oli samalla tasolla kummassakin ryhmässä. Plaseboryhmän seerumin kreatiiniinitaso nousi vähän mutta merkittävästi ( $p < 0.001$ ) ensimmäisen vuoden seurannassa, myöhemmin ei kuitenkaan todettu merkittävää muutosta. Aktiivihoidossa olevilla seerumin kreatiiniinitaso nousi voimakkaimmin ensimmäisten kolmen kuukauden kuluessa. Se pysyi myös tämän jälkeen merkittävästi korkeammalla tasolla kuin plaseboryhmässä. Seerumin kreatiiniinitason kohoaminen oli yhteydessä verenpaineen laskuun aktiivihoidotryhmässä. Plaseboryhmässä tällaista korrelaatiota ei ollut (taulukko 3).

Seerumin keskimääräinen virtsahappopitoisuus oli ennen hoidon aloittamista plaseboryhmässä 5.5 ja aktiivihoidotryhmässä 5.3 mg%. Plaseboryhmässä virtsahappopitoisuus pysyi suunnilleen muuttumattomana seurannan

aikana. Aktiivihoidotryhmässä vuoden hoidon kuluttua se oli 6,9 mg% ja merkittävästi ( $p < 0.001$ ) korkeampi kuin plaseboryhmässä. Seurannan jatkuessa ei keskimääräinen virtsahappopitoisuus enää kohonnut aktiivihoidotryhmässä.

Seerumin kaliumpitoisuus pysyi plaseboryhmässä muuttumattomana hoidon aikana, kun taas aktiivihoidotryhmässä kaliumtaso aleni. Jo kolmen kuukauden hoidon jälkeen ero aktiivi- ja plaseboryhmän välillä oli merkittävä ( $p < 0.05$ ). Niiden potilaiden kohdalla, jotka olivat olleet mukana vähintään kahden vuoden ajan tutkimuksessa ei ollut merkittävää eroa plaseboryhmän ja aktiivihoidotryhmän kaliumpitoisuuden välillä, joskin aktiivihoidotryhmässä keskimääräinen kaliumtaso oli jonkin verran alempi. Ryhmien välisen eron vähäisyys pitkäaikaisen seurannan aikana osoittanee triamtereerin kaliumia säästävää vaikutusta.

Paastoveren sokeritaso ei muuttunut merkittävästi plasebohoidon aikana, mutta nousi merkittävästi ( $p < 0.05$ ) aktiivihoidossa olevilla potilailla. Kahden vuoden seurannan jälkeen nousu oli keskimäärin 10 mg%. Muutos oli yhteydessä sekä diureettihoidon että muutoksen seerumin kaliumissa. Tulosten analysointihetkellä aktiivihoidotryhmässä oli 11 ja plasebo-



Kuvio 2. Muutos paastoverensokeritasossa hoidon aikana.

Taulukko 2. Verenpaine istuen

Aika aktiivisen hoidon aloittamisesta	Plasebo	Aktiivinen hoito	Ryhmien välisen eron merkitsevyys
Plasebovaiheen jälkeen ennen aktiivista hoitoa	$182.5 \pm 1.1$	$183.0 \pm 1.2$	$> 0.1$
	$101.6 \pm 0.5$ (223)	$101.7 \pm 0.6$ (227)	$> 0.1$
3 kk kuluttua	$176.7 \pm 1.6$	$160.2 \pm 1.5$	$< 0.001$
	$98.6 \pm 0.9$ (167)	$91.8 \pm 0.9$ (172)	$< 0.001$
vuoden kuluttua	$171.7 \pm 2.8$	$150.8 \pm 1.8$	$< 0.001$
	$94.9 \pm 1.4$ (85)	$87.7 \pm 1.1$ (94)	$< 0.01$
kahden vuoden kuluttua	$173.2 \pm 3.7$	$147.0 \pm 2.1$	$< 0.001$
	$94.7 \pm 1.8$ (47)	$84.2 \pm 1.5$ (54)	$< 0.001$
kolmen vuoden kuluttua	$161.2 \pm 6.0$	$142.9 \pm 4.2$	$< 0.05$
	$85.0 \pm 3.9$ (19)	$79.7 \pm 2.4$ (19)	$> 0.1$
neljän vuoden kuluttua	$182.5 \pm 8.8$	$152.2 \pm 5.2$	$< .05$
	$94.6 \pm 6.3$ (8)	$77.6 \pm 3.2$ (11)	$< 0.05$

Taulukko 3. Seerumin kreatiniini (mg%)

	Plasebo	Aktiivinen hoito	Ryhmien välisen eron merkitsevyys
Plasebovaiheen jälkeen ennen aktiivista hoitoa	1.00 ± 0.02 (222)	1.00 ± 0.02 (224)	> 0.1
3 kk kuluttua	1.02 ± 0.02 (160)	1.18 ± 0.03 (170)	< 0.001
vuoden kuluttua	1.09 ± 0.04 (83)	1.24 ± 0.04 (86)	< 0.010
kahden vuoden kuluttua	0.99 ± 0.04 (47)	1.22 ± 0.07 (52)	< 0.01
kolmen vuoden kuluttua	1.18 ± 0.13 (18)	1.48 ± 0.16 (19)	> 0.1
neljän vuoden kuluttua	1.10 ± 0.09 (8)	1.70 ± 0.27 (10)	< 0.05

hoitoryhmässä 8 potilasta, joilla oli tablettihoito diabeteksen vuoksi. Näitä potilaita ei ole otettu mukaan kuvion 2 tuloksiin.

Tutkimuksen kuluessa lopetti hoidon vuositain noin 5 % potilaista kummassakin ryhmässä eri syistä. Yleisimmin keskeyttäminen tapahtui siksi, että potilas ei ole halunnut enää olla mukana tai että läikehoito on keskeytynyt vähintään kolmen kuukauden ajaksi. Sivuvaiikutuksen laatua ja vaikeusastetta tutkimuksessa seurataan erikseen eräillä tutkimuspaikkakunnilla ja tästä julkaistaan myöhemmin oma raportti.

### Pohdinta

Tästä tutkimuksesta on aikaisemmin julkaistu väliaikatietoja, jotka ovat käsitelleet esitutkimusvaihetta (Amery ym 1977), kahden vuoden seurantatietoja (Amery ym 1978a), sokeritasapainon häiriöitä (Amery ym 1978b), neljän vuoden seurantatietoja (Amery ym 1978c) sekä sydämen ja munuaisten toimintaa vanhusverenpainepotilailla (Amery ym 1979).

Tutkimus on esimerkki kansainvälisestä monikeskustutkimuksesta. Siitä saatavat tulokset ovat merkityksellisiä tulevaisuudessa mahdollisesti suunniteltavien ja toteutettavien vastaavanlaisten laajojen tutkimushankkeiden kannalta. Tutkimus on myös osa WHO:n koordinoimaa laajaa kansainvälistä tutkimusyhteistyötä *Community Control of Hypertension* (WHO 1971), johon tutkimusyhteistyöhön myös koko Pohjois-Karjala projektin verenpainehjelma ottaa osaa (Tuomilehto ym 1976).

Tähänastiset kokemukset ovat osoittaneet, että kansainvälinen monikeskustutkimus on toteuttamiskelpoinen. Jonkin verran haittaavana tekijänä on ollut eri tutkimuskeskusten kiinteän yhteistyön puuttuminen lähinnä etäisyyksistä johtuen. Vaikeutena tällaisessa tutkimuksessa on ollut saada tarpeeksi paljon potilaita sekä järjestää heille tehokas seuranta. Monikeskusjärjestely on tämän vuoksi ehdoton edellytys tämän tutkimuksen toteuttamiselle. Potilaiden hankkimisessa lisähankaluutena on ollut se että yli kolmasosa tutkimukseen mahdollisesti kelpuutettavista potilaista on jouduttu sulkemaan pois useista eri syistä. Kokemukset, joita Pohjois-Karjalasta on tähän mennessä saatu, ovat kuitenkin osoittaneet, että vanhuspotilaiden pitkäaikainen seuranta on hyvin toteutettavissa.

Verenpaineen lääkehoidon tavoitteena on alentaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta ja toisaalta säilyttää elämänlaatu mahdollisimman tyydyttävänä. Tämän monikeskustutkimuksen tarkoituksena on arvioida näitä tavoitteita diureettihoidon ja mahdollisen metyyliidopahoidon yhteydessä. Lopullisia vastauksia ei toistaiseksi voida antaa, koska lopullisia tuloksia ei voida ilmoittaa tutkimuksen kuluessa. Tutkimus on varauduttu lopettamaan välittömästi, kun riittävän merkitsevä näyttö tuloksissa on todettavissa. Joka tapauksessa tutkimuksen tässä vaiheessa on jo todettu, että vanhusten verenpainetta voidaan lääkehoidolla alentaa turvallisesti ilman välitöntä haittaa potilaiden terveydentalle.

Aktiivisesti hoidetussa ryhmässä on saatu 25/10 mmHg suurempi verenpaineen lasku neljän vuoden hoidon aikana verrattuna plaseboryhmään, vaikkakin pitkään seurattujen potilaiden lukumäärä on toistaiseksi niin vähäinen, ettei mitään johtopäätöksiä voida vetää. Aktiivihoitoryhmässä olleilla henkilöillä keskimääräinen verenpaine pysytteli normaalialueella, noin 150/85 mmHg paikkeilla, kun taas plaseboryhmässä se oli noin 175/95 mmHg. Framingham-tutkimuksesta saadut tulokset osoittavat, että 10 mmHg:n lisäys systolisessa verenpaineessa lisää aivohalvausten riskiä noin 30 %. Kuitenkaan epidemiologisista tutkimuksista saadut seurantatiedot komplikaatioriskeistä eivät ole suoraan yleistettävissä interventiotutkimukseen. Näin ollen nyt kyseessä olevassa vanhus-tutkimuksessa saattaa olla mahdollista selvittää, voidaanko aivohalvausriskiä vaikuttaa yli 60-vuotiailla henkilöillä alentamalla verenpainetta lääkehoidon avulla.

Vaikkakaan tutkimuksen päätetavoitteista ei vielä voida esittää tuloksia, on mahdollista arvioida muita muuttujia. Glukoositoleranssin on todettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitaurisriskiin (Pyörälä 1979). Tiatsididiureettien on tiedetty vaikuttavan epäedullisesti sokeriaineenvaihduntaan (mm Schwab ym 1963). Tulos vahvistui myös tässä tutkimuksessa. Saattaa olla mahdollista, että veren-sokeritason kohotessa verenpaineen alentamisesta saatava hyöty vähenee. Käsitykset siitä, että triamtereenihoito kombinoituna tiatsididiureettiin säilyttää seerumin kaliumpitoisuuden lähes muuttumattomana (Sperber ym 1965), vahvistui tässä tutkimuksessa.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu aktiivisesti hoidetuilla potilailla oli todettavissa jo kolmen kuukauden hoidon jälkeen. Merkittävä havainto oli, että kreatiniinipitoisuuden nousu liittyi lääkehoidon verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Perimmäinen vaikutusmekanismi ei ole toistaiseksi selvillä, mutta todennäköistä on, että verenpaineen alentaminen on johtanut glomeroluksissa tapahtuvan filtraation vähenemiseen tai diureettihoito on vaikuttanut suoraan munuaisten erityistoimintaan.

Plaseboryhmässä, missä seerumin kreatiniinipitoisuus säilyi jokseenkin muuttumattomana, myös seerumin virtsahappopitoisuus säilyi muuttumattomana. Sen sijaan diureettihoidossa olevilla potilailla seerumin virtsahappopitoisuus suureni noin 1 mg% ja nousu oli todettavissa, vaikka kreatiniinitason muutos vakioitiin. Tämä

vahvistaa aikaisempia tutkimustuloksia siitä, että muutos seerumin virtsahappopitoisuudessa diureettihoidon aikana kuvastaa muutakin kuin ainoastaan muutosta seerumin kreatiniinitasossa (Bulpitt 1975).

Kohonneen verenpaineen pitkäaikainen lääkehoito saattaa tuoda mukanaan monenlaisia hankaluuksia ja tämän vuoksi tässä tutkimuksessa on pyritty myös selvittämään muutoksia hoidossa olevien potilaiden elämän laadussa. Tätä tarkoitusta varten on laadittu kyselylomake, joka on käännetty eri kielille (mm suomi, hollanti, ranska, portugali) ja takaisin alkuperäkielelle englanniksi, jotta voitaisiin varmistua kysymysten yhdenmukaisuudesta. Toistaiseksi ei ole käytettävissä tuloksia elämän laatuun liittyvistä muutoksista, mutta alustavien tulosten analysointi on parhaillaan käynnissä. Näin voidaan saada merkittävää tietoa siitä, liittyykö verenpaineen lääkehoitoon vanhuk-silla muutoksia elämän laadussa.

### Tiivistelmä

450 yli 60-vuotiasta potilasta, joilla todettiin kohonnut verenpaine, otettiin mukaan monikeskustutkimukseen *European Working Party of High Blood Pressure in Elderly* (EWPHE). Tutkimus käynnistyi vuonna 1973 ja se toteutetaan kontrolloituna kaksoissokko-kokeena. Toinen ryhmä sai hoitona 25 mg hydroklortiatsidia ja 50 mg triamtereenin mahdollisesti lisättyä metyyliidopalla, mikäli verenpaine ei muuten riittävästi alentunut. Toinen ryhmä sai plasebolääkitystä.

Ryhmät olivat samanlaiset iän, sukupuolen, verenpaineen ja verenpaineaudin vaikeusasteen mukaan hoidon alkaessa. Hoidon kuluessa todettiin ryhmien verenpaineessa 25/10 mmHg:n ero, joka säilyi neljän vuoden seurantajakson aikana.

Seerumin kaliumpitoisuus ei muuttunut aktiivisen lääkehoidon aikana. Hoidon alettua seerumin kreatiniinipitoisuus ja virtsahappopitoisuus kohosi diureettihoidossa olevilla potilailla ja pysyi kohonneena seurannassa. Seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen oli yhteydessä systolisen verenpaineen alenemiseen. Myös seerumin virtsahappopitoisuus oli yhteydessä seerumin kreatiniinitasossa tapahtuneisiin muutoksiin sekä plaseboryhmässä että aktiivihoitoryhmässä. Vakioitaessa seerumin kreatiniinitason muutos seerumin virtsahappotasoa säilyi aktiivihoitoryhmässä korkeampana verrattuna plaseboryhmään. Verensokerissa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia plaseboryh-

mässä. Sen sijaan paastoverensokeri nousi merkittävästi aktiivihoitoryhmässä. Tämä muutos oli yhteydessä päivittäisten diureettikapseleiden määrään ja seerumin kaliumtason muutokseen.

Tehokkaan verenpaineen alenemisen myötä saattaa aktiivisessa lääkähoidossa olevien

potilaiden komplikaatoriski alentua, mutta toistaiseksi ei ole tiedossa, mikä vaikutus tode- tuilla muilla muutoksilla on komplikaatoris- kiin. Tutkimus jatkuu edelleen ja myös uusia potilaita on jatkuvasti otettu mukaan tutki- mukseen.

## Summary

### Antihypertensive therapy in patients above age 60 years

Experiences from the European Working Party on High Blood Pressure in Elderly (EWPHE).

by Jaakko Tuomilehto, Aulikki Nissinen, Antoon Amery, Allan Koistinen, Antti Alasoini, Pekka Heikkinen and Eeva Itälouma

A total of 450 hypertensive patients above the age of 60 years have entered the double-blind multicentre trial of the European Working Party on High blood pressure in Elderly (EWPHE). After stratification and randomization half were treated with one capsule daily containing 25 mg of hydrochlorothiazide and 50 mg of triamterene and half were given placebo. In those receiving active treatment, if blood pressure control was not adequate they were given a second capsule and if necessary up to 2 g of methyldopa a day.

No significant differences between the groups were present before randomization. A significant blood pressure difference of 25/10 mmHg was obtained between the groups and maintained during 4 years of follow-up.

During the initial phase an increase in serum creatinine and serum uric acid was noted in the actively treated group, which was maintained during the later year. Fasting blood glucose did not change significantly in the placebo-treated group but in the active treatment group the rise was statistically significant.

A favourable influence on prognosis by active treatment can be expected on the basis of the blood pressure reduction. However, the balance between this decreased risk and the increased risk produced by the rise in blood glucose and the other treatment effects remains to be determined. Therefore the trial continues and more patients are being admitted.

## Kirjallisuutta

Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors. Supplement to blood pressure study New York, Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors 1941.

Amery A ja De Schaepe-dryver A: European Working Party on High Blood Pressure in Elderly (EWPHE). Organization of a double-blind multicentre trial on antihypertensive therapy in elderly patients. Clin Sci Mol Med 1973:45:71-73.

Amery A, Berthaux P, Birkenhäger W ym: Antihypertensive therapy in elderly patients. Pilot trial of the European Working Party of High Blood Pressure in the Elderly. Gerontology 1977:23:426-437.

Amery A, Berthaux P, Birkenhäger W ym: Antihypertensive therapy in patients above age 60. Acta Cardiol 1978a:33: 113-134.

Amery A, Berthaux P, Bulpitt C ym: Glucose intolerance during diuretic therapy. Results from the European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial. Lancet 1978b:1:681-685.

Amery A, Berthaux P, Birkenhäger W ym: Antihypertensive therapy in patients above age 60 years (Fourth interim report on the European Working Party on High Blood Pressure in Elderly: EWPHE). Clin Sci Mol Med 1978c: 55:263-270.

Amery A, Berthaux P, Birkenhäger W ym: Cardiac and renal function with increasing age in elderly hyper- tensives. A Report of the European Working Party on High Blood Pressure in Elderly (EWPHE). Teoksessa Gross F ja Strasser T (toim): Mild Hypertension: Natural History and Management, s. 181-197, Pitman Medical, London 1979.

Bulpitt C J: Serum uric acid in hypertensive patients. Brit Heart J 1975:37:1210-1215.

Carter AB: Hypotensive therapy in stroke survivors. Lancet 1970:1:485-489.

Colandrea M, Friedman G, Nichaman M & Lynd C: Systolic hypertension in the elderly. An epidemiological assess- ment. Circulation 1970:41:239.

Coope J: Blood pressure in the elderly. J Royal Coll Gen Pract 1976:26:745-749.

Hamilton M, Thompson EN ja Winiewski TM: The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet 1964:1:235-238.

Hypertension Stroke Co-operative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. J Am Med Ass 1974:229:409-418.

Kannel WB ja Gordon T (toim): The Framingham study, an epidemiological investigation of cardiovascular disease; Superintendent of Documents. U.S. Government Printing Office 1970.

Kannel WBM, Dawber TR, Sorlie P ja Wolf PA: Com-



- ponents of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: The Framingham Study. *Stroke* 1976; 7:327-331.
- McFate-Smith W*: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. U.S. Public Health Service Group Hospital Cooperative Study Group. *Circ Res* 1977;40 Suppl 1:98-105.
- Metropolitan Life Insurance Company*. Blood pressure: Insurance Experience and its implications. New York, Metropolitan Life Insurance Co, 1961.
- Ostfeld AM*: Elderly hypertensive patient. *New York State J of Med* 1978;1125-1129.
- Paul O*: Risk of mild hypertension: a ten-year report. *Br Heart J* 1971;33 Suppl:116-121.
- Pyörälä K, Nikkilä E, Taskinen M-R, Siltanen P ja Punsar S*: Plasma insulin as coronary heart disease risk factor. Abstrakti. 19th Conference on cardiovascular disease epidemiology, New Orleans, March 19-21, 1979.
- Reader R*: Nine therapeutic trials in mild hypertension. Teoksessa Hatano, Shigematsu, Strasser (toim.): Hypertension and Stroke Control in the Community, s. 62-71, WHO, Geneva 1976.
- Schwab R, Perloff J, Porus R*: Chlorothiazide-induced gout and diabetes. *Arch Intern Med* 1963;111:465-470.
- Shekelle RB, Ostfeld A & Klawans H Jr*: Hypertension and risk of stroke in an elderly population. *Stroke* 1974;5: 71-75.
- Society of Actuaries*. 1959 Body build & blood pressure study. Vol I. Chicago 1959.
- Sperber R, Fisch S, De Graff A, Freudenthal R*: Correlation of diuretic-induced hypokalemia and hyperuricemia. *Amer J med Sci* 1965;249:269-277.
- Tuomilehto J, Puska P ja Nissinen A*: Hypertension programme of the North Karelia Project. *Scand J Soc Med* 1976;4:67-71.
- Veterans Administration Co-operative Study on Antihypertensive Agents*. Effects of treatment on morbidity in hypertension. I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *J Am Med Ass* 1967;202:1028-1034.
- Veterans Administration Co-operative Study on Antihypertensive Agents*. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *J Am Med Ass* 1970;213:1143-1152.
- Veterans Administration Co-operative Study on Antihypertensive Agents*. Effects of treatment of morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease. Further analysis of side-effects. *Circulation* 1972;45:991-1004.
- WHO*. Community control of stroke and hypertension. Report of a WHO meeting. CVD/72.1. Gothenburg 29. 11. - 3. 12. 1971.
- Vidt D*: An approach to the medical treatment of hypertension in the aged. *Geriatrics* 1969;24:120-129.

Pohjois-Karjala projekti, Kansanterveyden tutkimuslaitos  
Kuopion korkeakoulu, PL 40, 70101 Kuopio 10

Academisch Ziekenhuis, Sint-Rafae, Kapucijnenvoer 33,  
B-3000 Leuven, Belgia

Joensuun terveystakeskus, 80100 Joensuu 10  
80100 Joensuu 10

Nurmeksen seudun terveystakeskus  
75530 Porokylä

Harjavallan seudun terveystakeskus  
29250 Nakkila