



# Farmakologisk behandling af hjerteinsufficiens

Tid til nye supplerende behandlingsprincipper

PRAKTISK

LÆGEMIDDELINFORMATION

16. ÅRG. · NR. 9 · 1999

udsendt oktober 1999

Udgivet af  
Praktiserende Lægers Organisation  
og  
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:  
Uwe Jansen  
Egon Juul-Andersen  
Annette Bonne  
Frank Ingemann Jensen  
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:  
Jens Peter Kampmann  
(ansvarshavende)  
Hanne R. Christensen  
Preben Holme Jørgensen  
Sten Nørby Rasmussen  
Jesper Schramm  
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:  
Lægeforeningens DADLNET-afdeling  
Esplanaden 8 D  
1263 København K  
tlf. 35 44 81 55

Løssalg:  
Lægeforeningens forlag  
Postboks 93  
1003 København K  
Løssalg kr. 25,00  
mod fremsendelse af check

Abonnement:  
Den Almindelige Danske  
Lægeforening  
Registreringsafdelingen  
Postboks 93  
1003 København K  
Abonnement for 1999 kr. 235,00

Sats og lay-out:  
Lægeforeningens forlag

Tryk:  
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

En væsentlig årsag til den stigende interesse for dels en nærmere kortlægning af epidemiologien omkring hjertesvigt dels en bedret behandling er, at der er konstateret en bekymrende stigning i antallet af patienter med hjertesvigt gennem de senere år. På grund af noget varierende diagnostiske kriterier anvendt i forskellige epidemiologiske undersøgelser angives lidt forskellig incidens og prævalens, men det synes rimeligt at antage, at prævalensen er mindst 1-2% i befolkningen. Yderligere er forekomsten lav før 50 års alderen med en betydelig stigende prævalens hos ældre over 70 år.

Hjerteinsufficiens er en tilstand med en ganske høj mortalitet, nemlig omkring 40% på 6 måneder i de sværeste tilfælde, 10-20% om året i moderate tilfælde og i såkaldt blandede populationer omkring 50% mortalitet på fem år. Hertil skal lægges, at det er en tilstand præget af hyppige og lange genindlæggelser, således må man regne med, at 30-40% af patienter over 65 år er genindlagt i løbet af et år, og at 15-20% allerede genindlægges inden for 30 dage efter udskrivelsen. Non-compliance i behandlingsmæssig sammenhæng er et meget almindeligt problem, formentlig delvist betinget af, at tilstanden hyppigst optræder hos ældre. Endelig har en række undersøgelser dokumenteret, at hjerteinsufficiens er en tilstand, som medfører en dårlig livskvalitet for patienterne. Samlet kan det således næppe overraske, at såvel de menneskelige som økonomiske konsekvenser er betydelige, og flere undersøgelser har da også vist, at hjerteinsufficiens er en meget omkostningstung tilstand, svarende til 1-3% af de totale sundhedsudgifter i de fleste vestlige lande.

## Definition

Afhængig af bl.a. formålet med den enkelte undersøgelse er hjerteinsufficiens

ofte defineret lidt forskelligt, og i fx lærebøger anvendes ofte definitioner, som er vanskelige at omsætte i praksis. European Society of Cardiology har offentliggjort en mere pragmatisk klinisk definition på hjerteinsufficiens i en relativt nylig rapport. Ifølge denne definition hviler diagnosen hjerteinsufficiens i en simplificeret udgave på tilstedeværelsen af symptomer karakteristisk for hjerteinsufficiens og objektive tegn på hjertedysfunktion i hvile. I tilfælde af fortsat usikkerhed, da et klart klinisk respons på igangsat behandling. Objektive tegn på hjertedysfunktion kan fx være kardiomegali på røntgen af thorax eller bedre patologiske fund ved ekkokardiografi.

I kliniske sammenhæng er det væsentligt at gøre sig klart, om hjerteinsufficiens skal klassificeres som akut eller kronisk, venstresidig eller højresidig, systolisk eller diastolisk og endelig, om tilstanden er præget af lavt eller højt minutvolumen. Disse overvejelser er primært vigtige af tre årsager, nemlig dels som led i diagnostisk udredning, dels som led i behandlingsovervejelser og endelig med henblik på, om tilstanden kræver akut indlæggelse eller kan afklares ambulantly.

Den hyppigst forekommende type af hjerteinsufficiens er såkaldt kronisk systolisk venstresidig med lavt minutvolumen. Denne type af hjerteinsufficiens udgør en noget vekslende del af patientpopulationen afhængig af, om man taler om indlagte, hospitalsambulante eller patienter i almen praksis, men ingen af stederne synes den at udgøre under halvdelen af den hjerteinsufficiente patientpopulation. Grundet den ændrede alderssammensætning i befolkningen må man forvente, at også kronisk diastolisk hjerteinsufficiens bliver mere almindelig.

Gennem de senere år er der gjort betydelige fremskridt i den farmakologiske behandling af kronisk venstresidig systolisk

### Start- og maksimaldosis af betablokkere ved hjerteinsufficiens.

Præparat	Startdosis	Måldosis	Pris
Bisoprolol . . . . .	1,25 mg×1	10 mg×1	
Emconcor . . . . .			1,35 kr.
Emconcor Cimilar . . . . .			1,30 kr.
Emconcor Orifarm . . . . .			1,30 kr.
Emconcor Paranova . . . . .			1,30 kr.
Emconcor PharmaCoDane . . . . .			1,30 kr.
Monocor . . . . .			1,30 kr.
Carvedilol . . . . .	3,125-mg×1	25-50 mg×2	
Dimitone . . . . .			4,45 kr.
Metoprolol . . . . .	1,25-25 mg×1	200 mg×1	
Dura-Zok . . . . .			1,25 kr.
Metozoc . . . . .			1,25 kr.
Selo-Zok . . . . .			2,15 kr.
Selo-Zok Cimilar . . . . .			1,70 kr.
Selo-Zok Orifarm . . . . .			1,95 kr.
Selo-Zok Paranova . . . . .			1,70 kr.

Priser per 04.10.1999. Patientandel. Pakninger med ca. 100 stk.

Da måldosis ikke altid er eksakt defineret, er prissammenligninger mest relevante for synonympræparater.

hjerneinsufficiens. Denne tilstand er oftest karakteriseret ved en dilateret venstre ventrikel med nedsat systolisk kontraktionskraft samt ofte både dyspnø og lungestase samt tegn på lavt minutvolumen. I svære tilfælde udvikles også tegn på højresidigt hjertesvigt med perifere ødemer.

#### Behandlingsmål og -strategi

I det følgende omtales alene forholdene ved kronisk venstresidig systolisk hjerteinsufficiens, idet det netop er ved denne tilstand, der er kommet megen ny viden om den farmakologiske behandling.

Da hjerteinsufficiens-patienter ofte er ældre, kan muligheden for at påvirke mortaliteten være begrænset i visse tilfælde. Livskvalitet er derimod et vigtigt aspekt, som altid bør kunne påvirkes, selvom problemet ofte er lavere prioriteret i de store

farmakologiske studier, som vor viden oftest bygger på.

Det er altså vigtigt at definere behandlingsmålene for den enkelte patient ud fra bl.a. alder og prognose. For så vidt angår behandlingsstrategien, skal det understreges, at man altid bør udrede årsagen til patientens hjertesvigt samt en evt. aktuelt udløsende årsag, idet en hvilken som helst behandlingsstrategi uden denne viden er meningsløs. Ender man med, at behandlingsstrategien alene skal være farmakologisk, må vigtigheden af prognostiske, symptomatiske eller kombinationshensyn afvejes hos den enkelte.

#### Farmakologisk behandling

ACE-hæmmere er indtil videre den bedst dokumenterede behandling ved kronisk venstresidig systolisk hjerteinsufficiens.

Der er efterhånden gennemført undersøgelser med så mange forskellige ACE-hæmmere, at man må tro på, at der er tale om en såkaldt klasseeffekt, dvs. at effekten er relateret til egenskaben »ACE-hæmning« og ikke til det enkelte stof. ACE-hæmmerbehandling udgør i dag en hjørnesten i behandlingen af hjerteinsufficiens, og man bør altid gøre et reelt forsøg på at komme igennem med denne behandling, såfremt der ikke direkte forekommer kontraindikationer mod anvendelsen af denne stofgruppe. Disse stoffer har en endog meget veldokumenteret effekt på overlevelsen samt en effekt på livskvalitet og sygdoms/symptom progression. Et problem, som imidlertid ofte glemmes, når ACE-hæmmere anvendes til patienter med hjerteinsufficiens, er hvilken dosis, der bør benyttes. Det nylig publicerede ATLAS studie har forsøgt at afklare dosis-effekt sammenhængen. I dette studie indgik mere end 3.000 patienter i en sammenligning af lav versus høj dosis lisinopril, og selvom der ikke kunne vises en signifikant dosis-effekt sammenhæng på mortalitet, kunne en sådan vises på de kombinerede endepunkter, som i dette tilfælde var død eller hospitalisering. En i klinisk sammenhæng interessant information fra dette studie var også, at der tilsyneladende ikke var flere bivirkninger ved at anvende den høje dosis sammenlignet med den lave, eller sagt på en anden måde, tåler man ACE-hæmning, tåler man også den høje dosis.

Som behandlingskoncept forveksles angiotensin-II receptor blokade ofte med ACE-hæmning. Farmakologisk har de to behandlingskoncepter enkelte dele til fælles, men på væsentlige områder er de vidt forskellige, og det er således ikke umiddelbart muligt at ligestille disse to behandlingskoncepter. Formentlig bliver angiotensin-II receptor blokade en vigtig del af behandlingen ved hjerteinsufficiens, men

de studier, som endeligt skal afgøre dette, kan nok først forventes offentliggjort inden for det næste ½-3 år.

Diuretika udgør en anden hjørneste i behandlingen af hjerteinsufficiens pga. deres uovertrufne symptomatiske effekt. Der foreligger ingen undersøgelser, som dokumenterer prognostisk effekt af normal diuretisk behandling, og en sådan undersøgelse kan næppe gennemføres pga. disse stoffers store betydning i den symptomatiske behandling. Et væsentligt problem med den diuretiske behandling er tendensen til overbehandling, særlig hos patienter med samtidig højresidig hjerteinsufficiens, hvor absorptionen af diuretika kan svinge i takt med graden af hjertesvigt. For at undgå denne overbehandling med dertil hørende gener og bivirkninger bør man derfor være opmærksom på, at dosis bør forsøges reduceret, når patienten er fri for fx dyspnø eller ødemer. Ved reduktion af den loop-diuretiske dosis kan ses en forbigående tendens til væskeretention, og dette problem kan mindskes væsentligt ved langsom reduktion i form af fx 20 mg furosemid hver 3.-4. dag. Mange steder er man også begyndt at instruere udvalgte patienter i selvadministration af loop-diuretika således, at patienten selv op/med justerer dosis inden for fx døgn-doser på 0-120 mg afhængig af symptomer og vægt. Parallelt hermed justeres kaliumtilskud afhængig af erfaringen hos den enkelte patient. Interessant i denne sammenhæng er, at der nu er begyndt at komme undersøgelser, der tyder på, at det er af klinisk betydning at holde kalium i »normalt« niveau. I det netop offentliggjorte RALES studie (N Engl J Med 1999; 341: 709-17), blev basisbehandling med ACE-hæmmer suppleret med 25 mg spironolakton. Der indgik mere end 1.500 patienter i dette randomiserede studie, og man fandt en signifikant reduceret mortalitet i gruppen, der fik sup-

plerende spironolakton-behandling. Når spironolakton kombineres med ACE-hæmmere, er det vigtigt at kontrollere S-kalium og S-kreatinin i den initiale fase, men meget tyder på, at kombinationen tåles særdeles godt i de anvendte lave doser. Om effekten skal tillægges en neurohumoral blokade, effekten på kalium og magnesium eller begge, er endnu uafklaret, men resultaterne tyder på, at små doser spironolakton bør indgå i basisbehandlingen, og samtidig er der tale om en meget billig behandling. Der er ingen dokumenteret overlevelsesgevinst ved øvrige kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud.

I Danmark har digoxin traditionelt været anvendt meget i behandlingen af hjerteinsufficiens, men indtil for relativt nylig har værdien af digoxinbehandling været omdiskuteret. Med publikationen af DIG-trial, som indeholdt mere end 6.000 patienter, synes det nu godt dokumenteret, at digoxin har symptomatisk effekt også hos patienter med sinusrytme, men at der ikke er nogen effekt på overlevelsen. En række tilgængelige oplysninger fra såvel dette studie som andre kunne tyde på, at digoxin formentlig kun skal doseres lavt i det såkaldte terapeutiske område. Man bør således generelt stile mod doser, som giver serumkoncentrationer i den lave halvdel af det såkaldt terapeutiske område.

Betablokkere har gennem mange år været opfattet som kontraindicerede hos patienter med hjerteinsufficiens, hvilket formentlig skyldes, at man har fokuseret meget på de akutte effekter og dermed har overset de kroniske effekter af betablokaden. Mange mindre undersøgelser har vist, at kronisk betablokade typisk medfører fald i hjertefrekvens og fyldningstryk til venstre ventrikel, uændret eller stigende blodtryk samt stigende cardiac index (minutvolumen i forhold til kropsoverflade)

og stigende venstre ventrikels uddrivningsfraktion (EF). Alt i alt ændringer, som må anses som ganske attraktive ved hjerteinsufficiens. Set i dette perspektiv er der inden for de sidste år gennemført 3 store randomiserede studier med betablokkerne carvedilol, bisoprolol og metoprolol (N Engl J Med 1996; 334: 1349-55, Lancet 1999; 353: 9-13 og Lancet 199; 353: 2001-07). I hvert af disse 3 studier indgik mellem 1.000 og 4.000 patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens, og alle studierne blev stoppet i utide pga. en meget markant effekt på overlevelsen, således i gennemsnit en reduktion på omkring 1/3. Omsat i praktiske termer betyder dette, at betablokkere som tillægsbehandling til ACE-hæmmere kan medføre, at den årlige dødelighed reduceres fra omkring 12% til omkring 8% hos personer med moderat hjerteinsufficiens. Samlet er mere end 7.000 patienter indgået i disse store studier, og langtidsbehandling med betablokkere har mindsket symptomer, forbedret den kliniske tilstand, reduceret risiko for sygehusindlæggelse samt haft en markant bedrende effekt på overlevelsen. *Inden for en relativt kort årrække har betablokkerbehandling ved kronisk hjertesvigt altså ændret karakter fra at være kontraindiceret til nu en vigtig supplerende behandling.* Til forskel fra ACE-hæmmereffekten må betablokkereffekten indtil videre anses for at være en stofeffekt og altså relateret til de 3 nævnte betablokkere. Påbegyndelse af betablokkerbehandling er imidlertid forbundet med flere problemer (fx langsommere dosis optitrering og evt. forbigående forværring af hjerteinsufficiens) end den øvrige del af den farmakologiske behandling. Behandlingen bør derfor nok indtil videre kun startes under tæt klinisk kontrol af læger med særlig interesse eller erfaring.

**Postbesørget blad  
(0900 KHC) 51211**

Adressemærkatene er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

### Konklusion

Vigtigheden af at blokere de neurohumorale systemer som led i behandling af kronisk venstresidig systolisk hjertesvigt synes efterhånden meget klar. Signifikant bedret overlevelse er nu fundet med 3 forskellige stofgrupper, som på hver sin måde blokerer neurohumorale mekanismer. ACE-hæmmere er basisbehandling, som suppleres med betablokker og lav dosis af aldosteron antagonist.

*S. Boesgaard og J. Aldershvile*  
Medicinsk afdeling B  
Rigshospitalet

### Start- og maksimaldosis af ACE-hæmmere ved hjerteinsufficiens.

Præparat	Startdosis	Måldosis	Pris
Benazepril . . . . .	2,5 mg	20 mg×1	
Cibacen . . . . .			2,15 kr.
Captopril . . . . .	6,25 mg	50 mg×2-3	
Capoten . . . . .			6,50 kr.
Captodan . . . . .			2,45 kr.
Captol . . . . .			2,45 kr.
Captopril Dumex-Alpha . . . . .			2,45 kr.
Captopril NM . . . . .			2,45 kr.
Catonet . . . . .			2,45 kr.
Enalapril . . . . .	2,5-5 mg	10 mg×2	
Alacor . . . . .			1,85 kr.
Alapren . . . . .			2,90 kr.
Corodil . . . . .			2,00 kr.
Renitec . . . . .			5,05 kr.
Fosinopril . . . . .	10 mg	40 mg×1	
Monopril . . . . .			4,05 kr.
Lisinopril . . . . .	2,5-5 mg	10-20 mg×1	
Vivatec . . . . .			1,70 kr.
Zestril . . . . .			1,95 kr.
Perindopril . . . . .	2 mg	4 mg×1	
Coversyl . . . . .			1,50 kr.
Coversyl Orifarm . . . . .			1,45 kr.
Coversyl Paranova . . . . .			1,45 kr.
Coversyl PharmaCoDane . . . . .			1,45 kr.
Quinapril . . . . .	2,5-5 mg	20 mg×2	
Accupro . . . . .			3,10 kr.
Accupro Orifarm . . . . .			2,85 kr.
Ramipril . . . . .	1,25 mg	5 mg×2	
Ramace . . . . .			3,20 kr.
Ramilex Paranova . . . . .			3,40 kr.
Triatec . . . . .			4,05 kr.
Triatec Orifarm . . . . .			3,70 kr.
Triatec Paranova . . . . .			3,65 kr.
Trandolapril . . . . .	0,5 mg	4 mg×1	
Gopten . . . . .			2,70 kr.
Odrik . . . . .			2,70 kr.

Priser per 04.10.1999. Patientandel. Pakninger med ca. 100 stk.  
Da måldosis ikke altid er eksakt defineret, er prissammenligninger mest relevante for synonympræparater.  
Ved påvirket nyrefunktion skal dosis reduceres for alle ACE-hæmmere.