

# **Hypertensionsudvikling**

## **– er paracetamol harmløs?**

Forskningsprojekt sommer 2011

Af

Anja Heyn

Anne Mette Rossen

Kenneth Sønderby

Søs Rahbek

# Hypertensionsudvikling – er paracetamol harmløs?

*Paracetamol er et af de mest udbredte lægemidler i Danmark.*

*Det er billigt og vel tålt. Det anvendes med løshånd til alle patientgrupper og har i en årrække været håndkøbsmedicin tilgængeligt bl.a. i dagligvarebutikker og på tankstationer.*

*I samme periode er der kommet øget fokus på hypertension hos danskerne.*

*Der er rejst mistanke om, at paracetamol kan forårsage blodtryksstigning. Vi har, med denne opgave, sat os for at undersøge om der kan være en sammenhæng.*

**Fakta:**  
*Paracetamol er det mest solgte lægemiddel i den primære sundhedssektor. I 2009 blev der således alene i Danmark solgt for 326 millioner kroner svarende til 124 millioner definerede døgndoser<sup>[25]</sup>.*

## Indledning

Paracetamol er førstevalgs-præparatet til milde og moderate smerter og anbefales som kombinationspræparat til anden smertebehandling. Det bruges bredt som alment bedrende mod ubehag i forbindelse med sygdom, febernedsættende og det tillades til alle patientgrupper (eksklusivt alvorligt leversyge)<sup>[14]</sup>.

Dette står i kontrast til det faktum, at man stadig ikke, til fulde, kender paracetamols farmakologiske virkningsmekanisme. Man har mistænkt at paracetamols virkningsmekanisme er NSAID-lignende. Da NSAID-præparaterne i adskillige studier vistest at have hypertensiv effekt, var det nærliggende at mistænke tilsvarende for paracetamol. I 1980'erne blev der i enkelte videnskabelige studier af hypertensionspatienter undersøgt en eventuel hypertensiv bivirkning til paracetamol<sup>[4-7]</sup>. I 2002 blev

mistanken igen rejst og siden da og frem til seneste artikel fra 2010 har der været flere studier inkluderende raske personer.

Formålet med denne opgave er at undersøge om der er evidens for at paracetamol påvirker blodtrykket. Ifølge WHO er kardiovaskulær

sygdom den hyppigste dødsårsag i verden. De alvorlige akutte konsekvenser af kardiovaskulær sygdom kan være: AMI, apopleksi, emboli, aneurisme. Men herudover har kardiovaskulær sygdom betydelige konsekvenser for sygelighed og livskvalitet for et, sandsynligvis underrapporteret, antal mennesker, i form af nedsat hjertefunktion, cerebrale symptomer, angina, impotens mv.

Der har igennem de senere år været en øget lægefaglig opmærksomhed på hypertension som risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom. Følgelig er behandlingsmålene for antihypertensiv behandling blevet skærpet<sup>[17, 18]</sup>.

Visse videnskabelige studier tyder på, at selv en lille reduktion af blodtrykket kan have væsentlig klinisk relevans. En blodtryksreduktion på 3 mmHg er vist at kunne nedsætte risikoen for slagtilfælde, svarende til at man i Danmark således årligt vil kunne forhindre 1500 tilfælde<sup>[19]</sup>.

Paracetamol (på engelsk: "acetaminophen") har været kendt siden 1886 ("antifebrin"). Markedsført som håndkøbsmedicin i USA og England i 1963 og i Danmark i 1973. Siden 1980'erne har det overhalet aspirin som det hyppigst anvendte lægemiddel i USA<sup>[15]</sup> og det er i dag et af de mest anvendte lægemidler i Danmark<sup>[19]</sup>.

På trods af at paracetamol har været anvendt i så mange år, og at den kemiske struktur er kendt, er den farmakologiske virkningsmekanisme stadig påfaldende uafklaret<sup>[20]</sup>. Paracetamol har en kendt analgetisk og

antipyretisk effekt. Dette skyldes sandsynligvis en nedsat produktion af prostaglandiner via en hæmning af cyklooxygenase (COX)<sup>[13, 20, 22]</sup>. COX findes i to isoformer: COX 1 og 2<sup>[13]</sup>. COX-1 dannes i flere væv og er ansvarlig for opretholdelsen af en stabil syntese af prostaglandin og tromboxan. Den medvirker til opretholdelsen af normal syrebeskyttelse i ventriklen, nyregennemblødning og trombocyttagrationsevne<sup>[13, 22]</sup>. COX-2 er den primære isoform påvist i endothelialceller. Den er her hovedansvarlig for dannelsen af den potente vasodilator PGE2<sup>[21]</sup>. COX-2 medierer også dannelse af andre prostaglandiner, der fremmer vasodilatation, udskillelse af elektrolytter og væske samt inducerer hyperalgesi (via forstærkning bradykinin-effekten)<sup>[13, 22]</sup>. Den kliniske effekt af paracetamol svarer til effekten af en COX-2-hæmning, men den er endnu ikke blevet klassificeret som en egentlig COX-2-inhibitor. Samtidig opfattes paracetamol som havende en overvejende central virkning<sup>[19]</sup>. Der er rapporteret om påvisning af en variant af COX-1, kaldet COX-3, i hovedsagligt CNS. Denne COX-3 menes at være selektivt hæmmet af paracetamol<sup>[11]</sup>. Med hensyn til paracetamols virkningsmekanisme, er der således flere teorier, men sparsom evidens.

## Metode

Vi søgte relevant litteratur på artikeldatabasen PubMed. Som Mesh-ord og søgestreng brugte vi: acetaminophen AND (blood pressure OR hypertension OR coronary disease) med limits: Humans, German, English, Swedish, Danish, Norwegian. Dette gav et søgeresultat på 30 artikler. Ved adskillige andre søgninger med Mesh-ord med samme relevans for emnet (fx "paracetamol", "adverse effects", "cardiovascular disease"... ) fik vi hver gang de samme 30 artikler. Ved gennemgang af de 30 artikler, fandt vi 9 relevante for vores emne. Vi fravalgte de artikler, hvor designet ikke havde fokus på at afdække paracetamols antihypertensive effekt. Nogle af de fravalgte artikler havde fokus på andre potentielle bivirkninger af paracetamol end hypertension. Andre undersøgte ikke primært paracetamol, men medtog det som sekundær, ikke egentlig undersøgt behandling. Ved nærlæsning af de 9 udvalgte artiklers referencelister fandt vi, at de mest relevante artikler vedvarende refererede til hinanden. Derudover er 3 artikler udvalgt via gennemgang af de fremsøgte artiklers referencelister.

Vi har endvidere foretaget kildekritiske søgninger på diverse internet-søgemaskiner og hjemmesider, samt foretaget supplerende opslag i faglitterære bøger, jævnfør referencelisten.

## Resultater

Af de 12, for vores emne relevante, artikler, fandt vi, at to af dem koncentrerede sig om paracetamols mulige virkningsmekanisme<sup>[2,3]</sup>, et enkelt var et review<sup>[8]</sup>, mens de 9 omhandlede paracetamols potentielle hypertensive effekt. Heraf er 5, generelt små, randomiserede kontrollerede studier (RCT)<sup>[1,4-7]</sup> og 4 er store kohorte-studier<sup>[9-12]</sup>.

Tre RCT studier blev gennemført i 1980'erne<sup>[4-6]</sup> og et i 2008<sup>[7]</sup>. De var alle baseret på personer med hypertension. Alle inkluderede undersøgelse af NSAID. I to af studierne fik kontrolgruppen placebo<sup>[4,6]</sup> og i de øvrige fik kontrolgruppen paracetamol<sup>[5,7]</sup>. I 3 af RCT studierne<sup>[4,5,7]</sup> havde patienterne tillige kendt smerteproblematik. Det senest publicerede studie<sup>[1]</sup> omfattede patienter med koronar sygdom, overvejende mænd. Dette studie søgte også at klarlægge biokemiske sammenhænge ift. Paracetamols virkningsmekanisme. I det ældste studie<sup>[4]</sup> konkluderedes at paracetamol gav en signifikant blodtryksstigning på gennemsnitligt 4 mmHg. Studiet fra 2008<sup>[7]</sup> fandt en ikke-signifikant blodtryksstigning på 0,3-0,9%. To studier<sup>[5,6]</sup>, hvoraf det ene ikke primært undersøgte paracetamol<sup>[6]</sup>, fandt ingen indvirkning af paracetamol på blodtrykket. Det nyeste studie<sup>[1]</sup> fandt statistisk signifikant blodtryksforhøjelse ved indtag af 1g paracetamol x 3 daglig i 14 dage, svarende til en stigning i systolisk blodtryk på gennemsnitligt 2,9 mmHg.

De resterende 4 studier<sup>[9-12]</sup> var alle prospektive kohorte-studier med forventet raske personer ansat i det amerikanske sundhedsvæsen. Et af studierne omhandlede en gruppe kvinder<sup>[9]</sup>, et andet undersøgte subgrupper af denne gruppe<sup>[10]</sup>. De to andre<sup>[11,12]</sup> studier omhandlede mænd. Studierne er alle af nyere dato og inkluderede store populationer. Tre af de store kohorte-studier fandt statistisk signifikant blodtryksstigning ved anvendelsen af paracetamol<sup>[9, 10 og 12]</sup>. Det fjerde kohorte-studie<sup>[11]</sup> viste en ikke signifikant øget risiko for at udvikle hypertension ved indtag af paracetamol i rekommanderet maksimal døgndosis i mere end et døgn pr måned. Samme studie viste i øvrigt en signifikant nedsat risiko for at udvikle hypertension ved lavere doser. Sammenligning af resultaterne i kohorte-studierne vanskeliggøres af, at dosis ikke er ens i studierne.

Artiklerne er skematisk fremstillet i bilag 1 og 2.

## Diskussion

Af de fem RCT studier viste to<sup>[1,4]</sup> signifikant blodtryksforhøjelse ved anvendelse af paracetamol 1 gram x 3 dgl, sammenlignet med placebo. Et tredje studie<sup>[7]</sup> viste ligeledes en blodtryksstigende effekt, dog ikke signifikant. De sidste to RCT studier<sup>[5,6]</sup> påviste ikke blodtryksstigende effekt af paracetamol. Kohortestudierne kunne alle påvise signifikant

blodtryksstigende effekt af paracetamol. Der synes således samlet set at være en mulig sammenhæng mellem paracetamol og hypertension.

Vi har kun fundet et enkelt review<sup>[8]</sup> om vores emne. Dette er fra 2008 og medtager de samme artikler som vores søgning, naturligvis fraset den nyeste artikel fra 2010<sup>[11]</sup>. Forfatteren konkluderer ligeledes, at der er en mulig sammenhæng imellem paracetamol og hypertension. Han tager dog de samme forbehold som os i forhold til kvaliteten af studierne og efterlyser flere RCT.

Generelle svagheder ved studierne falder væsentligst som:

### Informationsbias:

*Systematisk over- eller undervurdering af et estimat på grund af informationsproblemer. Der er tale om fejl, som opstår fordi informationen, samlet om eller fra personer, som deltager i studiet, er fejlagtige. Man siger at informationerne er misklassificeret.*

Dette er specielt udtalt i de flerårige kohorte-studier<sup>[9-12]</sup>, der var baserede på selvrapportering. Her kunne det tænkes, at de inkluderede, der fik konstateret hypertension undervejs, havde øget tendens til at erindre og have opmærksomhed på paracetamol-indtag. Dette kan være et problem, idet data om paracetamolforbrug var indsamlet efter

udvikling af hypertension. Dette kan medføre en overestimering af paracetamols hypertensive effekt, såkaldt "recall bias". I to af RCT studierne<sup>[4,7]</sup> var der problemer med blinding (se skema), hvilket potentielt kan medføre informationsbias. Patientens viden om hvilken behandling der modtages kan således teoretisk have indflydelse på blodtrykket. Dvs. en evt. blodtryksstigning kunne accentueres af psykisk påvirkning. Hvis undersøger ikke er blindet kunne man ligeledes forestille sig at resultatet påvirkes i retning af dennes forventning. Der foreligger desværre ikke intention to treat analyser på RCT studierne.

#### **Selektionsbias:**

*Systematisk over- eller undervurdering af en sammenhæng pga. selektionsproblemer. Der er tale om fejl, som kommer fra procedurer, der er brugt til at udvælge patienter til studiet eller fra faktorer, som kan have indflydelse på bortfald. Bias opstår når sammenhæng imellem eksponering og sygdom er forskellig for personer, som deltager i studiet, og personer, som ikke deltager i studiet.*

Dette kan være særligt udtalt i forbindelse med studierne over længere tid<sup>[9-12]</sup>, hvor det kan tænkes, at de mest stressede og smerteforpinte deltagere falder fra eller helt undlader at deltage. I specielt to af vores

RCT<sup>[5,7]</sup> og generelt i kohorte studierne er der ikke redegjort sufficient for frafald. Det er dog tvivlsomt hvorvidt dette kan give anledning til selektionsbias. Dette ville kræve dobbelt skævhed, forstået som et frafald afhængende af både paracetamolforbrug og blodtryk. De fleste RCT<sup>[4,7]</sup> har svagheder mht. til redegørelse for inklusions- og eksklusionskriterier.

#### **Confounding:**

*Forveksling, sammenblanding. Hvis to eksponeringer begge kan være årsag til en sygdom og hvis de er indbyrdes associerede, kan der ske en forveksling, fx ved at den ene eksponering fejlagtigt tilskrives hele den kausale effekt. Den kan undgås/mindkes med restriktion, matching eller stratifikation (opdeling af populationen og vægtning efter confounderens værdier).*

I to af RCT studierne<sup>[4,5]</sup> er der ikke redegjort optimalt for randomisering. Suboptimal randomisering kan medføre risiko for confounding. Det gælder i øvrigt for de fleste RCT<sup>[4-7]</sup>, at de ikke redegør sufficient for confoundere. Til gengæld er der i de prospektive kohorte-studier<sup>[9-12]</sup> redegjort grundigt og taget højde for diverse confoundere (se skema).

I alle disse studier, er der imidlertid tale om, at de undersøgte personers paracetamol-forbrug formodes at være på basis af smerter. Da det er velkendt, at smerter kan forårsage blodtrykstigning, kan der således i disse studier være problemer i forhold til tolkningen af resultatet og dermed risiko for confounding by indication. Der er dog i enkelte studier, med cross-over-design, søgt at tage højde for denne problematik<sup>[1,4,5]</sup>.

Da hypertension kan forårsage hovedpine og dermed eventuelt øget forbrug af paracetamol kan hypertension mistolkes som en effekt af paracetamol. Herved kan paracetamols hypertensive effekt overestimeres. Herudover er paracetamol kendt at kunne forårsage paradoks hovedpine, hvilket kan mudre tolkningen yderligere. Hvorvidt dette har betydning for validiteten er uklart. Man kan desuden tænke, at sundhedspersonale<sup>[9-12]</sup>, der hovedsagligt har natarbejde, belastes fysisk heraf, således, at de har en øget tendens til at anvende paracetamol. I så fald, kan blodtryksforhøjelsen i denne gruppe forklares af natarbejde, men fejlagtigt tolkes som udløst af paracetamol.

### **Ekstern validitet:**

*Resultaternes gyldighed ud over den repræsenterede målpopulation i forhold til muligheden for generalisering til andre populationer og andre tider.*

Dette er specielt en svaghed ved vores RCT<sup>[1, 4-7]</sup>, hvor målpopulationerne har hypertension, rheumatoide problemer og koronar sygdom, idet disse patientgrupper kunne have en anden sensibilitet overfor paracetamol end baggrundsbefolkningen. Der er en lignende problematik i de øvrige studier i forbindelse med køn<sup>[1,9-12]</sup>, alder<sup>[1,7,9,12]</sup> og etnicitet, som er kendt at have betydning for blodtrykket. Hovedparten af vores studier er baseret på undersøgelser af amerikanere, hvor der ikke er redegjort for etnisk sammensætning. Dette kan problematisere overførbareheden af fundene til den danske befolkning, der er mere etnisk homogen end den amerikanske. At mange af studierne er baserede på patienter med smerter, burde ikke være et problem for overførbareheden af resultaterne til den danske befolkning, idet indikationen for paracetamol jo også hos danskere er smerter. Nogle af vores studier omfatter kohorter af raske personer<sup>[9-12]</sup>. Disse er imidlertid alle personer ansat i det amerikanske sundhedsvæsen og har sandsynligvis skiftende arbejdstider, samt potentielt stor belastning på arbejdet. Disse er mistænkte faktorer af betydning for helbredet, herunder blodtrykket. Det kan derfor overvejes hvorvidt

disse faktorer medfører fysiologiske forhold, der har betydning for effekten af paracetamol, hvilket vanskeliggør sammenligneligheden med den danske befolkning.

Specielt i de 3 studier fra firserne <sup>[4-6]</sup> er der redegjort sparsomt for inklusions- og eksklusionskriterier, og i vores RCT<sup>[1, 4-7]</sup> undersøges små populationer. Begge dele faktorer, som kan influere på den eksterne validitet.

### **Sammenfattende kildekritik**

Det kan siges om studierne reference 4-7, at der ikke er redegjort sufficient for de statistiske resultater. Dette vanskeliggør kildekritik og sammenligningen med de øvrige studier. Konklusivt mener vi, at disse studier har væsentlige svagheder, som gør, at vi kun bør tillægge dem begrænset betydning. Mht. kohorte-studierne reference 9-12 er der i disse opgivet statistisk metode og der foreligger RR-værdier, hvilket letter sammenligningen af resultaterne. Desværre har de visse svagheder i forhold til design. Der kompenseres dog herfor med store veldefinerede populationer, hvorfor deres resultater kan tillægges en vis vægt. Mht. det nyeste studie, reference 1, skal nævnes, at populationen er lille (n=33), men der er forudgået en styrkeberegning herpå. Studiet er velbeskrevet med hensyn til statistisk metode og overvejelser. Der tale om et veldesignet studie, som på trods af en lille population med

begrænsninger i forhold til generaliserbarhed, ligeledes kan tillægges en vis vægt.

### **Styrker og svagheder ved vores undersøgelse**

Ved adskillige kombinationer af søgninger i PubMed, inklusiv krydssøgninger fra litteraturlister, fremkom hver gang de samme studier af relevans for opgaven. Dermed synes vores litteratursøgning at være tilstrækkelig grundig til at identificere de relevante artikler, og dermed at være udtømmende for den litteratur, der eksisterer om emnet på nuværende tidspunkt.

Det er en svaghed ved vores studie, at det statistiske materiale i studierne er svært sammenligneligt og således ikke muliggør en samlet statistisk vurdering, herunder en ønskværdig grafisk fremstilling af RR-værdier.

### **Perspektivering**

Vores litteraturliste indeholder studier dateret fra starten af 1980'erne til senest oktober 2010. Dvs. et spænd over 26 år, hvor det synes, at interessen omkring paracetamols mulige indvirkning på blodtrykket, kun har været fremme i publikationerne i to perioder, -i 1980'erne og atter siden 2002. De ældste studier må vi, som anført, forholde os



kritiske til. På trods af at de efterfølgende studier har visse anførte svagheder, styrkes her evidensen for paracetamols blodtryks-øgende virkning. Overordnet synes kvaliteten af de eksisterende studier og evidensen for en blodtryksstigende effekt af paracetamol at være tiltagende gennem årene.

Under hypotesen, at der er en blodtryksstigende effekt af paracetamol, kan det diskuteres hvorvidt dette har potentiel klinisk betydning.

To studier peger på en konkret blodtryksstigning på henholdsvis 2,9 og 4 mmHg<sup>[1, 4]</sup>. Flere andre studier anfører signifikant hypertensionsudvikling<sup>[9-12]</sup>, uden at specificere blodtryksstigningen. Et enkelt studie finder en ikke-signifikant blodtryksstigning på 0,3-0,9%. Alle disse studier har undersøgt doseringer lavere end den rekommanderede maksimale dosis på 1 gram x 4 dagligt. Man kan mistænke, at den i Danmark hyppigt anvendte højere dosis kan have yderligere blodtryksstigende effekt. Der er i studierne ikke et entydigt billede af hvorvidt behandlingsvarigheden har betydning. Nogle af studierne peger på udvikling af hypertension ved flere års behandling<sup>[11, 12]</sup>. Andre studier finder signifikant blodtryksstigning efter blot få ugers behandling<sup>[1, 4]</sup>. Konklusivt er der tilsyneladende en vis evidens for

risiko ved både kort- og langtids behandling. Vi vurderer dog, i henhold til ovenstående, at der overordnet er tilfredsstillende generaliserbarhed af resultaterne i vores studier i forhold til den danske befolkning.

Vi har undersøgt den kliniske konsekvens af en blodtryksreduktion på 3 mmHg. Det er oplyst i et fagligt foredrag<sup>[24]</sup>, at denne reduktion vil medføre 1500 færre slagtilfælde årligt i Danmark. Derudover har vi undersøgt effekten af de mest anvendte antihypertensiva<sup>[23]</sup>:

Generisk navn:	Handelsnavn ex:	Antihypertensiv gruppe:	Antihypertensiv effekt (systolisk):
Bendroflumetiazid 2,5 mg	Centyl	Thiazid	9,1 mmHg
Amlodipin 5 mg	Amlodipin	Ca-antagonist	10,8 mmHg
Enalapril 10 mg	Corodil	ACE-hæmmer	6,8 mmHg

Hvis vi sammenholder ovenstående data med antagelsen at paracetamol skulle øge blodtryk med ca. 4 mmHg betyder det dermed tilsyneladende, at fx Centyls effekt næsten halveres. Afslutningsvis har vi gjort os overvejelser omkring problemstillingen i denne opgave og om hvorvidt dette vil få betydning i vores kliniske hverdag. For det første skal man gøre sig klart, at det er usikkert om paracetamol i det hele taget har nogen effekt på blodtrykket, idet vores studier peger i både den ene og anden retning. Dog antydes en vis effekt, som er proportional med dosis og behandlingsvarighed. Blodtryksstigningen synes ved første øjekast at være ubetydelig. Denne sættes dog i perspektiv ift. de nævnte oplysninger om 1500 færre slagtilfælde årligt ved en blodtryksreduktion på 3 mmHg. Ydermere er det tankevækkende at sammenligne kvantitativt med effekten af antihypertensiva. Paracetamols mulige hypertensive effekt synes således ikke irrelevant. Som konsekvens heraf kan man gøre sig overvejelser om hvorvidt man bør være særlig opmærksom ved brug af paracetamol til fx hjertesygge og hypertonicere. Vores studie peger på, at vi fremover bør have større fokus på den, specielt hos ældre patienter, hyppigt forekommende faste ordination af paracetamol i

maksimal dosis. Alternative analgetika som NSAID og opioider synes imidlertid ikke tillokkende grundet deres bivirkningsprofil. I vores studier har NSAID vist sig at have en endog større effekt på blodtrykket

udover de i øvrigt velkendte gastrointestinale gener. Opioider har som bekendt talrige bivirkninger og er blandt andet vanedannende og sederende. Det er fortsat vores anbefaling at paracetamol bør være førstevalget indenfor behandling af svage til moderate smerter, svarende til de nationale retningslinier. I vores studie kan vi imidlertid ikke sikkert frikende paracetamol som medskyldig i udviklingen af hypertension.

Yderligere studier herom efterlyses.

### ***Fakta!***

- *Paracetamol har muligvis en blodtryksstigende effekt.*
- *Det er tvivlsomt om dette har klinisk relevans, men det bør mane til eftertanke.*
- *Der findes endnu ikke et oplagt alternativt analgetikum.*

Tak til vejleder Mogens Vestergaard

## Rerenceliste:

1. Acetaminophen Increases Blood Pressure in Patients With Coronary Artery Disease  
Circulation, Oktober 2010; 12: 1789-1796. Sudano I et al
2. Patophysiology of Cyclooxygenases in Cardiovascular Homeostasis  
Veterinary Pathology, April 2010; 47 (4): 601-613. Sellers R S et al
3. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man  
The FASEB Journal, Februar 2008; 22: 383-390. Hinz et al
4. Effects of Indomethacin, Sulindac, Naproxen, Aspirin, and Paracetamol in Treated Hypertensive Patients  
Clinical and Experimental Hypertension, 1984; A6 (6): 1077-1093. Chalmers J P et al
5. Effects of Indomethacin and Sulindac on Blood Pressure of Hypertensive Patients  
BMJ, 1986; 292: 934-935. Lewis R V et al
6. Ibuprofen Interferes with the Efficacy of Antihypertensive Drugs  
Annals of Internal Medicine, 1987; 107: 628-635. Kenneth L et al
7. Interaction Between Antihypertensives and NSAIDs in Primary Care  
Canadian J Clin Pharmacol, 2008; 15 (3): 372-382.  
Pavlicevic I et al
8. Does Paracetamol Cause Hypertension?  
BMJ, 2008; 336: 1190-1191. Montgomery B
9. Frequency of Analgesic Use and Risk of Hypertension in Younger Women  
Arch Intern Med, 2002; 162: 2204-2208. Curhan G C et al
10. Non-Narcotic Analgesic Dose and Risk of Incident Hypertension in US Women  
Hypertension, 2005; 46: 500-507. Forman J P et al
11. Analgesic Use and Risk of Subsequent Hypertension in Apparently Healthy Men  
Arch Intern Med, 2005; 165: 1903-1909. Kurth T et al
12. Frequency of Analgesic Use and Risk of Hypertension Among Men  
Arch Intern Med, 2007; 167: 394-399. Forman J P et al
13. Opslag på [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk)
14. Opslag på [www.irf.dk](http://www.irf.dk)
15. Opslag på [www.google.com](http://www.google.com)
16. Opslag på [www.who.int](http://www.who.int)
17. Opslag på [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)
18. Opslag på [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)
19. Opslag på [www.laegaendbogen.dk](http://www.laegaendbogen.dk)
20. Mechanism of Action of Paracetamol  
Am. J. of Therapeutics, 2005; 12: 46-55. Graham G G et al
21. Management of Chronic Nonmalignant Pain with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs  
Pharmacotherapy, 2008; 28(6): 788-805. Herndon C M et al

22. Basal og klinisk farmakologi

Fadl's Forlag, 1. udgave 1994. Kampmann J P et al

23. Efficacy and Safety of therapy With Bendroflumethiazide 1,25 mg/day or 2,5 mg/day and Potassium Chloride Compared With Enalapril 10 mg/day and Amlodipine 5 mg/day in Patients With Primary Hypertension.

Clinical drug investigation, 2006; 26(2): 91-101. Rasmussen S. et al.

24. Astra-Zenica-kongressen 2011: kardiologisk foredrag ved professor Hans Ibsen, kardiologisk afdeling, Holbæk Sygehus.

25. Opslag på [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)