

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Betablokkere og kardiovaskulære sygdomme

Af Tage Lysbo Svendsen *

Det er nu 45 år siden, at den første artikel om betablokkeren pronetalol blev publiceret i The Lancet. Det var startskuddet til en ny æra, der medførte nye muligheder for medikamentel behandling af kardiovaskulære lidelser.

I de følgende år blev der udviklet talrige nye betablokkere, hvilket afspejlede det store terapeutiske potentiale, disse lægemidler besad. Nye behandlingsindikationer kom stadig til og vidnede om den store behandlingsmæssige succes, som betablokkerne blev.

Tusindvis af videnskabelige artikler er gennem årene blevet publiceret, som belyser betablokkernes farmakologi, hæmodynamik og kliniske anvendelsesområder. Man skulle derfor mene, at området var tilstrækkelig belyst, men der kommer forsat ny viden, som giver anledning til, at betablokkernes anvendelse stadig sættes under debat.

Almen farmakologi

De første betablokkere, der blev markedsført, var non-selektive, idet de blokerede såvel beta-1- som beta-2-receptorerne i det sympatiske nervesystem. Endvidere blev de ofte karakteriseret ved, om de havde egenstimulerende effekt eller membranstabiliserende effekt. Egenskaber som

siden har vist sig at være uden større klinisk relevans.

Der udvikledes betablokkere, som havde betydelig større affinitet til beta-1-receptorerne. Disse blev betegnet selektive. Dette betød, at beta-2-receptorerne, som virker dilaterende på den glatte muskulatur i kar og bronkier, bevarede sin funktion intakt. Det havde klare fordele, når patienter med astma og obstruktiv lungesygdom skulle behandles med en betablokker, og gav også lidt færre bivirkninger, specielt hvad angår kolde hænder og fødder. Senere udvikledes betablokkere, som også besad alfablokerende egenskaber (carvedilol og labetalol), og nu er der også udviklet en betablokker, som har uspecifik vasodilaterende egenskaber (nebivolol). Rationalet bag denne udvikling var at få en betablokker med færre bivirkninger. Betablokkere med alfablokerende egenskaber giver anledning til en lettere vasodilatation, medieret via blokering af de vasokonstraherende alfareceptorer, som bevirker, at de hæmodynamiske ændringer bliver modificeret. Dette betyder, at hjertets minutvolumen ikke reduceres på tilsvarende måde, som det ses efter ren betablokkade, hvor minutvolumenet nedsættes med 20-30 %. Ligeledes undgås en del af de bivirkninger, der skyldes vasospasmer eller karkontraktion, betinget af blokering af beta-2-receptorens vasodilaterende egenskaber.

Der er i dag markedsført 13 forskellige betablokerende lægemidler på det danske marked. De mest anvendte inden for det kardiovaskulære område er atenolol og metoprolol. Ved behandling af hjersteinsufficiens er der særlig god dokumentation for brug af bisoprolol, carvedilol og metoprolol, hvorfor de anvendes på denne indikation. Labetalol anvendes en del til akut blodtryksnedsættelse, da det kan gives parenteralt. Sotalol bør kun anvendes til behandling af arytmier, da det forlænger aktionspotentialet og kan forværre eksisterende arytmi eller fremkalde nye. Behandling startes derfor altid under indlæggelse.

Behandling af hypertension

Betablokkerne har en veldokumenteret antihypertensiv effekt. Der foreligger ligeledes dokumentation for, at morbiditet og mortalitet reduceres.

Til gengæld er det også vist, at betablokkerne har en række uheldige bivirkninger, som til dels er betinget af blokeringen af betareceptorerne. Forværring af symptomerne ved obstruktiv lungesygdom som følge af blokering af beta-2-receptoren i bronkierne er et klassisk eksempel, betinget af lægemidlets farmakodynamiske egenskab.

En række andre bivirkninger kan også tilskrives uhensigtsmæssige effekter, betinget af betablokkaden. Det gælder bivirkninger som træthed, depres-

* Holbæk Sygehus. Medicinsk afdeling

sion, nedsat fysisk formåen, uhensigtsmæssig påvirkning af lipidprofilen, vægtøgning og udvikling af insulinresistens eller diabetogen effekt.

Alle disse uhensigtsmæssige effekter har været kendt længe og til trods for, at de alle må siges at stride mere eller mindre mod en optimal behandling af den typiske hypertensionspatient, har man alligevel anvendt dem som en af hjørnestenene i hypertensionsbehandlingen.

Årsagen hertil skyldes flere forhold. Effekten på morbiditet og mortalitet har været betragtet som veldokumenteret. Endvidere har tidligere sammenlignende undersøgelser af betablokker/tiazid kontra ACE-hæmmer/calciumantagonist baserede behandlingsregimer ikke kunnet påvise nogen signifikant forskel i udkommet. Desuden har en af de mest brugte betablokker, atenolol, igennem længere tid været mellem de billigste antihypertensiva.

Resultaterne af LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) og ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) undersøgelserne har på ny rejst spørgsmålet, om betablokker in casu atenolol var lige så godt et antihypertensivum som angiotensin-II-receptorblokkeren losartan (LIFE), ACE-inhibitoren perindopril eller calciumantagonisten amlodipin (ASCOT).

I LIFE undersøgelsen havde de losartanbehandlede patienter signifikant færre tilfælde af apopleksi end de atenololbehandlede med en relativ risikoreduktion på 24,9 % (absolut risikoreduktion på 2%). Hvis man fokuserede på patienter, der led af diabetes, blev forskellen endnu mere markant med signifikante forskelle i såvel mortalitet som morbiditet på op mod 17-38 %.

I ASCOT studiet var der ligeledes signifikant færre kardiovaskulære tilfælde (11-24 %) i gruppen, der var behandlet med perindopril og amlodipin kontra gruppen, der var behandlet med atenolol og tiaziddiuretika.

Resultaterne af disse undersøgelser fik Lars Lindholm et al. til at foretage en metaanalyse, der fokuserede på hypertensionsstudier, der havde sammenlignet betablokker med pla-

cebo eller ingen behandling (7 studier, n=27.433), og studier, der havde sammenlignet betablokker med en anden antihypertensionsbehandling (13 studier, n=105 951).

Data blev analyseret for alle betablokker under et og for følgende subgrupper:

1. non-atenolol betablokker
2. atenolol
3. betablokker plus diuretika

kontra anden antihypertensiv behandling.

Metaanalysen viste, at den relative risiko for apopleksi var 16 % (4-30 %) højere med betablokker end for andre antihypertensiva. Den samme tendens gjorde sig gældende med hensyn til total mortalitet, men forskellen var ikke signifikant, 3 % (-1-8 %). Derimod var der ikke forskel, hvad angik AMI.

For subgruppeanalyserne var forskellen mest markant for atenolol. Her fandtes 26 % højere relativ risiko for apopleksi end for de andre antihypertensiva. For gruppen med diuretika og betablokker var forskellen kun 21 % for apopleksi. For non-atenolol-gruppen var der så få endepunkter i undersøgelserne, at resultatet af metaanalysen var inkonklusivt. I undersøgelsen af betablokker over for placebo fandtes en signifikant reduktion af apopleksier på 19 % svarende til cirka halvdelen af det, man skulle forvente fra andre undersøgelser. Forfatterernes konklusion på metaanalysen var, at betablokker giver mindre beskyttelse mod apopleksi end de andre antihypertensiva (diuretika, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister), og derfor bør betablokkerne heller ikke længere være førstevalgspræparat til ukompliceret hypertension.

Der er i forbindelse med Ascot studiet kommet et substudie, CAFE-studiet, som støtter metaanalysens konklusion og måske giver en forklaring på, hvorfor betablokkerne er ringere antihypertensiva. CAFE-studiet viste, at betablokkerne til trods for samme blodtryksreduktion i arteria brachialis som de vasodilaterende medikamenter (calciumantagonister og ACE-

hæmmere) gav mindre trykreduktion i aorta. Det vil sige, at det centrale tryk i aorta er reduceret signifikant mere med de vasodilaterende midler. Årsagen til denne forskel i det centrale tryk kan forklares ud fra de hæmodynamiske forhold. I modsætning til de vasodilaterende midler nedsætter betablokkerne ikke den totale perifere modstand, og som følge heraf reflekteres pulsbølgen med større hastighed. Dette medfører, at blodtrykket i aorta ikke falder til samme niveau som med vasodilaterende medikamenter. Undersøgelsen giver således en plausibel forklaring på meta-analysens resultater.

Meta-analysens resultater er overraskende og har da også givet anledning til megen debat. Der er således ikke enighed om, at betablokkerne ikke længere er førstevalgspræparater ved ukompliceret hypertension. Det Europæiske Hypertensions Selskab har i deres guidelines fra 2007 forsat betablokker som førstevalgspræparat, men dog med en række forbehold. De anbefaler således ikke betablokker ved metabolisk syndrom, glukoseintolerance eller til atleter og folk, som er fysisk aktive.

Dansk Hypertensionsselskab har i lighed med det britiske hypertensionsselskab meldt klart ud, at de ikke længere anbefaler betablokker som førstevalgspræparat ved ukompliceret hypertension.

Tvivlen, som er rejst om betablokkeres ringere evne til at beskytte mod apopleksi end andre antihypertensiva, sammenholdt med de hyppige og generende bivirkninger, retfærdiggør at fravælge betablokkerne som førstevalgspræparat ved ukompliceret hypertension. Hertil kommer, at der ikke længere er noget økonomisk incitament til at vælge betablokker, da ACE-hæmmere, calciumantagonister samt diuretika kan fås i samme prisniveau.

Behandling af hjerteinsufficiens

Betablokkerne har i mange år været betragtet som kontraindiceret ved hjerteinsufficiens. Det har derfor for mange læger været behæftet med utryghed at skulle starte med at give

den hjerteinsufficiente patient beta-blokker.

I dag er det for de fleste ren rutine at starte behandling med beta-blokker hos hjerteinsufficiente.

Normalt indledes behandlingen med diuretika og derefter optitrering af ACE-inhibitor. Når patienten fremtræder kardielt velkompenseret, startes der med en lille dosis betablokker. Forsigtig optitrering over 2-6 uger indtil den rekommanderede maksimale dosis er nået. Det er vigtigt at komme så tæt på den rekommanderede dosis som muligt. Dette skal ske under nøje overvågning af vægt og inkompensationstegn. Det er vigtig at orientere patienten om, at der i de første 1-2 uger kan ske en forværring af symptomerne, men herefter vil han få en almen bedring og specielt en bedring af det fysiske aktivitetsniveau. Betablokkeren forbedrer såvel det fysiske aktivitetsniveau som overlevelsen.

Til behandling af hjerteinsufficiens bør man gøre sig fortroligt med et præparat, således at dosis ved optitreringen ikke forveksles med de doser, man bruger ved hypertension eller angina pectoris. Giver man for store doser, kan patienten i værste fald gå i lungeødem.

Bisoprolol, carvedilol og metoprolol har den bedste dokumentation for effekt ved hjerteinsufficiens, betinget af systolisk dysfunktion. Ud fra pris, effekt og bivirkninger er carvedilol at foretrække.

Behandling af angina pectoris

Betablokkerne reducerer hjertefrekvens og blodtryk såvel i hvile som under arbejde, men også under psykisk stress. Produktet af hjertefrekvens og systolisk blodtryk ($HR \times BT$) er et udtryk for hjertets iltforbrug. Det kan derfor ikke overraske, at et lægemiddel, der nedsætter hjertets iltforbrug, kan anvendes til forebyggelse af angina pectoris. Betablokkere er et effektivt middel til at forbygge anstrengelsesudløst angina pectoris. Derimod er de ikke så velegnede til anvendelse ved spasmeangina, og de er kontraindiceret ved den sjældne Prinzmetals spasmeangina. Betablokkerne kan

kombineres med prolongerede nitratpræparater eller med calciumantagonister af non-dihydropyridin typen.

Profylakse efter AMI

Der er god dokumentation for, at betablokkere hos patienter, som har haft AMI, beskytter mod pludselig uventet død og reinfarkt. Der bør kun anvendes betablokkere, for hvilke effekten er dokumenteret. Metoprolol bruges oftest, men der forligger også en nyere undersøgelse for carvedilol, hvor det har været anvendt profylaktisk til patienter med AMI og nedsat venstreventrikel funktion ($EF < 40$). Profylaksen bør hos højrisko patienter (fx diabetikere) være livslang. Hos lavrisiko patienter 2-3 år.

Behandling af arytmier

Betablokkere har en god effekt overfor arytmier, som er iskæmiudløste, eller hvor en øget sympatikus tonus indgår i patofysiologien. De kan anvendes såvel ved ventrikulære som supraventrikulære arytmier.

Betablokkerne er velegnede til at bruge som frekvensmodulatorer ved atrieflimren med hurtig ventrikelfrekvens og har en bedre effekt end digoxin på hjertefrekvensen under arbejde.

Dine patienter kan læse om behandling med betablokkere på www.medicinmedfornuft.dk

Sotalol har et særlig indikationsområde ved arytmier, da medikamentet som den eneste betablokker har specifikke antiarytmiske egenskaber (cordaroneeffekt). Denne specifikke egenskab betyder, at sotalol også har proarytmisk effekt, hvorfor start på behandling skal foregå under monitoring af hjerterytmen på sygehus. Normalt i 2-3 døgn. Sotalols hovedindikationsområde er paroxysmisk atrieflimren.

Konklusion

Betablokkerne er stadig meget vigtige lægemidler inden for det kardiovaskulære område. Indikationer er klare, når det gælder angina pectoris, hjerteinsufficiens, post-AMI profylakse og arytmier. Derimod bør de ikke være førstevalgpræparat ved ukompliceret hypertension.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Tabel 1. Valg af betablokker.

Sygdom	Mulige medikamenter
Angina pectoris	Betablokkere uden egenstimulerende effekt må foretrækkes, men alle betablokkere undtagen sotalol kan i princippet anvendes.
Hypertension	Alle betablokkere undtagen sotalol kan anvendes, men bør ikke anvendes ved ukompliceret hypertension.
Arytmier	Alle betablokkere kan anvendes. Sotalol er ene om at have proarytmisk effekt.
Post-AMI-profylakse	Carvedilol, metoprolol, propranolol og timolol har dokumenteret effekt på at nedsætte morbiditet og mortalitet.
Hjerteinsufficiens	Bisoprolol, carvedilol, og metoprolol har dokumenteret effekt på at nedsætte morbiditet og mortalitet.

Compliance

Af Niels C Heebøll-Nielsen, IRF

Compliance er et udtryk for graden af overensstemmelse mellem patientens faktiske medicinindtagelse og den ordinerede behandling. (Vi bruger det engelske udtryk compliance, medens englænderne ofte taler om adherence.)

Undersøgelser har vist, at en stor del af patienterne ikke tager den ordinerede medicin på den rigtige måde og i den rigtige mængde. Kun omkring en tredjedel af patienterne følger ordinationen fuldt ud, mens to tredjedele enten kun tager en del af den ordinerede medicin eller slet ikke tager medicin.

For kroniske patienter regner man med, at compliance er omkring 50 %.

Det er de ældre patienter, der får mest medicin. De kan have svært ved at holde rede på medicinen.

Det kan der være flere årsager til:

- Patienterne husker ikke lægens forklaringer eller forstår dem ikke.
- Lægen har ikke været omhyggelig nok med at forklare sig.

- Måske har medicinen været så dyr, at det i sig selv har virket afskrækkende.
- En del patienter er modstandere af medicin og er måske bange for bivirkninger.

Mange patienter får ret meget medicin. Det kan fx være type 2-diabetikere, som ud over metformin får tolbutamid, statin, ACE-hæmmer og tiazid. Dertil er de ordineret rygestop og motion. Der er meget at holde rede på.

Hvad betyder det, at medicinen ikke tages nøjagtigt som ordineret?

Hvad betyder det, at en hyperteniker, som er i behandling med 3 eller 4 præparater, ikke overholder behandlingen præcist? Målet for behandlingen er BT < 140/90, men også en mindre nedsættelse af BT er af betydning.

Klinisk farmakolog Hanne Rolighed Christensen har foreslået, at patientens egen læge tager en snak med patienten (og de pårørende) om, hvil-

ken medicin patienten skal overholde nøje (fx Marevan), og hvilken medicin man i særlige tilfælde kan springe over. Dvs. vi går ikke efter det bedste, men efter en forbedring.

Hvad vil det betyde for compliance, hvis denne ordning indføres?

Under alle omstændigheder må egen læge forsøge at kommunikere så præcist som muligt og ofte give patienterne en skriftlig instruks om medicinen med hjem.

Det er også vigtigt, at lægen udover fordelene ved behandlingen omtaler mulige bivirkninger, som patienten så kan finde sig i eller fravælge.

Det er også værd at huske på, at non-compliance kan være et sundhedstegn.



*Rationel Farmakoterapi ønsker alle
en rigtig glædelig jul – vi ses i det nye år!*

