

Bruk av β -blokkere ved hjertesvikt

Sammendrag

β -blokkere har vært brukt hyppig ved tilstander som angina pectoris, hypertensjon og gjennomgått hjerteinfarkt. Pga. negativt inotrope egenskaper og frykt for bradykardi har imidlertid bruken ved hjertesvikt vært omdiskutert. Det er nå gjennomført flere store randomiserte studier som slår fast at β -blokkere også bør være førstehåndspreparat ved hjertesvikt. I denne artikkelen gjennomgås hovedresultatene av disse studiene.

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Lars Gullestad

lars.gullestad@broadpark.no
Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
1306 Bærum postterminal

John Kjekshus

Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Hjertesvikt er et stort medisinsk problem, med prevalens på 1–3 %, høy mortalitet og morbiditet og redusert livskvalitet. Det foreligger ingen egne studier over forekomst av hjertesvikt i Norge, men man regner med at 80 000–100 000, eller omtrent 2 % av befolkningen, til enhver tid lider av hjertesvikt. Hjertesvikt er vanligere i høyere aldersklasser, ca. 6 % av dem som er over 64 år og 10 % av dem over 74 år har hjertesvikt.

Fra tidligere har man hatt indikasjon på at β -blokkere kunne være gunstig også ved hjertesvikt, men endelig bevis har man nå fått gjennom flere store randomiserte, placebokontrollerte studier. Fem store studier er blitt publisert de siste fem årene (tab 1) (1–5).

Kliniske effekter av β -blokkade ved hjertesvikt

Følgende kliniske effekter kan forventes med β -blokkere ved hjertesvikt (tab 2, 3):

Alle studiene, unntatt BEST-studien, viste en signifikant effekt på dødelighet fra 34 % til 65 %. En større reduksjon av dødelighet i US

Carvedilol-studien kan bero på en tilfeldighet, idet det var relativt få dødsfall totalt. En direkte sammenlikning mellom de to β -blokkerne carvedilol og metoprolol gjøres i COMET-studien der man vil få svar på om carvedilol som er en kombinert β - α -blokker med spesielle tilleggsegenskaper har fortrinn fremfor den selektive β_1 -blokkeren metoprolol. Studien med β -blokkeren bucindolol (BEST) viste en ikke-signifikant effekt på dødelighet med 10 % (6). Senere observasjoner har demonstrert at medikamentet har en viss egenstimulerende effekt som resulterer i en lavere grad av hjertefrekvensreduksjon, slik at effekten man kunne forvente ville være liten.

De fleste studiene viser en betydelig gevinst mht. hospitalisering. I en metaanalyse over effekten av β -blokkere ved hjertesvikt (7) var risikoen for hospitalisering pga. hjertesvikt redusert med 41 %. Tilsvarende reduksjon er også blitt observert i store randomiserte studier. I tabell 2 angis totalt antall hospitaliseringer, som ble redusert fra 8 % til 27 %, noe som i stor grad har sammenheng med reduksjon av innleggelser for hjertesvikt. I dette ligger også den største økonomiske gevinsten ved bruk av β -blokkere, og bruk av disse medikamentene medfører en totalbesparelse for samfunnet.

Tidlig erfaring viste at β -blokkere bedret funksjonell status ved hjertesvikt, og dette er bekreftet i de store randomiserte undersøkelsene.

Spesifikke spørreskjemaer for vurdering av livskvalitet har vært undersøkt i enkelte studier. I MDC-studien fant man at metoprolol bedret livskvaliteten sammenliknet med placebo. Senere studier med carvedilol, senest MERIT-HF-studien, har vist det samme, men effekten er avhengig av hvilket måleinstrument man bruker.

Studier har vist divergerende resultater med hensyn til arbeidskapasitet, men generelt har man observert en økning av maksimal arbeidskapasitet ved bruk av metoprolol, mens det ikke synes å være noen endring ved carvedilol. Forskjellen skyldes sannsynligvis forskjell i selektivitet.

Langtidsbehandling med β -blokkere øker venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon med 5–9 %. Dette er langt høyere enn det som sees med ACE-hemmere (ca. 2 % økning) eller med digitalis (ca. 4 % økning). Ved oppstart av betablokkerbehandling kan man imidlertid forbigående se en viss reduksjon av ejejsjonsfraksjonen, noe som understreker betydningen av å starte med lav dose.

Hovedbudskap

- Betablokkere er førstehåndspreparat ved hjertesvikt sammen med ACE-hemmere og diuretika
- Medikamentene bør gis uansett årsak til svikt, alder, kjønn og funksjonsgruppe
- Doseringen bør starte lavt, med trinnvis opptrapping til høyest mulig tolerabel dose

β -blokkere er generelt godt tolerert ved hjertesvikt, og antallet som slutter med studiemedikasjon er generelt lavere hos dem som bruker β -blokkere enn ved placebo. I COPERNICUS-studien var det færre bivirkninger ved carvedilol sammenliknet med placebo. Totalt trakk 18,5 % seg i placebo-gruppen, mens 14,8 % trakk seg i carvedilol-gruppen. Spesielt er det grunn til å legge merke til at færre trekker seg pga. forverret hjertesvikt (25 % i MERIT-HF-studien).

Utvelgelse av pasienter for β -blokkerbehandling

β -blokkere har effekt ved hjertesvikt uavhengig av årsak (koronarsykdom eller kardiomyopati), kjønn, alder, funksjonsgruppe og hjertefrekvens. Pasienter med symptomatisk hjertesvikt med tegn på dysfunksjon av venstre ventrikel bør derfor behandles med β -blokkere i tillegg til ACE-hemmere og diuretika. Bruken av β -blokkere ved hjertesvikt har derfor økt jevnt de siste årene, og i de siste store randomiserte studier som ENABLE, RENEWAL og OPTIMAL har bruken vært på ca. 50 %.

I henhold til β -blokkernes negative inotrope effekt har man advart mot bruk hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. COPERNICUS-studien og senere subanalyser fra MERIT-HF- og CIBIS II-studiene har vist at pasienter i NYHA klasse III og IV kan ha betydelig nytte av slik medikasjon. Man bør derfor tilstrebe bruken uansett funksjonsklasse. Oppstart av β -blokkere ved svært lavt blodtrykk og dekompenst svikt bør skje i sykehus. Hos slike pasienter bør dosen av diuretika og ACE-hemmere justeres før behandlingsstart.

Spesifikke studier hos eldre > 80 år er ikke gjennomført. Men subanalyser fra de

Tabell 1 Karakteristiske trekk ved de fem store randomiserte, placebokontrollerte β -blokkerstudiene ved hjertesvikt

Studie	β -blokker	Antall	Oppfølging (md.)	Inklusjonskriterier
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL	3 991	12,0	EF ² < 40 %, NYHA ³ II-IV
CIBIS-II	Bisoprolol	2 647	15,6	EF < 35 %, NYHA III-IV
US Carvedilol	Karvedilol	1 094 ¹	6,0	EF < 35 %, NYHA II-IV
COPERNICUS	Karvedilol	2 289	10,4	EF < 25 %, NYHA III-IV
BEST	Bucindolol	2 708	24,0	EF < 35 %, NYHA III-IV

¹ 398 i placebogruppen, 696 i karvedilolgruppen

² Ejeksjonsfraksjon

³ New York Heart Association

Tabell 2 Total dødelighet og totalt antall hospitaliseringer i fem store β -blokkerstudier ved hjertesvikt

Studie	Dødelighet				Reduksjon av relativ risiko (%)	Hospitalisering				
	Placebo		β -blokker			Placebo		β -blokker		Reduksjon av relativ risiko (%)
	Antall	(%)	Antall	(%)		Antall	(%)	Antall	(%)	
MERIT-HF	211	(11,0)	145	(7,2)	34	668	(33,3)	581	(29,1)	18
CIBIS-II	228	(17,3)	156	(11,8)	34	513	(39)	440	(33)	20
US Carvedilol	31	(7,8)	22	(3,2)	65	78	(19,6)	98	(14,1)	27
COPERNICUS	190	(16,7)	130	(11,2)	35	317	(30)	295	(25,5)	1
BEST	449	(33)	411	(30)	10	875	(65)	829	(61)	8

¹ Risikoreduksjon for antall hospitaliseringer ikke oppgitt separat, men for det kombinerte endepunkt død og hospitaliseringer er risikoreduksjonen 24 %

Tabell 3 Anbefalt doseringsskjema for metoprolol CR/XL og karvedilol

	Metoprolol CR/XL (Selo-ZOK)	Karvedilol (Kredex)
Startdose	12,5/25 ¹ mg x 1	3,125 mg x 2
Opptapping	Dobling hver annen uke	Dobling hver annen uke
Siktemål	200 mg x 1	50–100 mg x 2

¹ Hos pasienter i NYHA klasse III-IV anbefales å starte med 12,5 mg. Lav dosering er særlig viktig ved avansert hjertesvikt

studier som er gjennomført, tyder på at effekten av β -blokkere er uavhengig av alder. Selv om faren for bivirkninger muligens er større hos slike pasienter, bør man samtidig huske på at dette er en gruppe med potensielt stor gevinst av β -blokkere. Som utgangspunkt bør man derfor prøve β -blokkere hos eldre selv om dosen som oppnås er lavere.

Det foreligger ingen spesifikke studier over β -blokkere hos kvinner, men subanalyser i de store studiene tyder på at effekten av β -blokkere er uavhengig av kjønn. Anbefalingen er derfor at kvinner og menn får lik behandling.

Dosering

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt må man begynne forsiktig, fordi man kan få en forbigående reduksjon av minuttvolum, og så trappe dosen gradvis opp (tab 3). Det foreligger en dose-respons-effekt, slik at man bør titrere opp inntil maksimaldose, ev. inntil pasienten ikke tåler høyere dose. Om man først har prøvd å komme opp i dose, dvs. har nådd en maksimaldose for den enkelte pasient, vil pasientene ha like stor effekt av β -blokkade som dem som når

en høyere maksimaldose. Enkelte pasienter kan føle seg verre straks etter opptart og klinisk bedring sees ofte først etter 8–12 ukers behandling.

Betablokkere tåles generelt bra ved gradvis opptapping av dosen, men omtrent 5 % tåler ikke oppstartsdose og må slutte. Hos pasienter som etter behandlingsstart med β -blokkere blir verre, kan dosen av ACE-hemmere eller diuretikum økes hvis det er tegn på væskeoverskudd (ødemer, lungestuvning). Blodtrykket påvirkes sjelden ved β -blokkere, og man ser til og med en økning sammenliknet med placebo, da minuttvolumet øker mer under β -blokkerbehandling. Dersom hypotensjon opptrer, er dette oftest tegn på væskeunderskudd, og diuretikadosen eller ACE-hemmerdosen bør forbigående reduseres.

Valg av β -blokker

Grunnlaget for anbefaling av β -blokkere ved hjertesvikt er fremkommet gjennom store randomiserte kliniske studier. BEST-studien viser at man bør velge en β -blokker som har en dokumentert effekt, dvs. metoprolol CR/XL, bisoprolol eller karvedilol.

Avsluttende kommentar

β -blokkere er gunstig ved hjertesvikt, og ansees nå som førstehndspreparater ved tilstanden. Alle pasienter med symptomatisk mild til moderat hjertesvikt med venstre ventrikkel-dysfunksjon bør behandles med ACE-hemmere og β -blokkere, og diuretikum gis som symptomatisk behandling. Pasienter som fra før er under fast behandling med ACE-hemmere og/eller diuretikum bør i tillegg behandles med β -blokkere.

Ved klinisk mistanke om hjertesvikt bør allmennpraktikere rekvirere EKG, røntgen thorax, samt biokjemiske prøver inkludert hemoglobin, thyreoidaprøver, elektrolytter og nøyrefunksjonsparametere. Atrial natriuretisk peptid (ANP) eller type B natriuretisk peptid (BNP) kan også være et godt verktøy i screeningen. Har man på dette grunnlag fortsatt mistanke om hjertesvikt, bør pasienten henvises til sykehuspolikliniker for ekkokardiografi eller annen objektiv verifisering av diagnosen. Skulle det være lang ventetid på slike undersøkelser, bør ikke-farmakologisk så vel som farmakologisk behandling (inkludert ACE-hemmere og β -blokkere) startes i mellomtiden.

Pasienter med ustabil hjertefunksjon og pasienter i funksjonsklasse IV bør legges inn i sykehus ved behandlingsstart. Generelt sett er medikamentgruppen godt tolerert, og faren for forverring eller utvikling av klinisk hjertesvikt er liten og lavere enn det som observeres med placebo dersom man starter forsiktig og bruker god tid til å trappe opp dosen. Pasienter med hjertesvikt må følges regelmessig.

Interessekonflikt

Lars Gullestad ledet den norske delen av MERIT-studien og fikk honorar for dette. John Kjekshus har fått honorar for forelesninger og forskningsmidler fra MSD, AstroZeneca, Pharmacia og Roche.

Litteratur

1. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
2. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi PJ et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
5. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659–67.
6. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the β -blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659–67.
7. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel J-P. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–8.