

Behandling af systolisk hjerteinsufficiens

Den farmakologiske behandling af kronisk hjerteinsufficiens (CHF) er ændret meget gennem de seneste ti år. Fra at være en ren symptomatisk behandling med diuretika som det væsentligste element fokuserer nye behandlingsprincipper i stigende grad på at begrænse sygdomsprogression og reducere mortalitet.

Prævalensen af CHF opgøres i Europa til 0,4-2% svarende til, at der i Danmark findes ca. 100.000 patienter med behandlingskrævende CHF. Nok så foruroligende er det imidlertid, at incidensen af hjertesvigt fortsat stiger i den vestlige verden. Omkring 10.000 patienter hospitaliseres årligt i Danmark pga. CHF (ca. 5% af de medicinske indlæggelser). Sygdommen ses overvejende i den ældre del af befolkningen, idet 6-10% af ældre over 65 år har CHF, og 80% af patienter hospitaliseret med CHF er ældre end 65 år. Prognosen er generelt dårlig, idet 50% af patienterne i en blandet CHF-population dør inden for 5 år, og hos patienter med mere alvorlig hjerteinsufficiens er 50% døde inden for 1 år.

Diagnose

Hjerteinsufficiens er ikke en distinkt sygdom, men snarere et komplekst klinisk syndrom, der kan opstå som følge af enhver hjertelidelse. CHF er relateret til progression af venstre ventrikel dysfunktion og en patologisk remodellering af venstre ventrikel. Remodellering er karakteriseret ved ændring i størrelse og form af myokardiet og fører ultimativt til arytmi, hjertepumpesvigt og død.

De klassiske symptomer og tegn på hjerteinsufficiens er åndenød, ødemer og træthedsfølelse.

For den typiske patient skyldes disse symptomer en overvejende systolisk dysfunktion med nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion ($EF = \text{ejection fraction} < 45\%$), men også patienter med bevaret systolisk funktion og i stedet kompliceret diastolisk fyldning af ventriklen, som det fx kan ses ved venstre ventrikel hypertrofi, kan opleve de samme symptomer.

Disse to typer af hjerteinsufficiens (systolisk/diastolisk) er formentlig omtrent lige hyppige, og begge har en dårlig prognose. Det



September 2002

**Behandling af systolisk
hjerteinsufficiens side 1**

Erratum side 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Figur 1. New York Heart Association (NYHA) klassifikation af patienter med hjerteinsufficiens.

Organisk hjertesygdom, ubehandlet eller behandlet klassificeret efter funktionskapacitet i 4 grupper:

Gruppe I: Uden nogen begrænsning af den fysiske aktivitet.

Gruppe II: Begrænsning ved tungt fysisk arbejde. Ingen symptomer i hvile eller ved let legemlig anstrengelse. Ved sværere fysisk aktivitet dyspnø, træthed og/eller palpitationer.

Gruppe III: Begrænsning ved let fysisk anstrengelse. Ingen symptomer i hvile.

Gruppe IV: Symptomer i hvile: Dyspnø, træthed og/eller palpitationer, som forværres ved enhver form for aktivitet.

er dog væsentligt at bemærke, at vores nuværende viden om den medicinske behandling af CHF alene kan relateres til behandling af patienter med nedsat systolisk funktion.

Ekkokardiografi er en nødvendig del af udredningsprogrammet for patienter mistænkt for hjerterinsufficiens, men diagnosen stilles på kombinationen af symptomer og objektive fund.

Graduering af hjerterinsufficiens

Der er en relativt dårlig sammenhæng mellem symptomer og årsagen/graden af venstre ventrikel dysfunktion og prognosen. Konventionelt har man karakteriseret CHF-patienter afhængigt af funktionsniveau. Behandlingen har efterfølgende været indrettet efter denne vurdering baseret på den såkaldte NYHA-klassifikation (figur 1). Imidlertid svinger de subjektive symptomer over tid, og en behandling bestemt af funktionsniveauet afspejler ikke nødvendigvis behandlingsbehovet. I de amerikanske retningslinjer for graduering af CHF har man derfor – i lighed med andre sygdomme som fx cancer –

indført en egentlig stadieinddeling, som tager hensyn til udvikling og progression af sygdommen. Denne graduering fastslår, at hjertesvigt – ligesom iskæmisk hjertesygdom – har veldefinerede risikofaktorer, strukturelle forudsætninger og varierende symptomer, samt at behandling målrettet til de bestemte stadier kan reducere morbiditet og mortalitet.

I henhold hertil er spektret af hjertesvigtpatienter inddelt i 4 stadier (figur 2 og 3).

Denne stadieinddeling betragter CHF-sygdommen som et kontinuum og inkluderer i stadium A patienter med risikofaktorer, men som endnu ikke har nogen subjektive eller objektive fund svarende til CHF. Gradueringen supplerer, men erstatter ikke NYHA-funktionsklasse, som primært relaterer sig til graden af symptomer hos patienter i stadium C eller D. Begge gradueringer baseres på en lægelig vurdering, men mens NYHA-klassen ofte ændres, evt. bedres over kortere perioder (og dermed danner grundlag for ændringer i den symptomatiske CHF-behandling), udgør stadieinddelingen en mere

objektiv vurdering af patientens placering i det samlede progredierende sygdomsforløb.

Stadium A

Flere sygdomstilstande som fx iskæmisk hjertesygdom, arteriel hypertension eller diabetes mellitus er forbundet med en øget risiko for udvikling af CHF. Behandling af disse tilstande og/eller modificering af ledsagende risikofaktorer vil reducere risikoen for sygdomsprogression til egentlig CHF. Da hovedparten af patienter med CHF udvikler hjertesvigt på baggrund af iskæmisk hjertesygdom, bør modificering af denne sygdoms risikofaktorer (fx rygning og hyperlipidæmi) have særdeles høj prioritet, ligesom der bør fokuseres på opsporing og evt. korrektion af hypertension, klapsygdomme og kongenitte hjertesygdomme.

Stadium B

Asymptomatiske patienter med tidligere AMI eller med venstre ventrikel dysfunktion af anden årsag har en betydelig risiko for at udvikle CHF. Denne risiko reduceres ved at forebygge yderligere myokardiebeskadigelse og dermed yderligere venstre ventrikel dysfunktion. Patienten med tidligere AMI med eller uden nedsat systolisk funktion (EF < 45%) og uden symptomer bør af denne årsag behandles med betablokker, formodentlig livslangt. Også ACE-hæmmere har dokumenteret effekt på post-AMI, men pga. en større behandlingsgevinst er behandlingen oftest reserveret patientgruppen med samtidig nedsat EF. Det samme gælder patienter uden AMI i anamnesen, men med nedsat EF.

Stadium B indbefatter ikke asymptomatiske patienter, som tidligere har haft subjektive symptomer på CHF. Denne patientkategori er rubriceret i stadium C.

Stadium C

Patienter i stadium C er karakteriseret ved nuværende og/eller tidligere symptomer på CHF og samti-

Figur 2. Stadieinddeling af patienter med hjertesvigt.

Stadium A:	Patienten uden symptomer på hjertesvigt og uden strukturel hjertesygdom, men med høj risiko for udvikling af CHF.
Stadium B:	Patienten uden symptomer, men med kendt strukturel hjertesygdom.
Stadium C:	Patienten med nuværende og/eller tidligere symptomer og strukturel hjertesygdom.
Stadium D:	Patienten med behandlingsrefraktær CHF, som kræver specialiseret intervention.

Figur 3. Stadier i udviklingen af hjerterinsufficiens og den relaterede anbefalede behandling.

	Stadium A	Stadium B	Stadium C	Stadium D
Strukturel hjertesygdom	-	+	+	+
Symptomer	-	-	+	+
Behandling	Hypertension Diabetes Hyperlipidæmi Modificering af risikofaktorer: • Motion • Alkoholrestriktion • Rygestop	Som stadium A • Betablokkere • Evt. ACE-hæmmere Se tekst	Som stadium A og B Standardbehandling: • Diuretika • ACE-hæmmere • Betablokkere Supplerende behandling: • Spironolakton • Evt. digoxin	Som stadium A, B og C • I.v. inotropika • Mekanisk cirkulationsstøtte • Hjertertransplantation • Hospice

dig tilstedeværende strukturel hjertesygdom. Generelle forholdsregler anbefalet for stadium A og B hjertheinsufficiens anbefales også for patienter i stadium C. De fleste patienter i denne kategori kan behandles med en kombination af tre farmaka: Et diuretikum (symptomatisk hurtigtvirkende behandling), en ACE-hæmmer og en betablokker (overvejende mhp. at forhindre sygdomsprogression). Tre andre typer af medikamenter bør almindeligvis undgås, nemlig calciumantagonister (fraset amlodipin og felodipin), antiarytmika (fraset amiodaron og digoxin) og NSAID præparater (pga. væskeretention). Patienter i stadium C bør influenzavaccineres.

Stadium D

De fleste patienter med CHF med baggrund i systolisk venstre ventrikel dysfunktion responderer på den non-farmakologiske og farmakologiske behandling anført ovenfor. En gruppe af patienter, der typisk har symptomer i hvile og ofte hospitaliseres med tilbagevendende, akut forværrede symptomer, har behov for specialiseret behandling. Sådanne behandlinger omfatter intravenøs positiv inotrop behandling, mekanisk cirkulatorisk støtte og hjertetransplantation.

De tre vigtigste præparatgrupper Diuretika

Diuretika er hjørnestenen i behandlingen af CHF-relaterede symptomer. Præparaterne anvendes primært til at reducere væskeretention og har en umiddelbar og betydelig effekt på symptomerne. Hertil kommer, at de er effektive ved næsten alle grader af hjertheinsufficiens, og at de generelt er veltolerede. Dosis af diuretika bør justeres nøje og ofte revurderes for at optimere det intravaskulære volumen og undgå bivirkninger. CHF-symptomer er tæt korreleret til væskestatus, og patienten skal oplæres i vægtskontrol og evt. selvdosering af diuretika for at undgå store vægtsvingninger. De potentielle problemer ved diuretikabehandling er

hyppigst elektrolytforstyrrelser, hypotension og nyrepåvirkning. Diuretikas virkning på overlevelsen ved CHF er ikke undersøgt og bliver det formentlig heller ikke. Det kaliumbesparende diuretikum og (måske vigtigere) aldosteronantagonisten spironolakton er dog en undtagelse. Stoffet har i lav dosis (25 mg×1) vist sig at reducere risikoen for død og hospitalisering hos moderat til svært symptomatiske patienter. Bivirkninger er hyperkaliæmi og gynækomasti, der optræder hos ca. 10% af patienterne.

Det er væsentligt at gøre sig klart, at ingen CHF-patienter er velbehandlede på et diuretikum alene. Behandlingen skal suppleres med ACE-hæmmer og betablokker for at forhindre sygdomsprogression.

ACE-hæmmere

Renin-angiotensin systemet udgør et af de centrale neurohormonale systemer, der aktiveres ved CHF, og suppression af angiotensin II ved hæmning af omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II er en vigtig del af behandlingen af CHF. I et stort antal placebokontrollerede

undersøgelser har ACE-hæmmere vist sig at have nogen symptomatisk effekt, men vigtigst at reducere risikoen for død og/eller hospitalisering hos patienter med både let, moderat og svær CHF med eller uden baggrund i iskæmisk hjertesygdom. ACE-hæmmer behandling er derfor indiceret hos alle patienter med venstre ventrikel dysfunktion, medmindre der har været alvorlige bivirkninger til behandlingen i form af angioneurotisk ødem og anurisk nyresvigt eller ved graviditet. Effekten anses for at være en klasseeffekt, og der er ikke belæg for, at den ene ACE-hæmmer er bedre end den anden.

Praktisk indledes ACE-hæmmer behandling med lave doser (figur 4) med gradvis dosisøgning.

Nyrefunktion og kaliumkoncentration bestemmes inden for 1-2 uger efter behandlingsstart og herefter afhængigt af samtidig tilstedeværende hypotension, hyponatriæmi, diabetes eller ved samtidig kaliumtilskud. De fleste patienter (85-90%) med CHF tolererer ACE-hæmmer behandlingen. Behandlingseffekten indtræder normalt inden for uger eller måneder. Bi-

Figur 4. Hyppigt anvendte farmaka til behandling af kronisk hjertesvigt.

Lægemiddel	Startdosis	Maksimal daglig dosis	Pris for maksimal daglig dosis
Loop-diuretika			
Furosemid	20-40 mg×2	Titres til tør vægt	
Bumetanid	0,5-1 mg×2	Titres til tør vægt	
ACE-hæmmer			
Benazepril	2,5-1 mg×1	10-20 mg×1	5,80-11,60 kr.
Captopril	6,25 mg×2	25-50 mg×2	1,80-2,90 kr.
Enalapril	2,5 mg×2	10-20 mg×2	1,70-2,15 kr.
Fosinopril	10 mg×1	10-40 mg×1	5,45-15,85 kr.
Lisinopril	2,5-5 mg×1	20-40 mg×1	2,50-5,00 kr.
Perindopril	2 mg×1	4 mg×1	6,70 kr.
Quinapril	5 mg×1	20-40 mg×1	6,10-12,15 kr.
Ramipril	1,25-2,5 mg×1	5-10 mg×1	4,35-8,75 kr.
Trandolapril	0,5 mg×1	2-4 mg×1	5,10-10,20 kr.
Betablokker			
Bisoprolol	1,25 mg×1	10 mg×1	1,75 kr.
Carvedilol	3,125 mg×2	25 mg×2	8,65 kr.
Metoprolol	12,5-25 mg×1	200 mg×1	4,75 kr.
Spironolakton	25 mg×1	25 mg×1	0,55 kr.
Priser per 15.8.2002. Thiazid-diuretika er ikke inkluderet, men kan anvendes til patienter med let CHF, ved samtidig hypertension eller som et tillægs-diuretikum ved manglende effekt af loop-diuretika. Betablokker optitreres efter følgende retningslinjer: 1) Metoprolol (kun depottabletter) 12,5-25 mg×1, fordobling af dosis med minimum 2 ugers interval. 2) Carvedilol 3,125 mg×2, fordobling af dosis med minimum 2 ugers interval og 3) Bisoprolol 1,25 mg×1, øges med 1,25 mg ugentligt til 5 mg, herefter med 2,5 mg hver 4. uge.			

virkningsfrekvensen synes ikke højere ved optimal versus lav dosering og man bør derfor stile mod optitrering til anbefalede doseringer (figur 4).

Vigtige bivirkninger ved ACE-hæmmer behandling

1. Hypotension er den vigtigste bivirkning ved ACE-hæmmer behandling og optræder specielt ved behandlingsstart. Det anbefales at starte med lav dosis af et præparat med lang halveringstid.
2. Nyrepåvirkning. Nyrefunktionen forbedres ofte efter reduktion af diuretikadosis, men det kan være nødvendigt at acceptere en vis grad af nyrepåvirkning for at opretholde ACE-hæmmer behandlingen.
3. Hyperkaliæmi, der specielt forekommer ved samtidigt indtagelse af kalium eller kaliumbesparende diuretika.
4. Hoste optræder hos 6-20% af patienterne. Hoste kan også være et tegn på lungestase, og kun såfremt hosten persisterer efter udelukkelse af lungestase, bør man overveje seponering.

Der er ingen vægtig dokumentation for en positiv effekt af angiotensin II antagonist ved CHF. Angiotensin II receptor antagonist er ikke »det samme som en ACE-hæmmer« og skal kun anvendes til patienter, som med sikkerhed ikke tolererer ACE-hæmmer behandling.

Betablokkere

I tillæg til diuretikum og ACE-hæmmer har nogle betablokkere vist sig dramatisk at reducere morbiditet og mortalitet hos patienter med systolisk dysfunktion og symptomer på CHF. I modsætning til ACE-

hæmmere er imidlertid kun carvedilol (Dimitone), metoprolol (Selo-Zok og substituerbare præparater) og bisoprolol (Emconcor og substituerbare præparater) registreret til behandling af CHF. Andre betablokkere har været undersøgt i placebokontrollerede studier med negative eller neutrale resultater. Som for ACE-hæmmer behandling er den væsentligste gevinst tilsyneladende en opbremsning af sygdomsprogression. Behandlingen indledes med meget små doser (figur 4) i en klinisk stabil fase af sygdommen (hjerterefrekvens > 60, BT > 100 mmHg) og optitreres afhængig af evt. bivirkninger, specielt væskeretention. Patienterne skal veje sig jævnligt, og det kan i en overgangsperiode være nødvendigt at øge den diuretiske behandling. Det er vigtigt, at patienterne samtidig gøres opmærksom på muligheden af initial forværring og alligevel motiveres til at fortsætte betablokkeroptitreringen. Ved forsigtig optitrering over måneder kan op mod 85% af patienterne optitreres til doser anvendt i klinisk kontrollerede undersøgelser.

Vigtige bivirkninger ved betablokker behandling

1. Væskeretention og forbigående forværring af symptomer.
2. Svaghedsfølelse. Generelt ophører problemet efter ugers behandling, men ved fortsatte symptomer må dosis af betablokker reduceres.
3. Bradykardi og blok. Ved symptomatiske bradykardi og blokepisodes reduceres dosis af betablokker.
4. Hypotension. Svinder ofte med tiden. Kan nødvendiggøre dosisreduktion og evt. ændringer i anden medicinering.

Øvrig medicinering

Digoxin har ikke nogen mortalitetsreducerende effekt og anvendes primært i kombination med ACE-hæmmer og betablokker ved fortsatte symptomer (og seponeres såfremt der ikke opnås symptomatisk effekt over nogle uger) samt ved atrieflimren i de formentlig få tilfælde, hvor ventrikulær aktion ikke er kontrolleret ved den iværksatte betablokkerbehandling.

Konklusion

Behandlingen af systolisk hjerteinsufficiens er multifaktoriel med fokus på risikoreduktion, behandling af symptomer samt opbremsning af sygdomsprogression. *Ingen af disse tiltag kan stå alene.* En bred neurohormonal hæmning af renin-angiotensin systemet (ACE-hæmmere), sympatikussystemet (betablokkere) og aldosteron (spironolakton) har vist sig at kunne reducere morbiditeten og forlænge livet ved CHF. Selvom diuretika fortsat udgør det væsentligste symptomatiske behandlingstilbud, skal behandling med ACE-hæmmer og betablokker institueres ved strukturel hjertesygdom og systolisk dysfunktion.

Jørn Carlsen & Søren Boesgaard
Medicinsk Afdeling B, Hjertecentret
H:S Rigshospitalet

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Institutet.

Erratum

I Rationel Farmakoterapi 7/2002 angav vi fejlagtigt i tabel 3, at flucanazol skal gives dagligt. Det skal gives ugentligt, og dermed bliver prisen for 3 måneders behandling 2.353,80 kr. og 4.707,60 kr. for 6 måneder.