

## ACE-hæmmer-behandling ved akut apopleksi

Læge Thomas Clement Truelsen, E-mail: truelsen@post3.tele.dk, overlæge Per Meden & professor Gudrun Boysen

H:S Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling

Forhøjet blodtryk er en af de mest potente risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom i almindelighed og for apopleksi i særdeleshed. Risikoen for apopleksi stiger log-lineært uden påviselig tærskelværdi [1], og reduktion af blodtrykket medfører nedsat risiko for apopleksi. Mens man i tidligere studier fokuserede på den blodtryksafhængige risiko for apopleksi, har resultaterne af nyere studier indikeret, at blokade af angiotensinsystemet på forskellige niveauer kan forebygge apopleksi mere end svarende til blodtryksreduktionen. I den akutte fase er man generelt tilbageholdende med blodtryks-sænkende behandling, fordi tidligere forsøg med calciumantagonister viste en øget morbiditet og mortalitet ved kraftig blodtryksreduktion. Tidspunktet for, hvornår man skal påbegynde blodtryksnedsættende behandling efter apopleksi, er derfor fortsat til debat.

I ACCESS-studiet var det hensigten at vurdere sikkerheden af at sænke blodtrykket forsigtigt i de første syv dage efter apopleksi [2]. Studiet var et prospektivt, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret, multicenter fase 2-studie, hvor 2×250 patienter blev allokeret til henholdsvis candesartan cilexetil (CC) eller placebo. Inklusionskriterierne omfattede CT-verificeret iskæmisk apopleksi med hemiparese, systolisk blodtryk  $\geq 200$  mmHg og/eller  $\geq 110$  mmHg diastolisk 6-24 timer efter indlæggelsestidspunktet, eller  $\geq 180$  mmHg systolisk og/eller  $\geq 105$  mmHg diastolisk 24-36 timer efter indlæggelse.

Behandlingen blev startet med 4 mg CC eller placebo første dag. Anden dag blev dosis øget til 8 eller 16 mg CC eller placebo, hvis blodtrykket var  $>160$  mmHg systolisk eller  $>100$  mmHg diastolisk. Dosis blev givet med henblik på at opnå en 10-15% reduktion af blodtrykket inden for 24 timer. Ved blodtryk 230 mmHg systolisk eller  $>115$  mmHg diastolisk var akut intervention med urapidil tilladt. Alle patienter fik foretaget en 24-timers blodtryksmåling syvende dag. Var det gennemsnitlige blodtryk ved denne måling  $>135/85$  mmHg fik aktivt behandlede patienter enten en yderligere dosis CC eller en anden type anti-hypertensiva, mens placebobehandlede patienter blev sat i CC-behandling og eventuel anden behandling for at opnå et blodtryk på  $<140/90$  mmHg. Der var ikke signifikant forskel på gruppernes blodtryk ved indlæggelsen og heller ikke på noget senere tidspunkt. I alt 164 af 166 patienter i den placebobehandlede gruppe blev sat i CC-behandling på syvende dag.

Studiet blev standset før tid af den eksterne sikkerhedskomite, efter at 342 patienter var blevet randomiseret. Den ku-

mulative mortalitet var da lavere i den aktivt behandlede gruppe, fem (2,9%) versus 12 (7,2%),  $p=0,07$ . Antallet af kardio- og cerebrovaskulære tilfælde var lavere i den CC-behandlede gruppe, 17 (9,8%) versus 31 (18,7%),  $p=0,03$ . Årsagen hertil var især en lavere forekomst af kardiovaskulære tilfælde med kun to tilfælde blandt aktivt behandlede patienter mod ti tilfælde blandt placebobehandlede patienter og færre nye cerebrovaskulære tilfælde med 13 blandt aktivt behandlede patienter mod 19 blandt placebobehandlede patienter. Da blodtrykket ikke var forskelligt i de to grupper, synes det usandsynligt, at årsagen er en hæmodynamisk effekt, men må forklares ved andre mekanismer.

Sekundær profylakse med ACE-hæmmere har vist sig at være effektiv til at forebygge apopleksi og ofte med en risikoreduktion, der overstiger det forventelige i forhold til blodtryksreduktionen. I HOPE-studiet [3] blev 9.297 højrisikopatienter randomiseret til ACE-hæmmeren ramipril eller til placebo. Blodtryksreduktionen var 3,8 mmHg systolisk og 2,8 mmHg diastolisk blandt aktivt behandlede patienter, mens faldet var 0,7 mmHg systolisk og 1,1 mmHg diastolisk blandt placebobehandlede patienter. Uafhængigt af udgangsbloodykket var forekomsten af nonfatale apopleksier reduceret med 24% og fatale med 61%. I LIFE-studiet [4] blev 9.193 patienter med essential hypertension og ekg-påvist venstresidig ventrikelhypertrofi randomiseret til enten AT<sub>1</sub>-receptorblokkeren losartan eller betablokkeren atenolol. Trods ens blodtryksfald i de to behandlingsgrupper var risikoen for fatale og nonfatale apopleksier reduceret med 25% i losartangruppen. I begge studier faldt apopleksirisikoen mere end forventet på basis af de forholdsvis beskedne blodtryksfald. I Perindopril Protection against Recurrent Stroke Studiet (PROGRESS) blev 6.103 patienter med transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi randomiseret til behandling med enten perindopril (alene eller i kombination med indapamide) eller placebo [5]. Både normo- og hypertensive patienter blev inkluderet. Efter tre et halvt års observation var der en reduktion i nonfatale og fatale apopleksier på 28% uafhængigt af udgangsbloodykket.

Resultaterne af ovennævnte studier indikerer, at ACE-hæmmer-behandling kan nedsætte risikoen for apopleksi. Starttidspunktet for, hvornår man skal begynde behandlingen, er dog fortsat et kildent spørgsmål. Data fra ACCESS viste ganske vist, at den efterfølgende morbiditet var nedsat blandt hypertensive apopleksipatienter, der blev behandlet inden for 36 timer efter indlæggelsen, men konklusionen svækkes af, at undersøgelsen blev afbrudt før tid og af det begrænsede antal patienter. Endvidere kunne ACCESS-studiet ikke forklare effekten af blodtryks-sænkning i den akutte fase. En ny undersøgelse er undervejs for at teste, om de aktuelle resultater kan bekræftes i en større undersøgelse.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

## Litteratur

- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br M Bull* 1994;50:272-98.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Reservelæge Daniella Bach Pedersen:*

### Karboanhydrasehæmning: Effekt på ilttension i retina og n. opticus og dens virkningsmekanismer

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, og blev udfærdiget under min ansættelse som klinisk assistent på H:S Rigshospitalets Øjenafdeling. Eksperimenterne er udført på Dyreeksperimentel Afdeling ved Københavns Universitet.

Karboanhydrasehæmmere (CAIs) anvendes i behandlingen af glaukom, da de mindsker kammervandsproduktionen. Systemisk administration af CAIs øger ilttensionen i n. opticus (ONPO<sub>2</sub>) i grise – også ved konstant intraokulært tryk (IOP).

Formålet var at undersøge, om CAIs øger den retinale iltkoncentration (RPO<sub>2</sub>) og at finde virkningsmekanismerne bag CAIs' effekt på ONPO<sub>2</sub>.

Grisen blev brugt som forsøgsdyr, da griseøjets anatomi og kargebet er meget lig det menneskelige øjes.

Vi har fundet følgende resultater:

- CAIs øger RPO<sub>2</sub> lige så meget som det øger ONPO<sub>2</sub>.
- CAIs dilaterer retinale arterioler og venoler. Denne vasodilatation er antageligt årsag til øgningen i ONPO<sub>2</sub> og RPO<sub>2</sub>.
- Sænkning af IOP med et andet glaukompræparat, timolol (en betablokker), øger ikke ONPO<sub>2</sub>.
- pH i n. opticus (ONpH) falder under karboanhydrasehæmning, metabolisk og respiratorisk acidose.
- Det, at CAIs sænker ONpH, er ikke årsagen til øgningen i ONPO<sub>2</sub>.
- CO<sub>2</sub>-ophobning imiterer CAIs' ONPO<sub>2</sub>-øgende effekt. Derfor er CO<sub>2</sub>-ophobning en mulig virkningsmekanisme bag denne effekt.
- Hæmning af prostaglandinsyntesen ved intravenøs administration af indomethacin sænker ONPO<sub>2</sub> og CAIs, og

CO<sub>2</sub>'s effekt på ONPO<sub>2</sub> mindskes. Det er sandsynligt, at CAIs', og CO<sub>2</sub>'s vasodilaterende effekt delvist er medieret via prostaglandiner.

Yderligere eksperimenter er nødvendige for at undersøge, om CAIs kan forhindre hypoksi og iskæmi i retina, og om CAIs kan bruges klinisk til behandling af retinale iskæmiske sygdomme.

Forf.s adresse: Øjenafdeling 2061, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.  
E-mail: Daniella@dadlnet.dk  
Forsvaret finder sted mandag den 9. februar 2004, kl. 14.00 i Auditorium B, Teilum Bygningen, Frederik V's Vej 11, København.  
Bedømmere: *Oliver Arend*, Tyskland, *Niels Chresten Nyborg* og *Michael Larsen*.  
Vejledere: *Peter Koch Jensen*, *Morten la Cour*, *Einar Stefánsson*, Island og *Martin Lauritzen*.

*Lektor Torben Laursen:*



### Clinical pharmacological aspects of growth hormone administration

Doktordisputatsen omfatter 12 tidligere publicerede artikler og en oversigt. Arbejderne er udført i perioden 1991-2002 ved Medicinsk Afdeling M, Århus Kommunehospital.

GH-behandling gives som subkutan (sc) injektion hver aften. Herved opnås en biotilgængelighed på 50-70% uden betydende reduktion i bioaktivitet. Absorption er hurtigere fra abdomens end lårets subcutis, men effekten på responsparametre (IGF-I) er ens, og begge steder kan anvendes.

Imitation af endogen pulsatil GH-sekretion antages at medføre optimal effekt, og hos gnavere øges serum-IGF-I mest efter pulsatil GH-administration. Et væsentligt formål med afhandlingen var at illustrere effekten af intermitterende og kontinuerlig GH-tilførsel til mennesker på markører som IGF-I, GH-bindingsprotein, insulin, glukose og FFA. Serum-IGF-I og glukosehomøostase anvendes klinisk til monitorering af GH-behandling. Overordnet set var approksimeret pulsatil GH-administration ikke mere effektiv end konstant tilførsel. Selvom serum-GH-niveauerne var eleverede ca. en time efter en i.v. bolusinjektion, sås ingen effekt på serum-IGF-I. Udtalt stigning i serum-IGF-I opnåedes ved fordeling af døgndosis på mindre doser, hvorved perioden med GH i cirkulationen forlængedes. Konstant GH-eksponering, opnået ved kontinuerlig i.v. infusion, øgede serum-IGF-I endnu mere effektivt end frekvente injektioner, hvorimod kombination af injektioner og infusion ikke gav yderligere effekt.

Nasal tilførsel ville være klinisk attraktivt. Absorptionen er