

Behandling av høyt blodtrykk hos pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi

Sammendrag

Bakgrunn. LIFE-studien (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) er en randomisert dobbeltblind sammenlikning av losartan- og atenololbasert behandling hos pasienter med hypertensjon og venstre ventrikkel-hypertrofi.

Materiale og metode. Studien inkluderte 9 193 pasienter fra Norden, England og USA, og varte fra 1995 til 2001. 1 415 norske pasienter ble fulgt av 140 norske leger.

Resultat. Ved studiens slutt var gjennomsnittsdosen 82 mg losartan og 79 mg atenolol, mens 94 % av pasientene i begge gruppene fikk hydroklortiazid eller andre diuretika i tillegg. Blodtrykket ble redusert 30/17 mm Hg med losartan versus 29/17 mm Hg med atenolol. På tross av lik blodtryksreduksjon var forekomsten av det primære kombinerte endepunktet (kardiovaskulær dødelighet, ikke-fatalt slag og hjerteinfarkt) 13,0 % lavere i losartangruppen ($p = 0,021$ relativ risiko). Antall hjerneslag (fatalt og ikke-fatalt) var 24,9 % lavere ($p = 0,001$). Behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger forekom sjeldnere i losartangruppen ($p < 0,0001$). I to subgruppeanalyser fant man at kardiovaskulær dødelighet hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon ($n = 1\,326$) ble redusert med 46 % ($p = 0,01$) og total dødelighet hos pasienter med diabetes ($n = 1\,195$) ble redusert med 39 % ($p = 0,002$) med losartan sammenliknet med atenolol.

Fortolkning. Losartan forebygger flere kardiovaskulære komplikasjoner og dødsfall enn atenolol ved samme reduksjon i blodtrykk hos pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Basert på resultater publisert i *Lancet* (13, 14) og *JAMA* (15)

Per Omvik*

per.omvik@med.uib.no

Bjørn Bratland

Gerhard Gerhardsen

Kjell Gisholt

Terje Risanger

Tore Smedsrud

Sverre E. Kjeldsen

LIFE-studiegruppen

* Kontaktperson:

Hjerteavdelingen

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

En rekke klinisk kontrollerte studier har vist at effektiv blodtryksbehandling medfører betydelig reduksjon av risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner (1). Det er imidlertid ingen studier som har kunnet vise at det betyr noe hvordan blodtrykket reduseres, og det synes dermed som om morbiditets- og mortalitetsfordelen er knyttet til blodtryksreduksjonen i seg selv. LIFE-studien (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) ble designet i begynnelsen av 1990-årene for å vurdere om behandling basert på angiotensin II-antagonisten losartan kunne forebygge kardiovaskulære komplikasjoner mer effektivt enn tradisjonell behandling med betablokker (2). I studien inkluderte man pasienter med essensiell hypertensjon og venstre ventrikkel-hypertrofi. Venstre ventrikkel-hypertrofi er vist å være en sterk uavhengig risikofaktor for både hjerteinfarkt og hjerneslag (3), men det har aldri vært vist at farmakologisk reduksjon av slik hypertrofi er fordelaktig.

Venstre ventrikkel-hypertrofi er også en kjent komplikasjon til langvarig hypertensjon, og både blodtryksøkningen i seg selv og humorale vekstfaktorer er av betydning for å opprettholde hypertrofi. Angiotensin II synes å være særlig viktig. Det var derfor av spesiell interesse å undersøke klinisk effekt av losartan i denne sammenhengen (4). Til sammenlikning ble valgt en betablokker, atenolol, som har vært førstevalg i alle internasjonale handlingsprogrammer for hypertensjonsbehandling.

Materiale og metode

LIFE-studiens protokoll og komplett redigjøreelse for populasjonen ved inklusjon er publisert tidligere (2, 5). Studien inkluderte pasienter i alderen 55–80 år med hypertensjon og EKG-verifisert ventrikkelhypertrofi (ramme 1). Blodtrykket skulle være



Ramme 1

EKG-kriterier for venstre ventrikkel-hypertrofi i LIFE-studien

Pasientene ble inkludert på basis av ett eller to av de følgende kriteriene

Sokolow-Lyon: RV5 eller V6 + SVT1 > 38 mm

Velg den av avledningene V5 og V6 der R-takken er høyest. Summer denne R-takken med S-takken i V1. Kriteriet er oppfylt dersom summen er større enn 38 mm

Cornell-produkt: (RaVL + SV3) · QRS varighet > 2 440 mm · ms

Først summeres høyden av R-takken i aVL og dybden av S-takken i V3 (i mm). For kvinner legger man til en korreksjonsfaktor på 6 mm. Deretter multipliserer man summen med varigheten av QRS-komplekset (i ms). Kriteriet er oppfylt dersom produktet er større enn 2 500 mm · ms.

Sensitivitet og spesifisitet

Når venstre ventrikkel-hypertrofi ble definert som oppfyllelse av minst ett av de to kriteriene, var sensitiviteten ca. 50 % og spesifisiteten ca. 90 % vurdert mot ekkokardiografi. Majoriteten av pasientene i LIFE-studien ble inkludert på basis av Cornell-produktet.

160–200 mm Hg systolisk og/eller 95–115 mm Hg diastolisk ved inklusjon. Viktigste eksklusjonskriterier var hjertesvikt og gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag siste seks måneder. Pasientene ble randomisert til dobbeltblind behandling med losartan 50 mg eller atenolol 50 mg. Denne behandlingen ble titrert etter behov for å nå et blodtryksmål på < 140/90 mm Hg, i første omgang med tillegg av hydroklortiazid 12,5–25 mg og senere ved dobling av losartan- eller atenololdosen til 100 mg. Dersom målet ikke ble nådd, kunne annen blod-



Hovedbudskap

- Losartan ble sammenliknet med atenolol hos pasienter med hypertensjon og venstre ventrikkel-hypertrofi
- Losartangruppen fikk påvist 13 % lavere forekomst av det primære kombinerte endepunktet
- Forskjellen i forekomst av hjerneslag var 25 % i favør av losartan

trykksnedsettende behandling tillegges, dog ikke ACE-hemmer, AII-antagonist eller betablokker.

Studien inkluderte totalt 9 193 pasienter randomisert til losartan (n = 4 605) og atenolol (n = 4 588) i perioden juni 1995 til mai 1997. 945 sentre i sju land deltok: Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island, England og USA. Demografiske data finnes i tabell 1. 1 415 norske pasienter deltok og deres karakteristika avvok ikke vesentlig fra den samlede studiepopulasjonens. Studiens varighet var bestemt av antall endepunkter og gikk frem til 1 040 pasienter kunne knyttes til et primært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerneslag eller hjerteinfarkt). Dette gav en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 4,8 år. Alle statistiske analyser ble gjort ut fra hensikt-å-behandle-prinsippet. Alle endepunkter ble vurdert av en uavhengig endepunktskomité.

Det var spesifisert i analyseplanen at man ville se spesielt på to subgrupper: pasienter med isolert systolisk hypertensjon og pasienter med diabetes mellitus. Interaksjonsanalyser viser at gruppen med isolert systolisk hypertensjon skilte seg spesielt ut når det gjelder kardiovaskulær mortalitet, og diabetesgruppen når det gjelder total mortalitet.

Resultater

Blodtrykket ble redusert betydelig og tilsvarende i begge grupper. Systolisk blodtrykk ved avslutning eller ved siste besøk før en primær kardiovaskulær hendelse ble redusert med 30 ± 19 og 29 ± 19 mm Hg i henholdsvis losartan- og atenololgruppen (fig 1). Diastolisk blodtrykk ble redusert med 17 ± 10 mm Hg i begge grupper.

Den relative forskjellen i samlet risiko for kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerneslag og hjerteinfarkt (primært kombinert endepunkt) var 13,0 % i favør av losartanbasert behandling. Den absolutte risikodifferansen var 4,1 hendelser per 1 000 pasientår ($p = 0,02$, tab 2). Dette tallet er i henhold til protokollen korrigert for ikke-signifikante ulikheter i Framingham risikoskåre (tab 1) og EKG-hypertrofi ved inklusjon. Uten korreksjon var den relative risikoreduksjonen med losartan 14,6 % ($p = 0,009$). Forekomsten av hjerneslag var 24,9 % lavere i losartangruppen ($p = 0,0001$, fig 2, tab 2), svarende til en absolutt reduksjon på 3,7 hjerneslag per 1 000 pasientår. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom forekomsten av hjerteinfarkt i de to gruppene. De pasientene som hadde lavest risiko ved inklusjon (pasienter uten kjent kardiovaskulær sykdom eller diabetes), hadde like god relativ risikoreduksjon som hele populasjonen (18 % reduksjon, $p < 0,029$). I løpet av studien ble det registrert 25 % færre nye tilfeller av diabetes i losartangruppen ($p < 0,001$). Samlet antall bivirkninger, medikamentrelaterte bivirkninger og avbrudd av behandling på grunn av bivirkninger var signifikant lavere

Tabell 1 Demografiske data. Gjennomsnitt (SD) der ikke annet er angitt

Kliniske karakteristika	Totalt antall (N = 9 193)	Norske deltakere (n = 1 415)
Alder (år)	66,9 (7,0)	68,0 (7,0)
Kvinner	4 963 (54 %)	806 (57 %)
Blodtrykk (mm Hg)		
Systolisk	174,4 (14,3)	174,4 (13,8)
Diastolisk	97,8 (8,9)	97,5 (8,3)
Hjertefrekvens (slag/min)	73,8 (11,1)	73,3 (11,3)
Kroppsmasseindeks (kg/m ²)	28,0 (4,8)	26,9 (4,1)
Cornell-produkt (mm · ms) ¹	2 829 (1 050)	2 832 (977)
Sokolow-Lyon (mm) ¹	30,0 (10,5)	30,1 (10,3)
Framingham risikoskåre ²	0,224 (0,096)	0,234 (0,098)
Røykere	1 499 (16 %)	262 (19 %)
Andre sykdommer		
Annen hjerte- og karsykdom	2 307 (25 %)	303 (21 %)
Koronar hjertesykdom	1 469 (16 %)	190 (13 %)
Cerebrovaskulær sykdom	728 (8 %)	106 (7 %)
Perifer karsykdom	520 (6 %)	54 (4 %)
Atrieflimmer	324 (4 %)	32 (2 %)
Isolert systolisk hypertensjon	1 326 (13 %)	194 (14 %)
Diabetes	1 195 (13 %)	138 (10 %)

¹ Se ramme 1

² Risikoskåre basert på kjønn, kolesterol- og HDL-kolesterolnivå, røyking, diabetes, venstre ventrikel-hypertrofi og systolisk blodtrykk

i losartangruppen. Prespesifiserte bivirkninger av spesiell interesse går frem av tabell 3.

I de to prespesifiserte subgruppeanalyserne fant man at kardiovaskulær dødelighet hos pasienter med isolert systolisk hypertensjon (n = 1 326) ble redusert med 46 % ($p = 0,01$, fig 3), svarende til en absolutt risikodifferanse på 8,2 kardiovaskulære dødsfall per 1 000 pasientår, og total dødelighet hos pasienter med diabetes ble redusert med 39 % ($p = 0,002$, fig 4), svarende til en absolutt differanse på 14,7 dødsfall per 1 000 pasientår, med losartan sammenliknet med atenolol.

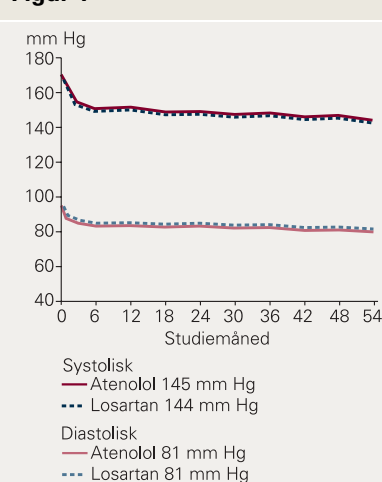
Diskusjon

LIFE-studien viste at losartan reduserer kardiovaskulær morbiditet og mortalitet mer enn behandling basert på betablokkeren atenolol til tross for nær identisk blodtrykksreduksjon i de to gruppene over tid.

Mest markant var en ytterligere 25 % reduksjon av antall hjerneslag ved behandling med losartan utover det man oppnådde i atenololgruppen.

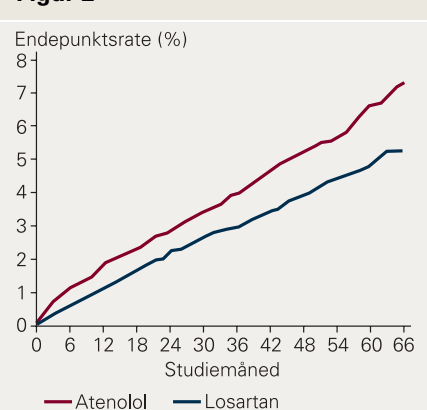
Det var kun 1 mm Hg forskjell i systolisk blodtrykk i favør av losartan, og justering for denne blodtrykksforskjellen endret ikke resultatet.

Figur 1



Blodtrykksutvikling gjennom studien

Figur 2



Forekomst av fatale og ikke-fatale hjerneslag gjennom studien

Tabell 2 Kardiovaskulære hendelser

	Losartan (n = 4 605)		Atenolol (n = 4 588)		Justert forhold mellom ratene ² (95 % KI)	P-verdi	Ikke-justert forhold mellom ratene (95 % KI)		P-verdi
	Antall (%)	Rate ¹	Antall (%)	Rate ¹					
Primært endepunkt ³	508 (11)	23,8	588 (13)	27,9	0,87 (0,77–0,98)	0,021	0,85 (0,76–0,96)		0,009
Kardiovaskulær mortalitet	204 (4)	9,2	234 (5)	10,6	0,89 (0,73–1,07)	0,206	0,87 (0,72–1,05)		0,136
Hjerneslag	232 (5)	10,8	309 (7)	14,5	0,75 (0,63–0,89)	0,001	0,74 (0,63–0,88)		0,0006
Hjerteinfarkt	198 (4)	9,2	188 (4)	8,7	1,07 (0,88–1,31)	0,491	1,05 (0,86–1,28)		0,628

¹ Antall hendelser per 1 000 pasientår

² Justert for Framingham risikoskåre (tab 1) ved inklusjon

³ Kardiovaskulær mortalitet, hjerneslag og hjerteinfarkt

Tabell 3 Bivirkninger

	Losartan Antall (%)	Atenolol Antall (%)	P-verdi
Prespesifiserte bivirkninger ¹			
Angionevrotisk ødem	6 (0,1)	11 (0,2)	0,237
Bradykardi	66 (1)	391 (9)	< 0,0001
Cancer	356 (8)	315 (7)	0,118
Kalde ekstremiteter	178 (4)	269 (6)	< 0,0001
Hoste	133 (3)	113 (2)	0,220
Svimmelhet	771 (17)	727 (16)	0,247
Hypotensjon	121 (3)	75 (2)	0,001
Seksuell dysfunksjon	164 (4)	214 (5)	0,009
Søvnforstyrrelser	30 (0,7)	38 (0,8)	0,333

¹ Som definert av studielege

Funnet av 25 % ytterligere reduksjon i forekomst av hjerneslag utover det man oppnår med konvensjonell blodtrykksbehandling, må anses å være av særlig klinisk betydning. I så vel LIFE-studien som i en rekke andre nyere hypertensjonsstudier ser man at fatale og ikke-fatale hjerneslag er den dominerende kilde til kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos pasienter med hypertensjon (6).

Mekanismen bak reduksjon i forekomst av hjerneslag er foreløpig ikke kjent. En mulig forklaring kan være at losartanbehandling gjør karene mindre stive (7). Samtidig er venstre ventrikkel-hypertrofi en kjent risikofaktor for hjerneslag, og det var reduksjon

i venstre ventrikkel-hypertrofi med losartan sammenliknet med atenolol vurdert både ved Cornell-produkt og ved Sokolow-Lyon ($p < 0,0001$ for begge). Et annet viktig funn er 25 % færre tilfeller av nyoppdaget diabetes i losartangruppen. Forklaringen kan her være at betablokkerbehandling forverrer insulinresistens, mens losartan er nøytralt eller svakt positivt i denne sammenheng (8). Bruken av tiazider og andre diuretika var lik i begge grupper (94 %) og kan dermed ikke forklare funnet. Liknende positive funn er gjort for ACE-hemmere, og mekanismen kan tenkes å være knyttet til hemodynamiske forhold, særlig vasodilatasjon i skjelettmuskulatur (9).

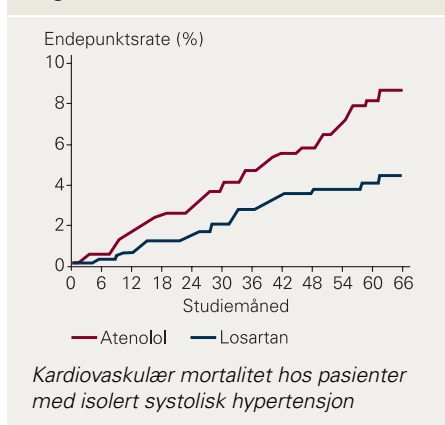
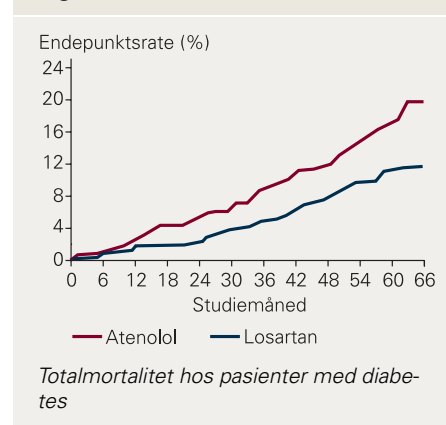
Metaanalyser tyder på at kombinasjonsbehandling med tiazid og betablokker gir en relativ reduksjon i risiko for hjerteinfarkt på 16 % (10). I LIFE-studien var forekomsten av hjerteinfarkt lik i de to gruppene med henholdsvis losartan- og atenololbasert regime.

Funnet av færre primære endepunkter ved samme blodtrykksreduksjon med losartan utfordrer det tradisjonelle synet på at det kun er blodtrykksreduksjonen som er viktig. Losartan er det eneste blodtrykksmedikamentet som så langt har vist seg bedre enn annen blodtrykksbehandling. Det kan derfor ikke utelukkes at de positive funnene i LIFE-studien skyldes egenskaper som er unike for losartanmolekylet.

Blant flere mulige forklaringer vet man at losartan reduserer serumkonsentrasjonen av urinsyre, som er en etablert kardiovaskulær risikofaktor. Endringen i urinsyrenivå i LIFE-studien kan statistisk forklare om lag en tredel av forskjellen i morbiditet og mortalitet (11). Det er også holdepunkter for at losartan hemmer aggregering av blodplater uavhengig av den blodtrykksreduserende effekten (12).

Bivirkninger er en viktig årsak til at pasienter avbryter antihypertensiv behandling. LIFE-studien bekrefter funnene fra en rekke tidligere kliniske studier om at losartanbasert behandling er svært godt tolerert og antall pasienter som avbrøt behandling i losartangruppen var signifikant lavere enn i atenololgruppen.

LIFE-studien gir ikke svar på om denne effekten også kan påregnes hos pasienter som ikke har venstre ventrikkel-hypertrofi. Forekomsten av venstre ventrikkel-hypertrofi hos norske blodtrykks pasienter er ikke kjent.

Figur 3

Figur 4


>>>

Oppgitte interessekonflikter: Alle forfatterne, unntatt Tore Smedsrud, har mottatt forskningsstøtte, forelesningshonorar, reisetilskudd og/eller honorar for deltakelse i styringsgruppe fra ett eller flere av følgende firmaer: AstraZeneca, Bayer, Novartis, Pharmacia, MSD, Pfizer. Forfatterne har utgjort den norske styringsgruppen for LIFE-studien. Komplette liste over norske studieleger finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–64.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension Study: rationale, design and methods. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705–13.
3. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q et al. *Circulation* 2001; 104: 1615–21.
4. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin-II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Card* 2001; 87: 3c–9c.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U et al. Characteristics of 9 194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Hypertension* 1998; 32: 417–23.
6. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10: 190–2.
7. Klemsdal TO, Moan A, Kjeldsen SE. Effects of selective angiotensin-II type 1 receptor blockade with losartan on arterial compliance in patients with mild essential hypertension. *Blood Press* 1999; 8: 214–9.
8. Moan A, Hoieggren A, Seljeflot I, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen SE. The effect of angiotensin-II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens* 1996; 9: 1093–7.
9. Julius S, Gudbrandson T, Jamerson K, Andersson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation and insulin resistance in hypertension. *Blood Press* 1992; 1: 9–19.
10. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane review). The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software, 2001: 1–43.
11. Hoieggren A, Alderman MA, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, de Faire U et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Am J Hypertens* 2003; 16 (5, Pt 2): 9A.
12. Levy PJ, Yunis C, Owen J, Brosnihan KB, Smith R, Ferrario CM. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1188–92.
13. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the LIFE study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
15. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J et al. LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy; a LIFE substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–8.