

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

Nr. 1 • Januar 2010

Kronisk hjerteinsufficiens

Af Henrik Wiggers* og Hans Eiskjær*

Hjerteinsufficiens er et klinisk syndrom betinget af kardial dysfunktion. De klassiske symptomer på lidelsen er åndenød og træthed i hvile eller under anstrengelse samt tendens til væskeophobning. Denne artikel omhandler kronisk systolisk venstresidig hjerteinsufficiens hos patienter med ekkokardiografisk påvist nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (ejection fraction = EF). Behandling af hjerteinsufficiens med bevaret EF («non-systolisk» eller »isoleret diastolisk hjerteinsufficiens»), hvor ekkokardiografi viser tegn på abnorm relaxation og restriktiv fyldning af venstre ventrikel i diastole, berøres ikke. En underinddeling af hjerteinsufficiens fremgår af Tabel 1.

Symptomer i hvile eller under aktivitet samt nedsat EF (< ca. 45 %), diagnosticeret ved ekkokardiografi, er afgørende for diagnosen kronisk systolisk venstresidig hjerteinsufficiens.

Patientens symptomer kan gradueres efter New York Heart Association- (NYHA-) klassifikationen:

NYHA I Ingen symptomer
NYHA II Let begrænsning af fysisk aktivitet

* Kardiologisk afdeling B, Skejby Sygehus, Aarhus Universitetshospital

NYHA III Udtalt begrænsning af fysisk aktivitet

NYHA IV Symptomer i hvile

Epidemiologi og prognose

Det anslås, at der er 60.000 patienter med hjerteinsufficiens i Danmark samt et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjerteinsufficiens. Alder på diagnosetidspunktet er i gennemsnit 72 år, og ca. 5 % af befolkningen over 75 år lider af hjerteinsufficiens. Ætiologien kan bl.a. være iskæmisk hjertesygdom (ca. 50 %), hypertension, klapsygdom, idiopatisk dilateret kardiomyopati og arytmier. Trods store forbedringer i behandlingstilbud er dødeligheden stadig betragtelig med en 1-års mortalitet på op mod 50 % for de sværeste tilfælde. Danske data har vist en 1-års mortalitet på 20 %, efter at diagnosen er stillet. Den mediane restlevetid er på diagnosetidspunkt 4-5 år og afhænger af funktionsklasse, alder og comorbiditet.

Diagnostik

Ekkokardiografi er hjørnестenen i den diagnostiske udredning af patienter, som er mistænkt for at lide af hjerteinsufficiens. Undersøgelsen kan afdække abnormiteter i funktionen af højre og venstre ventrikel, hjerteklaplidelser,

hjertermuskelsygdomme, perikardiellidelser samt abnorme trykforhold. Hos patienter med mulig hjerteinsufficiens er ekkokardiografi således af differentialdiagnostiske årsager en uomgængelig undersøgelse. Ekg, thoraxrøntgen, rutineblodprøver inklusive TSH bør også indgå i vurderingen af patienten med mistænkt hjerteinsufficiens. De nye hjertepakkeforløb skal sikre, at den maksimale ventetid fra henvisning pga. mistanke om hjerteinsufficiens til ekkokardiografi er 7 hverdage.

Det natriuretiske peptid, *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), frigives fra myokardiet til blodet som respons på øget vægspænding i hjertermusklen. Ved systolisk hjerteinsufficiens ses forhøjede cirkulerende niveauer af BNP og dets nedbrydningsprodukt NT-proBNP. Den endelige placering af måling af BNP eller NT-proBNP i primærsektoren er endnu ikke afklaret, men fund af normalt niveau taler kraftigt imod diagnosen hjerteinsufficiens. Normalværdierne for BNP og NT-proBNP stiger med alderen, men der er endnu ikke konsensus om, hvorvidt der skal anvendes aldersafhængige diskriminatoriske værdier.

Dansk Cardiologisk Selskab anbefaler ekkokardiografi som den primære undersøgelse. Hvis ekkokardiografi ikke er let tilgængelig, kan må-

Tabel 1. Inddeling af hjerteinsufficiens.

Kronisk hjerteinsufficiens*	Kronisk tilstand	Stabil tilstand, evt. med episoder med akut hjerteinsufficiens. Over tid gradvis forværring.
Akut hjerteinsufficiens	Akut opståede symptomer på hjerteinsufficiens	Potentielt livstruende tilstand, der kræver akut indlæggelse.
Systolisk hjerteinsufficiens*	Nedsat EF (<45 %) og symptomer	Veldokumenterede behandlingstilbud
Hjerteinsufficiens med bevaret EF	Bevaret EF (>50 %), tegn på diastolisk dysfunktion og symptomer	Optimal behandling uafklaret
Venstresidig hjerteinsufficiens*	Nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel	Mange randomiserede undersøgelser
Højresidig hjerteinsufficiens	Nedsat systolisk funktion af højre ventrikel	Få randomiserede undersøgelser af isoleret højresidig hjerteinsufficiens

*emnet for denne artikel

ling af BNP/NT-proBNP sammen med ekg og røntgen af thorax anvendes til at vurdere sandsynligheden for hjerteinsufficiens som årsag til patientens symptomer.

Når diagnosen hjerteinsufficiens er stillet, bør ætiologien til lidelsen udredes. Det vil ofte være relevant at henvise patienten til koronararteriografi eller hjerte-CT.

Farmakologisk behandling af kronisk systolisk hjerteinsufficiens *ACE-hæmmere*

Der er solid dokumentation for, at behandling med ACE-hæmmere ved hjerteinsufficiens bedrer overlevelsen og nedsætter risikoen for indlæggelse på grund af hjerteinsufficiens.

ACE-hæmmerbehandling er indiceret hos alle patienter med venstre ventrikel dysfunktion, medmindre der har været alvorlige bivirkninger til behandlingen. Effekten anses for at være en klasse-effekt, men dokumentationen er ikke lige god for alle præparaterne (Tabel 2). Kontraindikationer for behandlingen er: hyperkaliæmi (S-K >5,0 mmol/l), svær nyreinsufficiens (S-kreatinin >220-250 µmol/l), tidligere angioneurotisk ødem i forbindelse med ACE-hæmmer- eller angiotensin II-receptorantagonistbehandling, svær aortastenose, nyrearteriestenose og graviditet. Lavt blodtryk er ikke en ge-

nerel kontraindikation mod behandling, men betyder, at behandlingen skal påbegyndes med forsigtighed. Behandlingen kan bevirke en stigning i S-kreatinin på 20-30 %, som ikke bør medføre seponering. Effekten er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Der indledes med en lav dosis ACE-hæmmer og optitres herefter under kontrol af S-kreatinin, S-K og blodtryk. Det er vigtigt at nå de anvendte maldoser, som har dokumenteret effekt på overlevelsen. Irritationshoste optræder hos 5-10 % af patienterne, og kan lede til skift til angiotensin II-receptorantagonist.

Angiotensin II-receptorantagonister

Hvor ACE-hæmmere udøver effekt ved hjertesvigt ved at mindske omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II, virker den nyere stofgruppe, angiotensin II-receptorantagonister, via en blokering af angiotensin II-receptoren. Der er ingen evidens for, at angiotensin II-receptorantagonister skulle være bedre end ACE-hæmmere i behandlingen af hjerteinsufficiens. Det anbefales at forsøge behandling med ACE-hæmmere og kun skifte til angiotensin II-receptorantagonist, hvis der opstår generende irritationshoste. Kombinationsbehandling med ACE-hæmmer og angiotensin II-receptorantagonist anbefales ikke generelt.

Betablokkere

Betablokkere mindsker de skadelige effekter af den sympatikusaktivering, der optræder ved hjerteinsufficiens. Der er god evidens for, at betablokkerbehandling bedrer overlevelsen og mindsker antallet af hospitaliseringer, og behandlingen bør derfor institueres, hvis der ikke er kontraindikationer. I modsætning til ACE-hæmmere er der ikke tale om en klasseeffekt, idet der kun er påvist mortalitetsreduktion ved behandling med carvedilol, metoprolol og bisoprolol (Tabel 2). Den gavnlige effekt er påvist i studier, hvor patienterne allerede var i behandling med ACE-hæmmer. Behandlingen kan også gives ved svær hjerteinsufficiens, NYHA-klasse III-IV, hvis patienten er velkompenseret. Kontraindikationer mod behandlingen er 2. eller 3. grads AV-blok (hos patienter uden pacemaker), sinusbradykardi < 50/min, inkompensation, pågående inotropibehandling og svær astma. Kronisk obstruktiv lungesygdom er ikke en kontraindikation mod behandlingen. Hos den stabile patient fordobles dosis typisk hver 2.-4. uge. Det kan være nødvendigt at øge diuretikadosis, idet der i starten kan være tendens til væskeretention. Det er vigtigt at tilstræbe, at maldosis nås. Andre mulige bivirkninger er træthed, depression, mareridt, kolde ekstremiteter.

ter, svimmelhed, lav puls og nedsat libido. Man kan i disse tilfælde forsøge at reducere dosis eller trappe ud af behandlingen. Der er dog god grund til at prioritere betablokkerbehandlingen højt, da den er livsforlængende. I tilfælde af AV-blok grad 2-3 bør behandlingen reduceres, eventuelt seponeres.

Spironolakton og eplerenon

Behandling med en aldosteronreceptorantagonist modvirker de skadelige effekter af den sekundære hyperaldosteronisme, som ses ved hjerteinsufficiens. Aldosteron øger resorptionen af natrium og dermed væske, øger udskillelsen af kalium og bidrager til arytmiprovokerende hypokaliæmi samt påvirker myokardiet i form af øget fibrosedannelse og hypertrofi. Spironolakton er en ikke-selektiv hæmmer af aldosteronreceptoren. Hos patienter med sværere symptomer på hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III-IV og EF <35 %) har en undersøgelse vist, at behandling med spironolakton oven i ACE-hæmmerbehandling reducerer mortalitet og hospitalisering. I studiet indgik patienter med S-kreatinin op til 220 µmol/l og K 5,0 mmol/l, men i daglig klinik er grænsen for at udvise tilbageholdenhed med spironolakton ofte lavere. Det skyldes, at opgørelser har vist, at ukritisk brug og manglende kontrol medfører øget risiko for svær hyperkaliæmi, nyreinsufficiens og øget mortalitet. Spironolaktondosis er 25 mg dagligt ofte samtidig med reduktion af pågående furosemidbehandling og reduktion/seponering af kaliumtilskud. S-kalium og S-kreatinin bør kontrolleres efter 1 og 2 uger, hver måned i 3 måneder og herefter hver 3. måned. Præparatet hæmmer androgenreceptorerne og har progesteronlignende virkninger, hvilket er baggrunden for, at nogle patienter oplever generende gynækomasti. Det vil da være hensigtsmæssigt at skifte behandling til den selektive aldosteronreceptorantagonist eplerenon 25 mg×1. Behandling med eplerenon har i et enkelt studie vist mortalitetsreduktion. Patienterne i dette

Tabel 2. Præparater til behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

Præparat	Startdosis	Måldosis
<i>ACE-hæmmere</i>		
Captopril	6,25 mg×3	50 mg×3
Enalapril	2,5 mg×2	10 mg×2
Lisinopril	2,5 mg×1	30 mg×1
Ramipril	2,5 mg×2	5 mg×2
Trandolapril	0,5 mg×1	4 mg×1
Benazepril*	2,5 mg×1	20 mg×1
Fosinopril*	10 mg×1	40 mg×1
Perindopril*	2 mg×1	4 (8) mg×1
Quinapril*	5 mg×1	40 mg×1
<i>Angiotensin II-receptorantagonister</i>		
Candesartan	4 mg×1	32 mg×1
Losartan	12,5 mg×1	50 (100) mg×1
Valsartan	20 mg×2	160 mg×2
Eprosartan*	600 mg×1	400-800 mg×1
Irbesartan*	150 mg×1	150-300 mg×1
Olmesartan*	10 mg×1	20-40 mg×1
Telmisartan*	40 mg×1	40-80 mg×1
<i>Betablokkere</i>		
Carvedilol	3,125 mg×2	25 mg×2
Metoprololsuccinat CR/XL	12,5 mg×1	200 mg×1
Bisoprolol	1,25 mg×1	10 mg×1
<i>Aldosteronantagonister</i>		
Spironolakton	25 mg×1	Evt. 50 mg×1
Eplerenon	25 mg×1	Evt. 50 mg×1
<i>Loop-diuretika og thiazider*</i>		
Bendroflumetiazid	2,5-5 mg×1	Klinisk vurdering
Furosemid	40 mg×1	Klinisk vurdering
Bumetanid	1 mg×1	Klinisk vurdering
Digoxin*	62,5-250 µg×1	Klinisk vurdering

*Manglende dokumentation for mortalitetsreduktion ved kronisk hjerteinsufficiens.

studie var patienter med akut myokardieinfarkt og nedsat EF med tegn på hjerteinsufficiens eller diabetes.

Diuretika

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, som dokumenterer øget overlevelse ved vanddrivende behandling ved hjerteinsufficiens, men det er en klinisk erfaring, at patienterne oplever markant gavnlige effekt af diuretika. Behandlingen mindsker trykket i lungekredsløb og centrale vener og lindrer dermed patientens gener som følge af venstre- og højresidig inkom-

pensation. Diuretika doseres ud fra det kliniske billede ofte suppleret med kaliumtilskud. Dosis kan reduceres/behandlingen seponeres, når patienten er klinisk velkompenseret. Overdosering kan medføre hypotension og hypokaliæmi, ved samtidig behandling med spironolacton nedsat nyrefunktion og hyperkaliæmi. Nyrefunktion og elektrolytter bør kontrolleres regelmæssigt. Patienterne kan med fordel informeres om det hensigtsmæssige i at veje sig med jævne mellemrum og foretage mindre justeringer i diuretikadosis afhængigt af vægten. Hyppigst

anvendes loopdiuretikum i form af furosemid. Bumetanid kan anvendes ved højresidig inkomensation, idet den gastrointestinale absorption er bedre end for furosemid. Thiazid kan anvendes, hvis nyrefunktionen ikke er svært nedsat, evt. som supplement til loopdiuretikum, hvis der er behov for større diureser. Ved refraktær væske-retention kan anvendes metolazon, som er et potent thiazidlignende diuretikum (specialistopgave, kræver særlig tilladelse til brug).

Digoxin

Digoxin har ingen mortalitetsreducerende effekt ved hjerteinsufficiens og anvendes primært i kombination med ACE-hæmmer, betablokker og spironolakton ved fortsatte symptomer. Der anbefales lavdosis-behandling med doser på typisk 125 µg × 1. Hypokaliæmi skal korrigeres før start, og behandlingen seponeres, såfremt der ikke opnås symptomatisk effekt i løbet af nogle uger. Ved atrieflimren kan digoxin anvendes, hvis ventrikelaktionen ikke er tilstrækkeligt reduceret på betablokkerbehandling.

n-3 polyumættede fedtsyrer

Behandling med n-3 polyumættede fedtsyrer har i et studie vist en grænse-signifikant effekt på mortaliteten hos patienter med hjerteinsufficiens. Da gevinsten var beskednen, er der

ikke belæg for en stærk rekommandation af behandlingen.

Anden medicinsk behandling

Hydralazin er en arteriel vasodilator, som i nogle hjertesvigtstudier i kombination med isosorbiddinitrat har vist en mortalitetsreducerende effekt, der dog er mindre end for ACE-hæmmerens vedkommende. Behandlingen kan anvendes hos udvalgte patienter, der ikke tolererer ACE-hæmmer. Antitrombotisk behandling med acetylsalicylsyre er indiceret ved samtidig iskæmisk hjertesygdom. Nye studier har ikke kunnet dokumentere mortalitetsreducerende effekt af kolesterolsænkende behandling hos ældre patienter med hjerteinsufficiens på baggrund af iskæmisk hjertesygdom. Det diskuteres stadig om dette fund også gælder yngre patienter. NSAID-behandling bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens på grund af risikoen for forværring af hjerteinsufficiens og nyrefunktion.

Hjertesvigtssklinikker

Det har i praksis vist sig, at patienter med hjerteinsufficiens i utilstrækkelig grad når de anbefalede måldoser for hjertesvigtssklinik, hvis optitrering ikke foretages i kardiologisk regi på et hospital. Dette forløb er mange steder placeret i en ambulant »Hjertesvigtssklinik«.

Anden behandling

Behandling med implanterbar cardioverter defibrillator (ICD-enheder) og Cardiac Resynchronisation Treatment (CRT-pacemakere) er veldokumenteret mortalitetsreducerende behandling hos patienter med hjerteinsufficiens. Emnet ligger uden for denne artikels rammer.

Revaskularisering bør overvejes hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. Hos yngre (< ca. 65 år) er hjertetransplantation er mulighed ved svære, invaliderende symptomer trods optimal behandling.

Alle hjertesvigtspatienter, som er i kontakt med hospitalet og har et lægefagligt vurderet behov for genoptræning, har ret til en genoptræningsplan og derefter tilbud om fysisk træning. Et randomiseret studie har ikke kunnet dokumentere effekt af fysisk træning på mortaliteten ved kronisk hjerteinsufficiens, men yderligere undersøgelser afventes.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Erratum til Rationel Farmakoterapi nr. 12 2009

I det forrige månedsblad havde vi lovet Norpharma at offentliggøre den fulde korrespondance mellem IRF og Norpharma på www.irf.dk under månedsblad nr. 12 2009. Desværre nåede henvisningen hertil – samt følgende sætning – ikke med i den trykte udgave: »Selvom der på baggrund af epidemiologiske data ikke er set en øget kardiovaskulær risiko af etodolac, er der ikke evidens i form af randomiserede studier, som afkræfter hypotesen om, at risikoen hænger sammen med COX-2-selektiviteten«. Ingen af delene ændrer dog IRF's konklusion om, at ibuprofen er et mere sikkert valg end etodolac ved en samlet vurdering af gastrointestinal og kardiovaskulær sikkerhed – og langt billigere (kr. 1,02-1,44 mod kr. 6,46-9,82).

Tabel 3. NYHA-klasse og medicinsk behandling.

Symptomer	Medicinsk behandling
NYHA I	ACE-hæmmer*, betablokker, evt. diuretikum
NYHA II	ACE-hæmmer*, betablokker, evt. diuretikum
NYHA III	ACE-hæmmer*, betablokker, spironolakton, diuretikum, evt. digoxin
NYHA IV	ACE-hæmmer*, betablokker, spironolakton, diuretikum, evt. digoxin

*Angiotensinreceptor-antagonist ved ACE-hæmmerintolerance