

6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
7. Hou FF, Zhang X, Zhang GH. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131-40.
8. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
9. Kamper AL. The importance of a correct evaluation of progression in studies on chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3-5.
10. Elung-Jensen T, Heisterberg J, Sonne J. Enalapril dosage in progressive chronic nephropathy: a randomised, controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:87-96.

Hypertension og hjertet

Afdelingslæge Kristian Wachtell, 1. reservelæge Niels Holmark Andersen & overlæge Tage Lysbo Svendsen

Hypertension har vidtrækkende effekter på hjertets struktur og funktion. Der er i de seneste år publiceret flere og flere undersøgelser, som dokumenterer, hvordan strukturelle forandringer i både venstre ventrikel og venstre atrium påvirker hjertets funktion. Desuden er der nu studier, som dokumenterer nye behandlingsmuligheder. Endelig er der mere fokus på sammenhængen mellem hypertension og hjertesvigt samt hypertension og atrieflimren. Antiarytmisk behandling omfatter også reduktion af traditionelle kardiiovaskulære risikofaktorer såsom blodtryksreduktion.

VENSTRE VENTRIKELHYPERTROFI ER ORGANSKADE

I kliniske retningslinjer for behandling af hypertension tages der udgangspunkt i selve blodtrykket, risikofaktorerne, og hvor meget organskade patienten har i hjernen, hjertet og nyrerne [1]. Fund af venstre ventrikel-hypertrofi er tegn på, at der er kommet så meget organskade, at hjertet har udviklet strukturelle forandringer. Ud fra anatomiske studier formodes det, at ca. 20% af hypertensive patienter har venstre ventrikel-hypertrofi, og skønsmæssigt er der derfor 80.000-100.000 patienter i Danmark med disse forandringer.

Udredning kan foretages med elektrokardiografi (EKG) samt ekkokardiografi og magnetisk resonans (MR)-skanning. Kardial organskade er vigtigt at identificere, da det kan have betydning for estimering af patientens prognose, behandlingsindikationen og behandlingsvalget. Udredningsstrategien bør først være elektrokardiografisk med brug af *Cornell voltage-duration*-kriteriet ((sum af R-tak i aVL og S-tak i V3) multipliceret med initialkompleksets (QRS) varighed $\geq 2.440 \text{ mm} \times \text{msek}$). Disse EKG-kriterier passer bedre på vore dages hypertensive populationer, som er mere eksyrgende, overvægtige og hyppigere kvinder end tidligere populationer [2]. Samtidig anvend-

delse af Sokolow-Lyon-kriteriet (sum af S-tak i V1 og R-tak i V6 $> 38 \text{ mm}$) giver endnu bedre prædiktiv værdi. Ved brug af begge elektrokardiografiske kriterier har ca. 70% venstre ventrikel-hypertrofi ved efterfølgende ekkokardiografi og yderligere 11% koncentrisk remodelering som tegn på trykbelastning [3]. Kun 6% har ekkokardiografisk helt normale hjerter, idet 94% har abnorm geometri og/eller påvirkning af enten systolisk eller diastolisk venstre ventrikel-funktion.

Ekkokardiografi og/eller MR-skanning kan overvejes til patienter, hvor elektrokardiogrammet fejler, dvs. hvor der ikke er elektrokardiografisk venstre ventrikel-hypertrofi, men hvor det kan få betydning for behandlingsindikationen. Typisk kan det være ved langvarig hypertension, overvægtige og patienter af afrikansk afstamning. I en undersøgelse af *Scillachi et al* viste det sig, at udførelse af ekkokardiografi med mulighed for at stille diagnosen venstre ventrikel-hypertrofi ændrede den kliniske beslutningsproces vedrørende behandlingen af hypertension hos omkring 30% af de patienter, som havde mild til moderat hypertension [4]. Anvendelsen af flere modaliteter til at identificere venstre ventrikel-hypertrofi øger præcisi-

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Hjertecenteret,
Hjertemedicinsk Klinik B,
Århus Universitets-
hospital,
Skejby, Hjertemedicinsk
Afdeling B, og
Region Sjælland,
Sygehus Nord Holbæk,
Medicinsk Afdeling



FORKORTELSER

ACE = angiotensinkonverterende enzym
AF = atrieflimren
AMI = akut myokardieinfarkt
ARB = angiotensin II-receptorblokker
EKG = elektrokardiografi
GTP = guanosintrifosfat
HF = hjertesvigt
HTN = hypertension
LA = venstre atrium
LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion
MR-skanning = magnetisk resonans-skanning
RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-systemet

onen men giver også samtidigt forskellige andre oplysninger om risiko; f.eks. vil belastning på elektrokardiogrammet udsige noget om risiko, som ikke kan opnås ved ekkokardiografi, der til gengæld kan udsige noget om hjertets systoliske og diastoliske funktion, som ikke kan opnås ved elektrokardiografi.

Ændret er også mulighederne for behandling af venstre ventrikel-hypertrofi. Data fra *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)*-studiet tyder på, at reduktion i venstre ventrikel-hypertrofi giver ganske betydelig reduktion i den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet, som er uafhængig af den opnåede blodtrykkeffekt og den antihypertensive behandling per se [5]. Reduktion af venstre ventrikelmasse på 25 g/m² var associeret med 22% reduktion i det sammensatte endepunkt af apopleksi, myokardieinfarkt og kardiovaskulær død. Endvidere var samme reduktion i venstre ventrikelmasse også associeret med 38% mindre kardiovaskulær død og 24% mindre fatal og nonfatal apopleksi, igen uafhængigt af blodtryksreduktionen [5]. Resultaterne fra samme undersøgelse viste, at både elektrokardiogram og ekkokardiografi kan bruges til at følge patienter under behandling. Resultaterne fra en undersøgelse af *Palmieri et al* af serielle ekkokardiografier viste, at en ændring i ventrikelhypertrofi på 35 g og 17 g svarede til henholdsvis 95% eller 80% sandsynlighed for, at der var tale om en reel biologisk variation [6]. Resultaterne fra interventionsstudier ved behandling af venstre ventrikel-hypertrofi tyder på, at det er den størrelsesorden, som man kan forvente ved ca. et års antihypertensiv behandling. Derfor giver det hos den enkelte patient ikke mening at udføre ekkokardiografi med mindre intervaller end et år for at følge venstre ventrikel-hypertrofi.

Endvidere er det fundet, at behandling med angiotensin II-receptorblokker (ARB) (losartan) (**Figur 1**) giver yderligere 15% reduktion i venstre ventrikel-hypertrofi i forhold til betablokade/diuretika med næsten samme brakiale blodtryksreduktion [7]. I kliniske retningslinjer anbefales reduktion af venstre ventrikelmasse med enten angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, ARB og calciumkanal-blokkere og muligvis også aldosteron-antagonister [1].

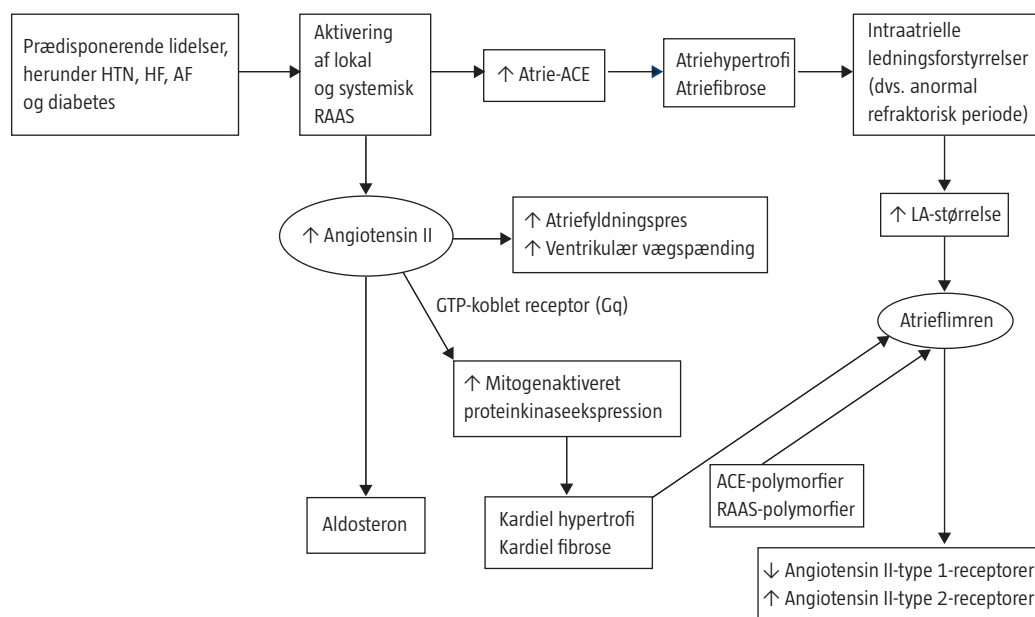
Endvidere er det fundet, at behandling med angiotensin II-receptorblokker (ARB) (losartan) (**Figur 1**) giver yderligere 15% reduktion i venstre ventrikel-hypertrofi i forhold til betablokade/diuretika med næsten samme brakiale blodtryksreduktion [7]. I kliniske retningslinjer anbefales reduktion af venstre ventrikelmasse med enten angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, ARB og calciumkanal-blokkere og muligvis også aldosteron-antagonister [1].

VENSTRE VENTRIKEL-HYPERTROFI OG HJERTESVIGT

Hidtil har fokus været på udforskning af, hvordan venstre ventrikel-hypertrofi medfører funktionelle forandringer i form af både systolisk og diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel, som kan resultere i hjertesvigt. Undersøgelser tyder på, at hjertesvigt med »bevaret« systolisk venstre ventrikel-funktion er hyppigt forekommende og stigende i incidens [8]. I midlertidig viser resultater fra undersøgelser, at forekomst af venstre ventrikel-hypertrofi, men også *afterload* (primært systolisk blodtryk) påvirker for-

FIGUR 1

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet og strukturelle, funktionelle og elektriske ændringer, som medvirker til atrieflimren.



ACE = angiotensinkonverterede enzym; AF = atrieflimren; HF = hjertesvigt; HTN = hypertension; LA = venstre atrium; RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Modificeret fra *Wachtell et al* [24].

udsætningerne for beregning af traditionelle ekko kardiografiske mål som endokardiel forkortelse og uddrivningsfraktion til vurdering af venstre ventrikel-funktion. Selv om der er normal eller supranormal uddrivningsfraktion, dvs. »bevaret« systolisk funktion, kan der være nedsat myokardiel kontraktionsevne – og særligt i situationer med øget *afterload* kan den nedsatte myokardielle kontraktionsevne medføre klassiske symptomer på hjertesvigt [9]. Derfor er der udviklet metoder til bedre vurdering af den systoliske funktion ved hypertrofi (kaldet midtvægskortning). Disse metoder kan endvidere korrigeres for forskellig *afterload* alt efter sværhedsgraden af det systoliske blodtryk. Midtvægskortning er bedre til at vurdere risiko for hjertesvigt hos patienter med »bevaret« systolisk funktion. Den diastoliske komponent i den myokardielle funktionsnedsættelse synes at være væsentlig og er kendt for at være tidligt ind-sættende ved hypertension. Endelig tyder nyere data desuden på, at der er en sammenhæng mellem både systolisk og diastolisk dysfunktion [10]. Mod forventning har patienter med hjertesvigtssymptomer og bevaret venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) en dårlig prognose på niveau med patienter med systolisk hjertesvigt med nedsat LVEF [8].

Den langt hyppigste årsag til egentlig systolisk hjertesvigt hos patienter med hypertension er akut myokardieinfarkt (AMI) [11]. Patienter med hypertension udvikler større myokardieskade ved et AMI, og er der hjertesvigtssymptomer i det akutte forløb, er prognosen særdeles dårlig [12]. Data fra AMI-kohortestudier har vist, at patienter med hypertension har signifikant større incidens af hjertesvigt i efterløbet af et AMI end patienter uden hypertension [13]. En del af forklaringen synes igen at være accentueret diastolisk dysfunktion, som rammer patienter med hypertension i langt større omfang end ikkehypertensive patienter med myokardieinfarkt [14]. Det betyder, at fyldningstrykkene i de venstresidige hjertekamre stiger uforholdsmæssigt og vil medføre dyspnø såvel som øget forekomst af både atrieflimren og sidenhen apopleksi [15].

Imidlertid synes aggressiv blodtryksreduktion at medføre betydelig reduktion i incidensen af hjertesvigt. En netop publiceret metaanalyse viser en 24% reduktion i hjertesvigt for hver 5 mm Hg-reduktion i blodtrykket [16]. Dette tyder på, at effektiv blodtryksreduktion er essentiel i forbindelse med profylaksen af hjertesvigt hos hypertensive patienter [17].

HYPERTENSION OG ATRIEFLIMREN

Nyt er også det tiltagende fokus på hypertension som den udløsende årsag til atrieflimren og apopleksi [18]. Formentlig er hypertension den hyppigste årsag



FAKTABOKS

Venstre ventrikel-hypertrofi er organskade, som medfører ændret strategi for antihypertensiv behandling.

Reduktion af venstre ventrikel-hypertrofi medfører betydelig reduktion af kardial morbiditet og mortalitet ud over blodtryksreduktionen.

Der findes specifik antihypertensiv behandling til patienter med venstre ventrikel-hypertrofi.

Effektiv blodtryksreduktion medfører betydelig reduktion i hjertesvigt.

Atrieflimren skyldes ofte hypertension og øget *afterload*.

Antiarytmisk behandling af atrieflimren bør også indeholde en overvejelse af reduktion af traditionelle kardiiovaskulære risikofaktorer, herunder blodtryksreduktion og behandling med angiotensinconverterende enzym-hæmmere eller angiotensin II-receptorblokkere.

til atrieflimren. Det har ledt opmærksomheden hen på de strukturelle og funktionelle forandringer i venstre atrium og venstre ventrikel, som hypertension medfører, og som kan lede til atrieflimren. Dette har ledt til en hel række forskningsresultater, som ikke tager udgangspunkt i atrieflimren som en sygdom med elektrisk forstyrrelse, men derimod som en sygdom, der tager udgangspunkt i forstyrrelser i hæmodynamikken [19]. Resultaterne fra flere undersøgelser både i den generelle befolkning og i hypertensive populationer tyder på, at hypertension i sig selv øger risikoen for atrieflimren uafhængigt af de strukturelle forandringer i venstre atrium og ventrikel.

Flere undersøgelser tyder også på, at behandlingen af atrieflimren ikke kun skal baseres på traditionelle antiarytmika, men at nyere antiarytmisk behandling også skal indeholde blodtryksreduktion og forbedring af patientens hæmodynamik med *afterload*-reducerende farmaka som ACE-hæmmere og ARB [20]. Meget tyder på, at disse præparater både forbedrer venstre atriums og ventrikel struktur og funktion, dvs. reducerer venstre atrie-dilatation og venstre ventrikel-hypertrofi, samt forbedrer venstre atrium og ventrikel systoliske funktion, som er vist at reducere incidensen af atrieflimren [21]. Resultaterne af undersøgelser tyder på, at særligt de *afterload*-reducerende ACE-hæmmere og ARB er effektive til at reducere risiko for atrieflimren, idet de ikke kun har gavnlige effekt på det brakiale blodtryk men også nedsætter det centrale blodtryk i aorta ascendens [22]. Det centrale blodtryk har særlig betydning for risiko for atrieflimren og anden hjerteorganskade, idet øgning af det centrale blodtryk har direkte betydning for at øge hjertets *afterload*, som igen medfører øget vægspænding både i venstre ventrikel og i ven-

stre atrium. En hypotese er, at netop den øgede vægspænding giver stræk af atriale muskelfibre, som er vist at være en meget stærk stimulus for atrieflimren. Samtidig er der også kommet fokus på de negative effekter af betablokker og anden hjertefrekvens-reducerende medicin til profylakse af paroksysk atrieflimren [23]. Reduktion af hjertefrekvens i en situation med normal sinusrytme vil også resultere i et øget slagvolumen, idet hjertet vil søge at bevare sit kardielle output. Øgning af slagvolumen vil også resultere i øget vægspænding, og dette kan være forklaringen på den kliniske observation, at betablokkade sjældent virker ret længe i behandlingen af paroksysk atrieflimren, på trods af at betablokkere har blodtryksnedsættende effekt.

Endelig er der kommet større fokus på, at atrieflimren og hypertension har øget morbiditet og mortalitet [24]. Dette har medført forslag om, at atrieflimren skal opfattes som organskade (*target organ damage*) ved hypertension [1, 19]. Hvis atrieflimren medtages som organskade i den næste version af kliniske retningslinjer for hypertension (hvilket vi anbefaler), vil det resultere i, at patienter med atrieflimren og blodtryk på 130-139 mm Hg vil blive klassificeret som hypertensive, hvilket vil medføre start af antihypertensiv behandling og blodtryksreduktion. En undersøgelse af patienter med såkaldt »lone« atrieflimren (hvis den sygdom eksisterer) og systolisk blodtryk på under 140 mm Hg tyder på, at behandling med enalapril ikke alene reducerer risikoen for fremtidig atrieflimren betragteligt, men også reducerer incidensen af nyopstået hypertension [25].

KLINISK PERSPEKTIV

Forskning gennemført inden for de seneste ti år har vist, at venstre ventrikel-hypertrofi har prognostisk betydning og bør udløse en effektiv antihypertensiv behandling med ACE-hæmmer, ARB eller calcium-antagonist. Reduktion i venstre ventrikelmasse giver en betydelig reduktion i morbiditet og mortalitet. Endelig findes der dokumentation for specifik behandling, som giver effektiv reduktion af venstre ventrikelmasse ud over selve blodtryksregulationen. Atrieflimren vil formentligt snart blive anerkendt som organskade, og derfor bør den antiarytmiske behandling også bestå i reduktion af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer så vel som blodtryksreduktion med ACE-hæmmer eller ARB ved blodtryk over 130/85 mm Hg for at forbedre patientens hæmodynamiske status.

KORRESPONDANCE: Kristian Wachtell, Hjertemedicinsk Klinik B2142, Hjertecenteret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: kristian@wachtell.dk

ANTAGET: 7. maj 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:417-23.
- Wachtell K, Bella JN, Liebson PR et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. *Hypertension* 2000;35:6-12.
- Schillaci G, de Simone G, Reboldi G et al. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1519-25.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.
- Palmieri V, Dahlöf B, DeQuattro V et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1625-32.
- Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol – The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-62.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- de Simone G, Devereux RB, Koren MJ et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-65.
- Poulsen SH, Andersen NH, Ivarsen PI et al. Doppler tissue imaging reveals systolic dysfunction in patients with hypertension and apparent "isolated" diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:724-31.
- Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med* 2002;162:577-81.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Redfield MM et al. Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail* 2005;7:119-25.
- Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1182-8.
- Andersen NH, Karlsen FM, Gerdes JC et al. Diastolic dysfunction after an acute myocardial infarction in patients with antecedent hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:171-7.
- Bertomeu V, Cabades A, Morillas P et al. Clinical course of acute myocardial infarction in the hypertensive patient in Eastern Spain: the PRIMVAC registry. *Heart Lung* 2006;35:20-6.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009.
- Wachtell K. Prevention of congestive heart failure in high risk patients. *Eur Heart J* 2009;30:638-9.
- Wachtell K, Devereux RB, Lyle PA et al. The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Thromb Haemostasis* 2008;2:507-13.
- Wachtell K. Atrial fibrillation, maybe it is not so lone? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:30-1.
- Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
- Okin PM, Wachtell K, Devereux RB et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242-8.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM 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.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
- Wachtell K, Hornestam B, Lehto M et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.
- Belluzzi F, Sernesi L, Preti P et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:24-9.