

Prosjektoppgave i medisin – vår 2006

# **Medikamentell behandling av kronisk systolisk hjertesvikt - er det mulighet for forbedring?**

Av Gina Hetland og Camilla Kjellstad Larsen, kull H-02

Veileder: Jan Peder Amlie, kardiolog, Rikshospitalet



## Innholdsfortegnelse

Abstract.....	s. 3
Innledning/problemstilling.....	s. 4
Definisjon.....	s. 6
Forekomst.....	s. 7
Prognose.....	s. 7
Patofysiologi.....	s. 7
Årsaker.....	s. 10
De viktigste symptomer.....	s. 11
De viktigste funnene.....	s. 12
Diagnostikk og utredning.....	s. 12
Ikke-medikamentell behandling.....	s. 13
Medikamenter brukt i hjertesviktbehandlingen.....	s. 14
Metoder.....	s 21
Resultater.....	s 24
Diskusjon.....	s 31
Konklusjon.....	s 38
Litteraturhenvisninger.....	s 39

## **Abstract**

**Background:** Our goal is to review the current treatment recommendations for chronic heart failure (CHF).

**Methods:** A Medline/PudMed, Cochrane and Google search (1999-2006) was performed using “betablocker AND heart failure”, “ACE-inhibitor AND heart failure”, “Kjekshus”, “Wikstrand” and other pertinent terms.

**Results:** Beta-blockade should be prescribed for the majority of patients with heart failure, including those over 65 years. Three types of beta-blocker are proven effective; metoprolol CR/XL, bisoprolol and carvedilol. Data suggests that a beta-blocker should be introduced as early as possible. Accordingly to Willenheimer, the CIBIS III trial demonstrated that bisoprolol could be started first just as safely as an ACE inhibitor. ACE-inhibitors should remain first line treatment instead of AII-blockers. An AII-blocker is a good alternative when ACE-inhibitors are not tolerated. The CORONA trial is being performed to determine whether the addition of a statin is beneficial. The standard treatment-regimen for CHF includes ACE-inhibitors, beta-blockers and diuretics, although the treatment with diuretics is not evidence-based. Digitalis should still be used in CHF-patients with atrial fibrillation. In patients with a normal sinus-rhythm, digitalis does not improve survival. Patients with serious CHF (NYHA-class III-IV) should be treated with aldosteron antagonist, but the effect is not yet clear in patients with mild CHF.

**Conclusion:** Although the treatment guidelines for CHF are well defined, data suggests that the regimen is not always the one used in clinical practice. For example many clinicians use beta-blockers in smaller doses compared to the clinical trials.

## Innledning

Vi har basert vår prosjektoppgave på medikamentell behandling av kronisk systolisk hjertesvikt. I samarbeid med veileder har vi bestemt oss for å ta utgangspunkt i en kongress holdt av European Society of Cardiology i Stockholm 5. september 2005; CIBIS III. På denne kongressen stilte de spørsmål ved de gjeldende retningslinjer for medikamentell behandling av kronisk hjertesvikt. Nåværende internasjonale retningslinjer sier at kronisk hjertesvikt bør behandles først med en ACE-hemmer, titrert opp til maksimal tolerert dose, for så å legge til betablokker.<sup>1</sup> Denne rekkefølgen er imidlertid ikke "evidence-based", men er muligens besluttet ut fra historiske grunner, i den forstand at effekten av ACE-hemmere ble dokumentert først. Det har siden vært sett på som uetisk å ikke gi ACE-hemmere til pasienter med kronisk hjertesvikt, og effekten av ny behandling med for eksempel beta-blokkere har blitt evaluert i tillegg til ACE-hemmere. En annen grunn til at enkelte klinikere er skeptiske til å introdusere betablokkere tidlig i behandlingen er frykt for initial forverring av svikten. Selv om begge medikamentene nå er anbefalt som standardbehandling, kan det være av betydning hvilket av de to medikamentgruppene man velger å starte med.<sup>2</sup> CIBIS III (Third Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) reiser av denne grunn spørsmål om hvilken type medikament som burde foretrekkes som førstelinjeterapi ved kronisk hjertesvikt; ACE-hemmer eller betablokker.<sup>1</sup> I oppgaven vil vi også vurdere om det er muligheter for andre forbedringer i den medikamentelle behandlingen av kronisk hjertesvikt.

Tabell 1: Oversikt over medikamentell behandling av hjertesvikt <sup>3</sup>				
Tabellen viser hovedtrekkene i nåværende behandlingen av kronisk hjertesvikt. Det understrekes at all behandling må individualiseres.				
NYHA klasse	I	II	III	IV
1. ACE-hemmere	Ved ejectivesjonsfraksjon < 40 %		Alle pasienter som tolererer ACE-hemmere	
2. Betablokkere	Alle stabile pasienter med svikt på bakgrunn av koronarsykdom eller kardiomyopati. Pasienter i klasse IV bør vurderes av spesialist.			
3. Diuretika			Vanligvis sammen med ACE-hemmer	
4. AT1-blokkere			Alle pasienter som ikke tåler ACE-hemmer. Kan gis i tillegg til ACE-hemmere og betablokkere.	
5. Aldosteronantagonister			Lav dose aldosteronantagonist (12,5-25 mg) kan gis	
6. Digitalis	Ved atrieflimmer		Ved sinusrytme og atrieflimmer når annen behandling ikke gir tilstrekkelig effekt.	
7. Langtidsvirkende nitrater	Ved angina pectoris, nitrater vanlig dose.		Høy dose kan forsøkes	
8. Acetylsalicylsyre	Ved koronarsykdom			
9. Warfarin	Ved dilatert kardiomyopati, atrieflimmer og eventuelt ved venstre ventrikkel-aneurysme, påviste ventrikkeltromber og etter infarkt			
10. Statin	Ved koronarsykdom		Tilbakeholdene inntil nye studier	

Vi har valgt å avgrense oppgaven til systolisk hjertesvikt. Når det gjelder farmakologisk behandling av diastolisk svikt er det motstridende synspunkter, hovedsakelig pga manglende utførte studier på denne formen av hjertesvikt.<sup>4</sup> Hos opptil 50% av sviktpasientene er diastolisk funksjonsforstyrrelse en medvirkende årsak til symptomene.<sup>5</sup>

I oppgaven har vi valgt å ta med en god del basalkunnskap om hjertesvikt, for å lette leserens forståelse av de tenkte medikamentelle angrepspunkt.

Medikamenter brukt i hjertesviktbehandlingen er ACE-hemmere, angiotensin II-blokkere, loop-diuretika (furosemid/bumetamid), aldosteronantagonister (spironolakton, eplerenon), digitalis og betablokkere. Betablokkere har inntil nokså nylig vært ansett kontraindisert pga deres initiale negative inotrope effekt. Det er først de siste 5-10 årene at det er blitt allment akseptert at kronisk progresjon av hjertesvikt er forårsaket av kompensatorisk stimulering av det sympatiske nervesystem, som øker arbeidsbelastningen til hjertet.<sup>6</sup> I dag er det klare anbefalinger om at betablokkere bør vurderes hos alle stabile pasienter med kronisk hjertesvikt. Likevel er disse medikamentene for lite brukt i klinisk praksis, spesielt hos eldre.<sup>1,7</sup> En av grunnene som kan forklare denne underbruken er den anbefalte medikamentelle rekkefølgen av kronisk hjertesvikt. ACE-hemmere har vært i bruk i hjertesviktbehandlingen siden 1970-årene, og flere studier (bl.a. CONSENSUS) har vist at disse medikamentene medfører symptomatisk bedring og reduksjon i hjertestørrelse. Dette er assosiert med en signifikant reduksjon i mortalitet.<sup>6</sup> A-II antagonist er et alternativ til ACE-hemmere der slike ikke tolereres.<sup>7</sup>

Vi har valgt å konsentrere oss om følgende spørsmål:

- Betablokkere
  - o Dosering og opptrapping av betablokkere – hvordan bør dette foregå?
  - o Hvor tidlig i hjertesviktbehandlingen bør betablokkere brukes?
  - o Hvilke typer betablokkere bør brukes?
  - o Hvilke pasienter bør få betablokker? Hvordan tåler eldre (> 65år) betablokkere?
  - o Er effekten av betablokkere avhengig av ACE-hemmere eller digitalis-dose?
- ACE-hemmere/angiotensin II-reseptor blokkere (ARB)
  - o Reduserer angiotensin II-reseptor blokkere mortalitet og morbiditet hos pasienter med kronisk hjertesvikt uavhengig av om de bruker ACE-hemmer eller ikke?
  - o Er ARB et fullgodt alternativ til ACE-hemmere?
- Hvor stor rolle bør diuretika ha i hjertesviktbehandlingen?
- Er digitalis fortsatt aktuell behandling ved kronisk hjertesvikt?
- Aldosteronantagonister – bruk/effekt i hjertesviktbehandlingen.
- Statiner – har disse noen plass i behandlingen av hjertesvikt?

Etter grundig litteratursøk har vi valgt å ta utgangspunkt i følgende studier for å svare på problemstillingen:

- CIBIS II og III – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
- MERIT-HF – Metoprolol Controlled-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure
- COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival study
- COMET – Carvedilol Or Metoprolol European Trial
- CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (II)

- CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
- RESOLVD – Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction
- ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
- Digitalis Investigation Group trial (DIG)
- Spironolactone Treatment and Clinical Outcomes in Patients With Systolic Dysfunction and Mild Heart Failure Symptoms: A Retrospective Analysis
- Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease
- CORONA – Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure

## Definisjon

Flere ulike definisjoner har vært brukt om hjertesvikt hvorav de fleste tar utgangspunkt i fysiologiske mekanismer. En mulig definisjon er hjertets sviktende evne til å pumpe videre adekvat mengde blod. Ejeksjonsfraksjonen, dvs den del av endediastolisk volum som pumpes videre som slagvolum (normalt 60-65%), avtar.<sup>8</sup>

I følge European Society of Cardiology<sup>9</sup> defineres hjertesvikt slik:

- I. Symptomer på hjertesvikt
- II. Objektive funn på kardial dysfunksjon (helst på ekkokardiografi)
- III. Respons på behandling rettet mot hjertesvikt (gjelder hvis man er i tvil om diagnosen)

Hjertesvikt klassifiseres etter New York Heart Associations (NYHA) kriterier. Se tabell 2.<sup>3</sup>

Tabell 2: Funksjonsnivå og prognose ved hjertesvikt <sup>3</sup>	
NYHA-klasse	Funksjonsnivå
I	Ingen symptomer på hjertesvikt ved vanlig fysisk aktivitet
II	Symptomer på hjertesvikt ved moderat fysisk aktivitet
III	Symptomer på hjertesvikt ved lett fysisk aktivitet
IV	Symptomer på hjertesvikt i hvile og økende symptomer ved all fysisk aktivitet

Hjertesvikt kan deles inn på ulike måter avhengig av bl.a. tidsforløp og de patofysiologiske mekanismer.

### 1.) Akutt og kronisk hjertesvikt.

Akutt hjertesvikt (Acute Heart Failure - AHF) brukes ofte i betydningen *de novo* AHF eller dekompensert kronisk hjertesvikt, karakterisert av lungestuvning, lungeødem, kardiogent sjokk. Kronisk hjertesvikt (Chronic Heart Failure - CHF) brukes om hjertets sviktende pumpeevne over tid. Denne inndelingen er nyttig med tanke på behandling.<sup>9</sup>

### 2.) Høyresidig og venstresidig hjertesvikt.

Dette er en klassisk inndeling av hjertesvikt, som man i dag tillegger mindre betydning. I følge denne tankegangen får en deklive ødemer, ascites og lever- og halsvenestuvning, pleuravæske og nokturni når høyre ventrikkels pumpefunksjon svikter. Svikt av venstre ventrikkel pumpefunksjon gir lungestuvning og lungeødem. I

de fleste tilfeller foreligger svikt av begge ventriklene, i det venstre ventrikkelsvikt ofte sekundært medfører høyre ventrikkelsvikt. Isolert høyresidig hjertesvikt sees ved primær eller sekundær pulmonal hypertensjon.<sup>3,10,11</sup>

### 3.) Systolisk og diastolisk hjertesvikt.

Denne måten å inndele hjertesvikt på baserer seg på nyere patofysiologiske prinsipper og har fått større betydning i den senere tid. Systolisk funksjonsforstyrrelse oppstår når hjertets pumpeevne er nedsatt og gir lavt minuttvolum pga redusert kontraktilitet eller tapt muskelmasse. Diastolisk funksjonsforstyrrelse skyldes stiv og lite ettergivelig hypertrofisk ventrikkel. Dette krever høyere fylningstrykk, dvs høyt endediastolisk trykk (EDP).<sup>3,10,11,12</sup>

## Forekomst

Undersøkelser tyder på at 1-2% av befolkningen i Norge til en hver tid lider av hjertesvikt. Dette tilsvarer ca 80-100 000 personer. Tallet er stigende. Ca 75% av hjertesviktpasientene er over 75 år. 90% av alle nye tilfeller av hjertesvikt oppstår hos pasienter over 65 år. Hjertesvikt er et omfattende medisinsk problem både for den enkelte pasient og for helsevesenet. Hjertesviktpasienter har hyppige innleggelser på sykehus - ca 1/3 av pasientene legges inn hvert år. Hjertesvikt er den hyppigste årsak til innleggelse i sykehus blant pasienter over 65 år, og man forventer at antallet hospitaliseringer vil fordobles innen de neste ti årene.<sup>3,10,13</sup> Data fra svenske epidemiologiske studier viser at mortaliteten blant hjertesviktpasienter innlagt på sykehus har gått drastisk ned de senere år.<sup>14</sup>

## Prognose

Hjertesvikt er en alvorlig tilstand. Halvparten av pasientene med kronisk hjertesvikt dør innen fire år, av dem med alvorlig svikt dør nesten 50% innen ett år.<sup>5</sup> Prognosen vil imidlertid variere betydelig bl.a. i forhold til alder og årsak til hjertesvikten.<sup>10</sup>

Hjertesviktpasienter synes å dø av to hovedårsaker:

- 1) Progredierende svikt
- 2) Akutte hjerterytmeforstyrrelser (ventrikkelflimmer og asystoli)

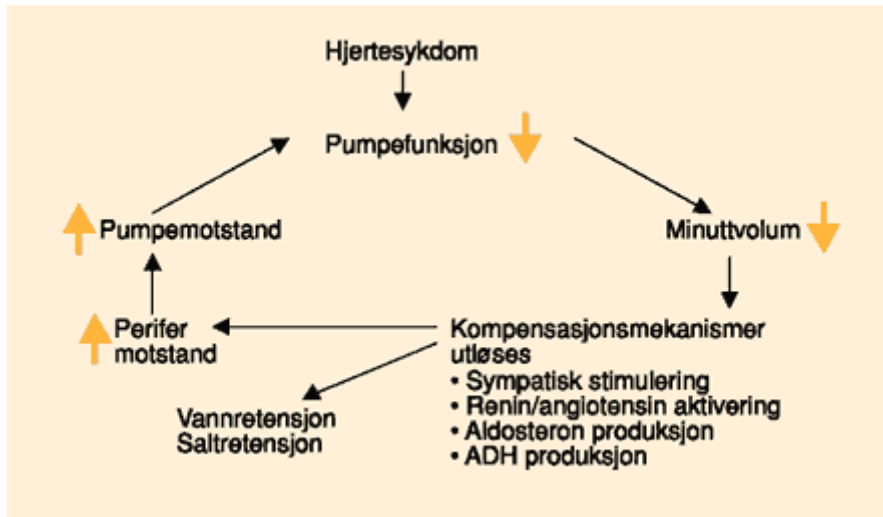
Andelen som dør plutselig er avhengig av funksjonsklassen.<sup>3,5</sup>

De siste årene har det vært store fremskritt innen farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling. Målsettingen er å hindre progresjon av hjertesvikt, og å gi symptomlindring og bedret overlevelse. Til tross for dette er mortaliteten og morbiditeten fortsatt høy. Teknikker som PCR, blotting, hybridisering, transgene mus og knockoutmus har gitt kunnskaper som åpner for nye behandlingsalternativer.<sup>5</sup>

## Patofysiologi

De fleste pasienter med hjertesvikt har et nedsatt minuttvolum i forhold til behovet. Når hjertets pumpefunksjon ikke svarer til kroppens behov, aktiveres ulike kompensasjonsmekanismer. Kompensasjonsmekanismene har til hensikt å opprettholde tilstrekkelig minuttvolum, men er også grunnlag for symptomer og tegn ved hjertesvikt.

Derfor er hjertesvikt et klinisk syndrom og ingen egentlig diagnose.<sup>10</sup> Kroppens kompensasjonsmekanismer skjer ved endret fordeling av blodstrømmen (relativt mer til vitale organer som hjerte, hjerne og nyrer, mindre til muskler og GI-tractus), økt perifer motstand, væskeretensjon, saltretensjon m.m. Felles for disse mekanismene er at de til sammen øker belastningen på hjertet.<sup>3</sup> Se figur 1.<sup>3</sup>



Figur 1<sup>3</sup>

Hjertesvikt starter med en dysfunksjon av myokard. Hjertets måte å kompensere for det fallende minuttvolumet er bl.a. økt hjertefrekvens, økt kontraktilitet, økt fyllingstrykk (preload) og hypertrofi. Disse tilpasningsmekanismene trer i kraft hovedsakelig via aktivering av sirkulerende hormoner eller nevrohormonelle mekanismer. Det adrenerge system og renin-angiotensinsystemet (RAS) er sentrale i disse prosessene.<sup>3, 11</sup>

Selv om kompensasjonsmekanismene er effektive i begynnelsen, skyter de etter hvert over målet og kan skade organismen.<sup>11</sup>

Adrenerge mekanismer: Sympatisk stimulering skjer gjennom det sympatiske neversystem og sirkulerende katekolaminer (adrenalin og noradrenalin). Dette medfører økt kontraktilitet og hjertefrekvens, økt perifer karmotstand i de nedprioriterte organer og kontraksjon av kapasitetskarene (små og store vener). Dette bidrar til å øke minuttvolumet, holde blodtrykket oppe, samt sikre tilstrekkelig blodvolum til prioriterte organer som hjerne og hjertet. Aktivering av det sympatiske nervesystem skjer tidlig ved CHF. Økt aktivitet i det adrenerge system bidrar til de patofysiologiske endringer man ser ved hjertesvikt, bl.a. nedregulering av  $\beta$ -reseptorer, reduserte lagre av noradrenalin og endret genekspresjon. Det har også toksiske effekter og stimulerer muskelhypertrofi. I karene medfører kronisk sympatikus aktivering endotel dysfunksjon, hypertrofiutvikling og stimulert arterioskleroseutvikling. Den gunstige effekten av  $\beta_1$ -blokkere ved CHF må sees i sammenheng med innvirkning på en eller flere av disse mekanismene.<sup>3,10,11</sup>

Renin-angiotensinsystemet (RAS): RAS aktiveres tidlig ved hjertesvikt. Økt frigjøring av renin fra nyrene oppstår bl.a. pga trykkfall i nyrenes afferente arterioler, redusert mengde natrium i området rundt makula densa og sympatikus stimulering via  $\beta_1$ -reseptorer. Renin virker som en katalysator og fører til at angiotensinogen omdannes, via angiotensin I, til angiotensin II. Angiotensin II virker hovedsakelig via reseptor subtypene AT1 og AT2. De fleste kardiovaskulære effekter av angiotensin II er knyttet til aktivering av AT1, som



hovedsakelig finnes i det kardiovaskulære system. Kjente effekter er vasokonstriksjon, økt vann- og saltretensjon via aldosteron og direkte effekter på nyrene, stimulering av tørstesenteret i hjernen og stimulering av det adrenerge system. I tillegg medvirker RAS til endotelial dysfunksjon, ventrikkelhypertrofi, inflammasjon og er involvert i arterioskleroseprosessen. Angiotensin II er også en vekstfaktor som bidrar til remodellering av myokard og perifer kar. Den gunstige effekten av ACE-hemmere og AT1-reseptorblokkere kan forklares ut fra den rekken av patofysiologiske effekter RAS har.<sup>3,8,10,11,15</sup>

Aldosteron: Aldosteron dannes i binyrene under påvirkning av sympatisk stimulering og angiotensin II. I tillegg er kalium en viktig stimulator. Aldosteron gir natriumretensjon, øker utskillelsen av kalium og magnesium, øker effekten av det sympatiske og hemmer det parasympatiske nervesystem. I tillegg medvirker aldosteron til endotelial dysfunksjon og innvirker på trombosdannelse.<sup>3,8,10,11,15</sup>

Antidiuretisk hormon (ADH): ADH frigjøres fra hypofysen bl.a. av angiotensin II. ADH er ofte forhøyet ved hjertesvikt, og dette fører til væskeretensjon. Det kan også medføre vasokonstriksjon ved svært høyt nivå i blodet.<sup>8</sup>

Kardiale natriuretiske peptider: Atrial natriuretisk peptid (ANF) og brain natriuretisk peptid (BNP) frigjøres ved strekk av henholdsvis atrie- og ventrikkelveggen. Både ANF og BNP har kraftige vasodilaterende, natriuretiske og veksthemmende egenskaper. De kardiale peptidene er økt ved hjertesvikt, og effekten av disse synes å reduseres gradvis ved sviktutvikling.<sup>3,11</sup>

Prostaglandiner: Bedrer nyrefunksjonen ved å øke glomerulusfiltrasjonen, og stimuleres av RAS. Prostaglandinsyntesehemmere (for eksempel NSAID) bør derfor brukes med forsiktighet ved hjerte- og nyresvikt.<sup>10,11</sup>

Endotelin: Vasokonstringerende peptid, som vanligvis er forhøyet ved hjertesvikt. Muligens har det betydning for utvikling av pulmonal hypertensjon. Det foregår forskning for å kartlegge peptidets patofysiologiske betydning ved hjertesvikt.<sup>3,11</sup>

Nitrogenoksyd (NO): Dannes fra endotelet i blodårene. NO har mange effekter, bl.a. en sentral rolle som vasodilatator. Det motvirker plateaggregasjon og trombosdannelse, samt inflammasjonsreaksjoner. Ved hjertesvikt finnes ofte redusert evne til vasodilatasjon som uttrykk for endotelialdysfunksjon. En antar at endotelialdysfunksjon er av betydning for ateroskleroseutvikling og progresjon av hjertesvikt.<sup>3,11</sup>

Cytokiner: Ulike cytokiner er økt ved hjertesvikt, mengden er relatert til grad av svikt og venstre ventrikkel dysfunksjon. Flere har prognostisk betydning. Cytokinene har en kraftig inflammatorisk aktivitet, hemmer endotelfunksjon, stimulerer vekst og apoptose, endrer genespresjon og innvirker på trombose/fibrinolyse systemet.<sup>3,11</sup>

Cellulære prosesser: Hjertesvikt – som inntil nylig har vært sett på som en statisk tilstand som reflekterer et skadet myokard - bør i større grad betraktes som en dynamisk prosess der det foregår en kontinuerlig strukturell og funksjonell reorganisering eller remodellering som respons på ytre og indre stimuli. De fundamentale hendelser som fører til remodellering foregår på det molekylære og cellulære plan. I fremtiden antar man at hjertesviktbehandling i større grad vil basere seg på å identifisere unormale biologiske prosesser på det cellulære og molekylære plan.<sup>3</sup>

Det skjer en rekke aldersrelaterte endringer i aktiviteten til det sympatiske nervesystem; som økning av noradrenalin i plasma, økt sympatisk aktivitet til musklene, redusert kronotrop og inotrop respons på katekolaminer, og en redusert tetthet av beta-reseptorer i myokard. Økende alder kan også medføre forandringer i farmakokinetikken og farmakodynamikken til betablokkere; med markant nedgang i betablokker respons, redusert baro-reseptor aktivitet, og nedsatt hepatisk og renal clearance.<sup>13</sup>

## Årsaker

Det finnes en rekke årsaker til hjertesvikt. Se tabell 3.<sup>3</sup>

1. Iskemisk hjertesykdom a. Hjerterinfarkt b. Følgetilstander etter hjerterinfarkt (ventrikelaneurysmer, mitralinsuffiensi) c. Angina pectoris og stille iskemi	5. Medfødte hjertefeil 6. Pulmonal hypertensjon 7. Avleiringssykdommer (amyloidose, hemokromatose m.fl.) 8. Andre tilstander (arvelige metabolske sykdommer m.v.) 9. Legemiddelbivirkninger a. Betablokkere b. Antiarytmika c. Kalsiumblokkere
2. Hypertensjon 3. Klaffefeil 4. Kardiomyopati a. Familiær b. Alkoholbetinget c. Infeksiøs d. Toksisk (cytostatika)	

De vanligste årsaker til hjertesvikt er

- Gjennomgått hjerterinfarkt
- Kardiomyopati
- Hypertensjon (med venstre ventrikel hypertrofi)
- Klaffefeil<sup>3,10,12</sup>

Pumpefunksjonen avtar med alderen. En rekke tilstander og sykdommer som ikke rammer hjertet direkte kan forverre eller fremkalle svikt. Dette er viktig, da behandling av disse lidelsene kan bedre pasientens tilstand. Se tabell 4.<sup>3</sup>

1. Anemi 2. Infeksjoner 3. Feber 4. For stort væske- eller saltinntak 5. Høy lufttemperatur 6. Hypertensjon 7. Hjerterytmeforstyrrelser 8. Leversvikt 9. Nyresvikt 10. Thyreoideasykdommer	11. Lungesvikt 12. Overvekt 13. Graviditet 14. Alkoholbruk 15. Legemiddelbivirkninger a. COX-hemmere b. Steroider c. Antiarytmika d. Kalsiumblokkere e. Betablokkere (når pasienten ikke er behandlet på forhånd eller ved for store doser betablokker)
---	--

## De viktigste symptomer ved hjertesvikt

- Dyspnoe:  
Dyspnoe er vanligvis det første tegn på kronisk hjertesvikt. Dyspnoe er en subjektiv følelse pasienten har av ikke å få nok luft, som oppstår ved mindre og mindre anstrengelse ettersom hjertesvikten utvikler seg i mer alvorlig retning. Dyspnoe er et uspesifikt symptom, og det er viktig å vurdere alvorlighetsgraden ved enkle spørsmål, som for eksempel hvor mange etasjer i trapp pasienten kan gå før han må stoppe opp, og hvor langt han kan gå uten å få tung pust ved gange på flat mark.<sup>11</sup>
- Orthopnoe:  
Orthopnoe betyr dyspnoe som utløses i liggende stilling. Dette menes å være et relativt sikkert tegn på hjertesvikt.<sup>11</sup> Dyspnoe som skyldes lungesvikt øker betydelig når pasientene bøyer seg frem. Klinikere bruker ofte dette som et diagnostisk hjelpemiddel ved å be pasientene knyte skoene sine.<sup>14</sup>
- Nocturi:  
Nattlig vannlating er vanlig ved hjertesvikt. Pasientene skiller ut overskuddsvæske, som har samlet seg i vevet i løpet av dagen. Dette er et symptom som ofte forveksles med prostatisme-plager.<sup>11</sup>
- Paroksysmal nattlig dyspnoe:  
Refererer til anfall av intens følelse av åndenød og hoste, som generelt dukker opp om natten og vekker pasienten. Disse episodene er meget skremmende for mange og kan føre til angst og søvnvansker. Mange pasienter opplever bedring ved å reise seg opp av sengen. Pasienter som har hatt lungeødem er spesielt utsatt for paroksysmal nattlig dyspnoe.<sup>11</sup>
- Redusert arbeidstoleranse:  
Pasientene føler at de orker mindre enn før. Mange har en unormal tretthetsfølelse (fatigue). Disse uspesifikke, men vanlige symptomene på hjertesvikt, er relatert til redusert perfusjon av skjelettmuskulatur.<sup>11</sup>
- Redusert muskelkraft:  
Mange hjertesviktspasienter har et påfallende fall i muskelkraften, selv sett i relasjon til fall i minuttvolumet.<sup>14</sup>
- Andre symptomer:
  - Abdominale symptomer som anorexia og kvalme er relatert til stuvning i lever og portakretsløp.
  - Hoste
  - Konsentrasjonsvansker
  - Svimmelhet/ustøhet
  - Hjertebank<sup>11</sup>

## De viktigste funn ved hjertesvikt

- Fremmedlyder over lungene:

To hovedtyper av fremmedlyder;

- knatrelyder – som er tegn på stuvning og økt væskeholdighet
- pipelyder – som er tegn på luftveisobstruksjon ("kardial astma")

Det kan være vanskelig å skille mellom vanlig astma og kardial astma, spesielt i den akutte fasen. Spredte knatrelyder svarende til de nederste delene av lungene forekommer selv ved godt behandlet svikt. Tydelige knatrelyder kan tyde på at pasienten står i fare for å utvikle symptomgivende lungestuvning eller lungeødem.<sup>10,11,13,16</sup>

- Deklive ødemer:

Perifere ødemer kan ha mange årsaker, hjertesvikt er en av disse.<sup>13</sup>

- Halsvenestuvning:

Venstuvning på halsen sees ved hjertesvikt, og er tegn på høyt sentralt venetrykk. Høyt trykk i lungekretsløpet er en mulig årsak, som forplanter seg via høyre ventrikel og høyre atrium til venene.<sup>13,14</sup>

- Forstørret lever:

Skyldes økt venetrykk.<sup>13</sup>

- Pleuravæske og ascites:

Dette er vanlig ved uttalt hjertesvikt, men er sjeldent eneste tegn. Det forekommer også ved leversykdom, nyresykdom, infeksjoner og maligne sykdommer.<sup>13</sup>

- Bilyder over hjertet

## Diagnostikk og utredning

For å diagnostisere hjertesvikt bygger en på en grundig anamnese, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser. Se tabell 5.<sup>3</sup>

Tabell 5: **Klinisk undersøkelse av pasienter med hjertesvikt**<sup>3</sup>

1. BT (høyt, lavt, normalt)
2. Puls (uregelmessig, hurtig, langsom)
3. Perifere pulsasjoner tilstede?
4. Stenoselyd på halskarene? I lysken?
5. Normale hjertetoner?
6. Bilyder over hjertet?
7. Fremmedlyder over lungene?
8. Basal dempning over lungene?
9. Perifere ødemer (ankel og sakrale ødemer)?
10. Forstørret lever?
11. Ascites?
12. Overvekt? (notér høyde og vekt)
13. Andre funn

De viktigste supplerende undersøkelser er EKG, blodprøver (blodstatus, elektrolytter, kreatinin, glukose, leverenzymmer, lipidstatus, natriuretiske peptider), røntgen thorax og ekkokardiografi. Noen pasienter bør en få utført en koronarangiografi (yngre, de med raskt utvikling, ved mistanke om koronarsykdom etc).<sup>9,10,13,14</sup>

## **Ikke-medikamentell behandling**

Pasienter og deres familie bør undervises om hjertesvikt og prinsippene for ikke-medikamentell behandling. Sannsynligheten for etterlevelse av behandlingen er da større.<sup>9</sup>

### Diett restriksjoner:

- Saltrestriksjon: Begrenset saltinntak kan være nyttig for å redusere ødemer. Streng saltfattig diett brukes ikke, men pasientene bør unngå sterk saltet mat i det daglige.<sup>9,14</sup>
- Væskerestriksjon: Begrensning av drikkemengden er nyttig hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og ødemer. Til å begynne med settes det vanligvis en maksimal drikkemengde på 1500-2000 ml i døgnet.<sup>9</sup>

### Alkoholforbruk:

Alkohol har ingen gunstig effekt ved hjertesvikt. En enhet alkohol per dag kan ikke frarådes. Et større enkeltinntak av alkohol kan være livsfarlig hos hjertesviktpasienter.<sup>9,14</sup>

### Røyking:

Røyking påvirker endotelfunksjonen og disponerer for trombose. Alle hjertesviktpasienter bør oppmuntres til å slutte å røyke.<sup>9</sup>

### Fysisk aktivitet:

Fysisk aktivitet er ønskelig ved alle grader av hjertesvikt. Aktivitetsnivået må tilpasses hver enkelt pasient. Varsomhet må utvises hos pasienter med alvorlig svikt for ikke å provosere frem en forverring. Fysisk aktivitet bedrer muskelgjennomblødningen slik at pasienten unngår muskelsvinn. Trening bedrer livskvaliteten, men det er ikke sikkert kjent om prognosen bedres.<sup>3</sup>

### Vekt:

Pasienter som er overvektige bør oppmuntres til å gå ned i vekt.<sup>9</sup>

### Nervøse plager:

Søvnvansker og angst forekommer hyppig hos pasienter med hjertesvikt. Nattdig dyspnoe og vannlating som vekker pasienten, kan være plagsomt. Optimal sviktbehandling kan hjelpe disse pasientene.<sup>3</sup>

### Feber og infeksjoner:

Hjertesvikt forverres ofte av feber og infeksjoner. En bør instruere sviktpasienter om å bruke febernedsettende legemidler og oppsøke lege ved infeksjonstegn. Hjertesvikt pasienter bør vaksineres mot influensa og pneumokokkinfeksjon.<sup>3</sup>

## Medikamenter brukt i hjertesviktbehandlingen

### Angiotensin-konverterende enzymhemmere (ACE-hemmere)

Virkningsmekanismer: ACE-hemmernes virkning beror på en gunstig hemodynamisk effekt og en reduksjon av for sterk aktivisering av kompensasjonsmekanismene ved hjertesvikt. ACE-hemmere virker ved å selektivt hemme det angiotensinkonverterende enzym. Dette nedsetter omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II, som er karkontraherende.<sup>15,17</sup> Reduksjonen av angiotensin II har flere effekter som er gunstige ved hjertesvikt:

- 1.) Økt arterioledilatasjon – som skyldes en ”direkte” reduksjon av vasokonstriksjonen, redusert sympatikusaktivitet og redusert frigjøring av antidiuretisk hormon (ADH) fra nyretubuli. Hemmingen av omdannelsen fra angiotensin I til angiotensin II vil også redusere nedbryningen av bradykinin, som er vasodilaterende og ansvarlig for noen av bivirkningene ved ACE-hemmere (hoste, urtikaria, angioødem).
- 2.) Økt diurese – pga redusert frisettning av aldosteron fra binyrene, som fører til økt utskillelse av natrium og vann og nedsatt utskillelse av kalium og magnesium. Nedsatt frigjøring av ADH vil også virke diuretisk.
- 3.) Redusert pumpeaktivitet av hjertet – pga redusert sympatikusaktivitet. Det skjer en balansert dilatasjon av arterier og vener, og den perifere karmotstanden reduseres. Dette minsker hjertets arbeid.<sup>10,15,17</sup>

ACE-hemmere har en gunstig effekt ved hjertesvikt ved å redusere lungekapillærtrykket, preload og afterload, mens hjertets minuttvolum økes. Hjertefrekvensen øker ikke, og myokardhypertrofi reduseres. ACE-hemmere bedrer diastolisk dysfunksjon og bevirker trolig også en gunstig remodelering av hjertet (særlig venstre ventrikkel). Dette vil bedre hjertets pumpefunksjon. ACE-hemmere minsker dødeligheten hos pasienter med svekket venstre ventrikkelfunksjon etter hjerteinfarkt, hos pasienter med hjertesvikt med nedsatt systolisk funksjon, og hos pasienter med gjennomgått infarkt uten svekket venstre ventrikkelfunksjon. ACE-hemmere har også meget god symptomatisk effekt ved hjertesvikt.<sup>10</sup>

#### Indikasjoner:

- Hjertesvikt
  - Symptomatisk venstresidig hjertesvikt – førstevalg sammen med diuretikum og betareseptorantagonist.
  - Asymptomatisk venstre ventrikkel dysfunksjon med ejeksjonsfraksjon (EF) under 40%.
- Hypertensjon
- Diabetisk nefropati<sup>10</sup>

Bivirkninger: Hoste. Økning av serumkalium. Risiko for betydelig økning av serumkreatinin hos pasienter med generell arteriosklerose pga hyppig forekomst av nyrearteriestenose. Redusert smakssans. Tretthet, asteni, kvalme, hypotensjon, svimmelhet og hodepine. Stomatitt. Økte leverenzymmer. Eksantem, kløe, fotosensibilisering, angioødem og feber.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: Graviditet. Alvorlig aorta- eller mitralstenose.<sup>10</sup>

ACE-hemmere kan kombineres med tiazid-diuretika eller loop-diuretika. Det er viktig med regelmessig kontroll av serumnatrium, serumkalium og nyrefunksjonen.<sup>10</sup>

## **Angiotensin II reseptor antagonister (AT 1- blokkere)**

**Virkningsmekanismer:** Det finnes flere angiotensin II reseptorer, bl.a. AT 1 og AT 2. De markedsførte medikamentene blokkerer AT 1- reseptoren selektivt. Angiotensin II reseptor antagonistene hemmer derved en rekke effekter av angiotensin II i flere ulike typer vev bl.a. i karvegg, hjertet, nyrer, binyrer, nevroner i det sympatiske nervesystem og sentralnervesystemet.

- Medikamentene gir dilatasjon av vener og arterier slik at perifer motstand reduseres.
- Reduserer sympatikusaktivitet.
- Reduserer frisetting av aldosteron som gir økt utskillelse av natrium og vann.
- Gir økt nyregjennoblødning.
- Reduserer lungekapillærtrykk ved hjertesvikt og myokardhypertrofi.

Effektene er på de fleste områder identisk med ACE-hemmere, men AT 1-blokkere gir færre bivirkninger (se under).<sup>10</sup>

**Indikasjoner:** AT 1- blokkere kan anvendes som et tilleggsmiddel eller alene ved hypertensjon. AT 1- blokkere har blitt prøvd i flere kliniske studier ved hjertesvikt. Studiene viser at de er et alternativ for pasienter som ikke tolererer ACE- hemmere.<sup>10,14</sup> AT 1- blokkere er et alternativ til pasienter som har fått plagsom tørrhoste, kløe, urtikaria, angioødem eller andre bivirkninger ved bruk av ACE- hemmere.<sup>10</sup>

**Bivirkninger:** Bivirkningene til disse medikamentene er relativt milde. Det angis svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hodepine, tretthet og muskelsmerter. Hyperkalemi kan forekomme hos disponerte individer. Angioødem oppstår mye sjeldnere enn ved bruk av ACE-hemmere.<sup>10</sup>

**Forsiktighetsregler/ kontraindikasjoner:** Ved AT 1- blokkere gjelder de samme reglene som for ACE-hemmere. Hos hypovolemiske pasienter kan hypotensjon oppstå. Medikamentene må anvendes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjonen, hos pasienter med hyperkalemi, og ved aorta- og mitralstenose. Kontraindikasjon er sterkt nedsatt leverfunksjon fordi medikamentene metaboliseres i leveren.<sup>10</sup>

## **Adrenerge betareseptorantagonister**

**Virkningsmekanismer:** Betareseptorantagonister binder seg reversibelt til betaadrenerge reseptorer og hemmer betaadrenerge effekter som fremkalles av dopamin, noradrenalin og adrenalin. Betareseptorantagonistene påvirker en rekke organer bla hjertet, nyrene, sympatiske nerveender, bronkier, blodårer, lever, skjelettmuskel og sentralnervesystemet. Det er den hemmende effekten på hjertet som først og fremst utnyttes klinisk (nedsatt hjertefrekvens, kontraktilitet, ledningshastighet og metabolisme). De hemmende effektene er avhengige av vevenes stimuleringsgrad. De er små ved "hvile" og øker ved fysisk anstrengelse. Effektene er også avhengig av vevenes reseptorinnhold (mengde, fordeling mellom  $\beta$ 1- og  $\beta$ 2-reseptorer) og effektiviteten i reseptorsignaloverføringssystemet.<sup>10</sup>

De prinsipielle virkningene til betareseptorantagonistene er:

- De gir initialt en reduksjon av hjertefrekvens og minuttvolum og økt perifer karmotstand (mest uttalt for de ikke-selektive betareseptorantagonister). Hjertemuskulaturens kontraktilitet og oksygenbehov reduseres. Koronar blodstrøm

forbedres. Etter lang behandling avtar den perifere karmotstanden til nivåer ved behandlingsstart.<sup>10</sup>

- Betareseptorantagonister betegnes også som klasse II antiarytmika. De hemmer påvirkningen av sympatikus og katekolaminer på hjertet. Betablokkere setter ned den normale sinusfrekvensen og ledningshastigheten i AV-knuten. De reduserer tendensen til spontan ektopisk aktivitet og tendens til myokardiskemi ved anstrengelser. Dessuten homogeniserer betablokkere refraktærperioden i myokard, som i vesentlig grad bidrar til mindre ventrikkelflimmer.<sup>10,14</sup>
- Betablokkere har neuroendokrine effekter og reduserer frigjøring av renin og noradrenalin.<sup>10</sup>

Betareseptorantagonistenes viktigste effekt er betydelig reduksjon av ventrikkelflimmer og plutselig hjertedød. Andre antiarytmiske effekter bidrar til de gunstige totaleffekter ved hjertesvikt.<sup>10,14</sup>

De forskjellige beta-blokkerne har ulike egenskaper. De viktigste egenskapene er selektivitet i påvirkning av beta-reseptorene og lipidløslighet. Disse egenskapene blir delvis bestemmende for valg av legemidler, ut fra forventet effekt, bivirkninger og ledsagende sykdommer, spesielt ved hjertesvikt, obstruktive lungesykdommer og nyresvikt.<sup>18</sup>

Indikasjoner: Hjertesvikt. Atrieflimmer/atrieflutter. Angina pectoris. Hypertensjon.<sup>10</sup>

Bivirkninger: Den individuelle variasjonen er stor. I tillegg varierer bivirkningene med dose og midlenes reseptorselektivitet. Alvorlige bivirkninger er sjelden ved adekvat valg av type medikament og dosering.

NB! Selektive  $\beta_1$ -reseptorantagonister kan i høyere doser gi bivirkninger også pga av  $\beta_2$ -reseptorantagonist. Hyppige bivirkninger:

- Tegn på nedsatt perifer sirkulasjon - kalde hender og føtter, muskeltretthet ved anstrengelser.
- Sentralnervøse - tretthet, konsentrasjonsvansker, depresjon, svimmelhet, urolig søvn.
- Gastrointestinale plager – kvalme, brekninger.
- Impotens, nedsatt libido.
- Hudreaksjoner.
- Ikke-selektive betareseptorantagonister forlenger hypoglykemi. Kan også forverre obstruktive lungesykdommer.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: AV-blokk grad II og III. Dårlig sinusknutefunksjon. Ved obstruktiv lungesykdom og diabetes skal fortrinnsvis  $\beta_1$ -blokkere brukes.<sup>10</sup>

### Diuretika

Diuretika deles i flere ulike grupper:

- 1.) Loop-diuretika
- 2.) Tiazid-diuretika
- 3.) Kaliumsparende diuretika
- 4.) Osmotiske diuretika (mannitol, urea, glyserol)
- 5.) Karbonsyreanhydrasehemmere

De to siste brukes lite. Osmotiske diuretika kan forverre hjertesvikt ved å medføre hypervolemi.<sup>19</sup>



Diuretika har en symptomatiske effekt ved hjertesvikt. Ved akutt lungeødem har de dramatisk betydning. Ved hjertesvikt er det stort sett loop-diuretika som brukes.<sup>3,14</sup>

### 1.) **Loop-diuretika**

Virkningsmekanismer: Loop-diuretika virker ved å hemme reabsorpsjonen av natrium, kalium og klorid i den oppadstigende del av Henles sløyfe. Dette gir også økt utskillelse av kalsium og magnesium. Loop-diuretika gir relativt raskt en venedilatasjon som reduserer venøs tilbakestrøm til hjertet, reduserer preload og dermed hjertets arbeid. Virkningen er langt kraftigere enn tiazidenes. Den gunstige effekten av loop-diuretika ved lungeødem skyldes først og fremst venedilatasjon med reduksjon av fylningstrykk i hjertet, dernest den diuretiske effekten.<sup>10,15,19</sup>

Indikasjoner: Hjertesvikt. Nyresvikt. Komplisert hypertensjon. Ødemer av annen genese. Morbus Ménière.<sup>10</sup>

Bivirkninger: Hypokalemi, hypokloremi, hypomagnesemi og hypokalsemi. Retensjon av urinsyre. Allergiske hudreaksjoner. Gastrointestinalt besvær. Hypovolemi. Økning av serumtriglyserider.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: Alvorlig leversvikt. Anuri ved nyresvikt. Hypovolemi.<sup>10</sup>

### 2.) **Tiazid-diuretika**

Virkningsmekanismer: Tiazider øker utskillelsen av vann, natrium og klorid ved å hemme reabsorpsjonen av natrium i proksimale del av distale tubuli. Utskillelsen av kalium og magnesium øker også, mens utskillelsen av kalsium og urinsyre reduseres.<sup>10,15,19</sup>

Indikasjoner: Hypertensjon. Hjertesvikt.<sup>10</sup>

Bivirkninger: Svimmelhet, hodepine. Hypokalemi, magnesiumtap, hyponatremi, kalsiumretensjon og metabolsk alkalose. Redusert glukosetoleranse.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: Sterkt nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Refraktær hypokalemi, hypomagnesemi, hyperkalsemi. Symptomgivende hyperurikemi.<sup>10</sup>

For å motvirke medikamentets tendens til hypokalemi kan tiazider kombineres med ACE-hemmer, angiotensin II-reseptorantagonist eller kaliumsparende diuretikum.<sup>10</sup>

### 3.) **Kaliumsparende diuretika,**

Virkningsmekanismer: Denne typen diuretika virker ved å hemme absorpsjonen av natrium i den distale del av nefronet, og motvirker på den måten utskillelsen av kalium, magnesium og hydrogen i distale tubuli. Utskillelsen av salt og vann øker forholdsvis beskjedent, men potenseres sterkt ved kombinasjon med tiazid eller loop-diuretikum.<sup>10,15,19</sup>

Indikasjoner: Amilorid (salgsnavn Moduretic, som er et kombinasjonspreparat av amilorid og hydroklortiazid) brukes først og fremst i kombinasjon med annen diuretika

for å motvirke kalium- og magnesiumtap. Hypertensjon. Aldosteronantagonister som spironolakton og eplerenon har bevist gunstig effekt på mortaliteten ved hjertesvikt. Ødemer ved leversvikt og nefrotisk syndrom. Sekundær hyperaldosteronisme.<sup>10,14</sup>

Bivirkninger: Hyperkalemi. Nyresvikt. Metabolsk acidose.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: Redusert nyrefunksjon. Hyperkalemi.<sup>10</sup>

Det frarådes å kombinere amilorid med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonist unntatt i helt spesiell tilfeller og da under nøye kontroll. Pasienter som får aldosteron antagonist bør følges nøye.<sup>10,14</sup>

## **Nitrater**

Virkningsmekanisme: Glyseroltrinitrat omdannes via flere mellomtrinn bl.a. til NO som stimulerer produksjonen av cGMP bl.a. i glatte muskelceller og derved fremkaller relaksasjon. Det skjer dilatasjon først og fremst av vener og dernest av ”store” koronarkar. Ved vanlige terapeutiske doser dilateres arterioler i liten grad. Venedilatasjonen reduserer den venøse tilbakestrøm til hjertet (nedsatt preload). Den perifere karmotstand og det arterielle blodtrykket (afterload) reduseres vanligvis lite. Denne veneselektive dilatasjonen reduserer først og fremst volumbelastningen på hjertet, som igjen nedsetter hjertets arbeid og dermed oksygenbehovet.<sup>10,15</sup>

Indikasjoner: Angina pectoris. Hjertesvikt.<sup>10</sup>

Bivirkninger: Hodepine, flushing, kvalme, ortostatisk hypotensjon og evt synkope.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner: Hypotensjon.<sup>10</sup>

## **Digitalisglykosider**

De to viktigste digitalisglykosidene er digitoksin og digoksin.<sup>18</sup>

Virkningsmekanismer: Medikamentene øker hjertets kontraksjonskraft og reduserer samtidig frekvensen. Digitoksin virker mer på sentrale vaguskjerner enn digoksin. Digitoksin har lengre virkningstid enn digoksin (6-7 døgn mot 1,5 døgn).<sup>10,14</sup>

- Digitalisglykosidene hemmer et energikrevende transportsystem, natrium-kalium-ATP-asen i membranen av hjertemuskelceller. Dette fører til økt intracellulær kalsium via natrium-kalsium byttemekanismen, slik at mer kalsium blir tilgjengelig for det kontraktile apparat i hjertet. Det fremkalles en moderat økning av myokards kontraksjonskraft.
- Tilsvarende hemming av natrium-kalium-ATP-asen skjer også i baroreseptorene. Dermed synes disse å gjenvinne sin funksjon som er redusert ved hjertesvikt. Denne virkningen sees også hos pasienter uten hjertesvikt.
- Digitalis har en lett direkte vasokonstriktorisk effekt. Ved hjertesvikt, hvor sympatikusaktiviteten i utgangspunktet er økt, vil indirekte virkninger av digitalis føre til vasodilatasjon.
- Medikamentgruppen har en viss diuretisk effekt, og reduserer frigjøring av renin.

- Digitalis har en viss symptomatisk effekt ved hjertesvikt.<sup>10,14,18</sup>

Indikasjoner: Atrieflimmer/-flutter med rask ventrikkelfrekvens, spesielt ved samtidig hjertesvikt. Akutt og kronisk hjertesvikt, indisert som tilleggsbehandling.<sup>10</sup>

Bivirkninger: Digitalisglykosider gir få bivirkninger når de gis i lave doser. Ved høyere doser er de vanligste bivirkningene gastrointestinale; som anoreksi, kvalme, brekninger.<sup>10</sup>

Digitalis har best terapeutisk/toksisk ratio lavdosert. Symptomer på overdosering forsvinner ved å redusere dosen eller forbigående seponering, uten at ytterligere behandling er påkrevet.<sup>14</sup>

Digitoksin bør foretrekkes fremfor digoksin ved nyresvikt som hjertesviktpasienter ofte har.<sup>14</sup>

Kontraindikasjoner: WPW-syndrom. Risiko for ventrikkelflimmer.<sup>10</sup>

### **Kalsiumantagonister**

Virkningsmekanismer: Kalsiumantagonistene hemmer innstrømming av kalsiumioner via kalsiumkanaler først og fremst i glatte muskelceller i karvegg og i myokardceller. De prinsipielle virkningene er:

- Redusere perifer motstand, hjertets kontraksjonskraft og frekvens. Oksygenbehovet blir mindre, og blodtrykket senkes.
- Nedsatt AV-overledningshastighet gir en antiarytmisk effekt.
- Dilaterer koronarkarene slik at oksygentilgang til myokard øker.<sup>10</sup>

Indikasjoner: Hypertensjon. Profylaktisk mot anstrengelsesangina. Supraventrikulære arytmier. Subaraknoidalblødning. Raynauds fenomen. Ved hjertesvikt bremses ventrikkelfrekvensen ved atrieflimmer.<sup>10,14</sup>

Bivirkninger: Kan gi hypotensjon, svimmelhet, kvalme, hudreaksjoner, tendens til ankelødem. Enkelte av medikamentene kan gi AV-blokk og bradykardi. Medikamentet verapamil kan forverre hjertesvikt, spesielt i kombinasjon med betareseptorantagonister. Alle bivirkningene er doseavhengige.<sup>10</sup>

### **Acetylsalisylsyre (ASA)**

ASA motvirker trombedannelse og reduserer dødeligheten ved hjerteinfarkter samt frekvensen av nye infarkter. De fleste som har svikt på bakgrunn av koronarsykdom bør bruke ASA i lav dose.<sup>3</sup>

### **Marevan (Warfarin)**

Virkningsmekanismer: Warfarin hemmer syntesen av vitamin K- avhengige koagulasjonsfaktorer og koagulasjonshemmere i leveren. Ved mangel på vitamin K produseres inaktive koagulasjonsfaktorer og hemmere. Tiden fra start av behandling til full

terapeutisk effekt svarer til plasmahalveringstiden av normale faktorer og hemmere. Full antikoagulant effekt oppnås etter 5-7 døgn.

Warfarin absorberes fullstendig fra tarmen, metaboliseres i lever, og utskilles hovedsakelig via nyrene. INR normaliseres 4-5 dager etter seponering.<sup>10</sup>

Indikasjoner: Venøs tromboembolisme. Tromboseprofylakse ved visse typer kirurgi. Koronarsykdom. Atrieflimmer. Cerebrovaskulær sykdom, som TIA og embolier.<sup>10</sup>

Bivirkninger:

- Økt blødningstendens, alvorlige blødninger forekommer hos 2-5 %. Risikoen er relatert til INR, alder og kompliserende sykdommer.
- Allergisk vaskulitt.
- Hudnekroser.<sup>10</sup>

Kontraindikasjoner:

- Manglende samarbeidsvilje hos pasient (narkomane, alkoholikere og senil demente).<sup>10,14</sup>
- Trombocytopeni.
- Koagulasjonsdefekt.
- Alvorlig grad av nyresvikt.
- Hypertensjon (ubehandlet).<sup>10</sup>

## Statiner

Reduserer syntesen av kolesterol ved å hemme enzymet HMG-CoA-reduktase i leveren.<sup>15</sup>

Pasienter som har hjertesvikt pga koronarsykdom bør få statin etter gjeldende retningslinjer, men det er uklart hvorvidt medikamentet har effekt ved mer avansert svikt, spesielt hos eldre.<sup>3</sup>

## Antiarytmika

Legemidler mot hjerterytmeforstyrrelser (med unntak av digitalis) kan forverre hjertesvikt. Behandling av rytmeforstyrrelser utenom atrieflimmer hos hjertesviktpasienter er en spesialistoppgave.<sup>3</sup>

## Metoder

Vi har valgt å basere oppgaven vår på allerede eksisterende litteratur om hjertesvikt, og har ikke selv utført noe eksperimentelt arbeid. De studerte artiklene fant vi ved å søke på PubMed/Medline, Google og Cochrane. I PubMed og Cochrane har vi søkt på "heart failure", "betablokker", "ACE-inhibitor", "angiotensin receptor blocker", "diuretics", "spironolactone", "eplerenone", "digitalis", "betablokker AND heart failure", "ACE-inhibitor AND heart failure", "angiotensin receptor blocker AND heart failure", "diuretics AND heart failure", "spironolactone AND heart failure", "eplerenone AND heart failure", "digitalis AND heart failure", "Kjekshus" og "Wikstrand". I Goggle har vi brukt følgende søkeord: "heart failure AND betablokker", "ACE-inhibitor AND heart failure", "angiotensin receptor blocker AND heart failure", "diuretics AND heart failure", "CIBIS" og "CONSENSUS". Vi har også vært inne på nettsiden til Tidsskrift for den norske lægeförening og søkt på "hjertesvikt", "betablokker" og "ACE-hemmere". Andre sider vi har hentet informasjon fra er hjemmesiden til European Society of Cardiology og American Heart Association.

Nevnte søk gjorde at vi fant artikler med viktige studier, som stod i samsvar med vår problemstilling. Vi har valgt å avgrense oppgaven til et begrenset antall studier, som synes relevante både ut fra egne litteratursøk og veiledning. Vi vil redegjøre for metodikken bak de valgte studiene. Dette for å belyse studienes holdbarhet, validitet og repeterbarhet.

### CIBIS II:

Målet med studien var å undersøke om bisoprolol, en  $\beta_1$ -selektiv blokker, reduserer mortalitet uansett årsak ved kronisk hjertesvikt. Studien var randomisert, dobbelt-blind, multicenter, multinasjonal og placebo-kontrollert. 2647 pasienter i aldersgruppen 18-80 år deltok. LVEF var  $\leq 35\%$ , og pasientene var i NYHA-klasse III eller IV. Alle fikk standardterapi (diuretika + ACE-hemmer/andre vasodilatatorer). Intervensjonsgruppen fikk i tillegg bisoprolol 1,25mg daglig. Dosen ble økt trinnvis over mange uker til måldose 10mg daglig. Kontrollgruppen fikk tillegg av placebo. Det primære endepunkt var mortalitet av alle årsaker, og pasientene ble fulgt opp i 1,3år.<sup>20</sup>

### MERIT:

MERIT var en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie. Før hovedstudien hadde det vært en to ukers periode med placebo, enkeltblindet. Formålet med studien var å se på total mortalitet og sammenhengen mellom dødelighet og hospitalisering av alle årsaker ved hjertesvikt (tid til første hendelse). Flere andre kombinerte endepunkter ble også definert, det samme ble antall hospitaliseringer forårsaket av hjertesvikt og andre kardiovaskulære årsaker, og pasienter som ble trukket fra studien av ulike årsaker. Effekten på livskvaliteten ble vurdert i en substudie. Hovedinklusionskriteriene var symptomatisk hjertesvikt i minst tre måneder i NYHA-klasse II-IV og venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon  $\leq 40\%$  hos 40-80 år gamle menn og kvinner. Pasientene måtte ha vært på optimal behandling i minst to uker før randomiseringen; dvs en kombinasjon av diuretika og ACE-hemmer. Anbefalt dosering var en halv 25mg tablett metoprolol CR/XL en gang daglig hos pasienter i NYHA-klasse III-IV, og en 25mg tablett metoprolol CR/XL daglig hos pasienter i NYHA-klasse II. Det ble videre anbefalt å doble dosen etter hver andre uke for å oppnå høyest tolererbar dose. Måldosen var 200mg en gang daglig av metoprolol CR/XL eller placebo. Randomiseringen begynte 14.februar 1997, og den siste pasienten var randomisert 14.april 1998. 1990 pasienter ble randomisert til intensjonsgruppen og 2001 til kontrollgruppen. The International Steering Committee stoppet studien 31.oktober 1998, etter anbefaling fra Independent Safety Committee. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var ett år.<sup>21</sup>

### COPERNICUS:

COPERNICUS var en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie. Formålet med studien var å vurdere tidlige effekter av beta-blokkeren carvedilol hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. Studien inkludert 2289 pasienter med NYHA-klasse III eller IV, som var normovolemiske med LVEF < 25%. Pasientene fikk enten placebo eller carvedilol, med startdose på 3, 125mg to ganger daglig. Dosen ble opptitret til måldose 25mg to ganger daglig. Pasientene fikk i tillegg sin vanlige medisin mot hjertesvikt. Studiens endepunkt var død, hospitalisering, spesielle hendelser i løpet av de første åtte ukene, eller at pasientene trakk seg fra studien.<sup>22</sup>

### COMET:

Hensikten med studien var å sammenlikne de kliniske effektene av carvedilol (uselektiv beta-blokker) og korttidsvirkende metoprolol ( $\beta_1$ -selektiv) hos pasienter med kronisk hjertesvikt. COMET var en randomisert, dobbelt-blind, multitcenter, multinasjonal studie. Studien baserte seg på 3029 pasienter i NYHA-klasse II-IV, som tidligere hadde vært innlagt på sykehus pga en kardiovaskulær årsak. Pasientene hadde LVEF  $\leq$  35% og de mottok optimal behandling med diuretika og ACE-hemmere. Det primære endepunkt var mortalitet av alle årsaker. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8år. Pasientene fikk enten korttidsvirkende metoprolol titrert til måldose 50mg to ganger daglig, eller carvedilol titrert til måldose 25mg to ganger daglig.<sup>23</sup>

### CIBIS III:

Denne studien ønsket å undersøke effekten av seks måneders monoterapi med enten bisoprolol eller enalapril, etterfulgt av en kombinasjonsbehandling med begge medikamentene i 6-24 måneder hos pasienter med moderat hjertesvikt. Studien inkluderte 1010 pasienter over 65 år, innenfor NYHA-klasse II-III og med venstre ventrikkel ejectivesfraksjon < 35%. Pasientene ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnitt 1,25 år.<sup>24</sup>

### CONSENSUS:

Hensikten med studien var å bestemme om ACE-hemmeren enalapril reduserer mortaliteten hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt. CONSENSUS var en multinasjonal, randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie. Studien inkluderte 253 pasienter i NYHA-klasse IV og hjertestørrelse > 600mL/m<sup>2</sup> (menn) eller > 500mL/m<sup>2</sup> (kvinner). Inkluderte pasienter ble behandlet med diuretika og digoksin, pasienter med myokard infarkt de siste to måneder ble ekskludert. Det primære endepunkt var mortalitet av alle årsaker. Pasientene ble i gjennomsnitt fulgt opp i 188 døgn. Intervensjonsgruppen og kontrollgruppen fikk henholdsvis enalapril med startdose 5 mg daglig og placebo. Enalapril dosen ble økt til 10 mg to ganger daglig etter en uke, dersom det ikke oppstod bivirkninger. Maksimum dose 20 mg to ganger daglig ble så forsøkt avhengig av klinisk respons.<sup>25</sup>

### CHARM:

Studien ønsket å se på om angiotensin-resptor blokkeren candesartan reduserer kardiovaskulær mortalitet, død av andre årsaker og morbiditet hos pasienter med kronisk hjertesvikt og nedsatt LVEF. CHARM var en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert, internasjonalt studie. Pasienter i NYHA-klasse II-IV med LVEF  $\leq$  40% ble randomisert til to ulike grupper; intervensjonsgruppen fikk candesartan og kontrollgruppen fikk placebo. CHARM ble utført som to parallelle studier; CHARM-Alternative for pasienter som ikke tolererte ACE-hemmere, og CHARM-Added for pasienter som fikk ACE-hemmere. 2289 pasienter fikk candesartan og 2287 fikk placebo. Dosene ble titrert opp til 32mg en gang daglig, og pasientene ble observert 2-4 år (median tid 40 måneder). Det primære endepunkt

var kardiovaskulær død eller hospitalisering pga grunnsykdommen. Det sekundære endepunkt var mortalitet av alle årsaker. I tillegg deltok 3025 pasienter i CHARM-Preserved-studien, som var for de med LVEF > 40%.<sup>26</sup>

#### RESOLVD:

Studien sammenliknet effekten av angiotensin reseptor-blokker og ACE-hemmer, brukt alene eller i kombinasjonsbehandling. 768 pasienter i NYHA-klasse II-IV med LVEF < 40%, som på seks minutter klarte å gå under 500 meter fikk enten candesartan (4, 8 eller 16 mg), candesartan (4 eller 8 mg) pluss 20 mg enalapril eller 20 mg enalapril i 43 uker.<sup>27</sup>

#### ALLHAT:

ALLHAT var en randomisert klinisk studie. Den ble basert på 33 357 pasienter, som var ≥ 55 år og hadde en eller flere risikofaktorer for hjertesykdom i tillegg til hypertensjon. Gjennomsnittsalderen var 67 år. Ingen av pasientene hadde vært behandlet for hjertesvikt før. Pasientene ble tilfeldig selektert til å motta en av ulike typer blodtrykksmedisin; enten diuretika (chlorthalidone), kalsiumblokker (amlodipine) eller ACE-hemmer (lisinopril).<sup>28</sup>

#### DIG:

Målet med studien var å vurdere om digitalis i hjertesviktbehandlingen har effekt på overlevelsen, som var studiens primære endepunktet. Sekundære endepunkter var kardiovaskulær mortalitet, forverring av hjertesvikt og sykehusinnleggelser pga hjertesvikt eller andre årsaker. I hovedstudien ble 6800 pasienter med LVEF ≤ 45% randomisert til digoxin eller placebo. Flesteparten av pasientene tilhørte NYHA-klasse II eller III og brukte ACE-hemmere. 45% av pasientene brukte digitalis på forhånd. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 36 måneder.<sup>29</sup>

#### Spironolactone Treatment and Clinical Outcomes in Patients With Systolic Dysfunction and Mild Heart Failure Symptoms: A Retrospective Analysis:

Studien ble utført av Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine at the University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. Målet med studien var å se på kliniske effekter av aldosteron antagonist spironolakton hos pasienter med mild kronisk hjertesvikt. Det ble utført en retrospektiv analyse av 482 pasienter med LVEF ≤ 40% i NYHA-klasse I-II. 58% av pasientene fikk spironolakton, og gjennomsnittlig oppfølgingstid var 1029 dager.<sup>30</sup>

#### Eplerenone: selektiv aldosteron antagonist i behandling av kardiovaskulær og renal sykdom:

En undersøkelse utført av Department of Pharmacy Practice, Ernest Mario School of Pharmacy at Rutgers University, Piscataway, NJ, USA. Undersøkelsen ønsket å sammenfatte data om farmakologi, sikkerhet, effekt og terapeutisk bruk av eplerenone i behandling av kardiovaskulær og renal sykdom. Studien baserer seg på søk i Medline (januar 1980 – juli 2003) etter søkeord som "eplerenone", "aldosteron", "aldosteron antagonist", "spironolakton".<sup>31</sup>

#### CORONA:

CORONA, som er en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie, pågår ennå og ingen resultater er til nå publisert. Det primære endepunkt i undersøkelsen er å finne ut om rosuvastatin (10mg) reduserer risiko for kardiovaskulær mortalitet, ikke-fatal myokard infarkt eller ikke-fatal slag. Det sekundære endepunkt er død av alle årsaker. Inkludert i studien er menn og kvinner ≥ 60 år med kronisk symptomatisk systolisk hjertesvikt av iskemisk etiologi og ejsjonsfraksjon ≤ 40% (NYHA-klasse III eller IV) eller EF ≤ 35% (NYHA-klasse II). I tillegg må pasientene ikke bruke eller ha behov for kolesterol-senkende medikamenter.<sup>32</sup>

## Resultater

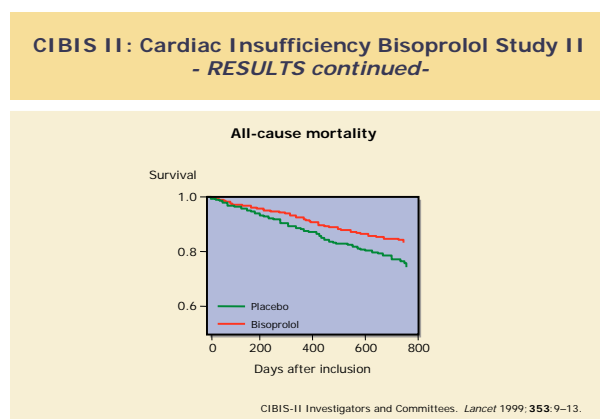
Effekten av betablokkere ved systolisk kronisk hjertesvikt er godt dokumentert i flere store internasjonale randomiserte, placebokontrollerte studier. Alle studiene, unntatt BEST-studien, viste en signifikant reduksjon av dødelighet fra 34% til 65%. En større reduksjon av dødelighet i US Carvedilol-studien kan bero på en tilfeldighet, idet det var relativt få dødsfall totalt. De fleste studiene viste en betydelig gevinst med hensyn til hospitalisering. Antall hospitaliseringer ble redusert fra 8% til 27%, noe som i stor grad skyldes reduksjon av innleggelser for hjertesvikt.<sup>33</sup> Se tabell 6.<sup>33</sup>

Tabell 6: Total dødelighet og totalt antall hospitaliseringer i fem store betablokkerstudier ved hjertesvikt<sup>33</sup>

Studie	Dødelighet					Hospitalisering				
	Placebo		Betablokker		Reduksjon av relativ risiko	Placebo		Betablokker		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	<sup>1</sup>
BEST	449	33	411	30	10	875	65	829	61	8

<sup>1</sup> Risikoreduksjon for antall hospitaliseringer er ikke oppgitt separat, men for det kombinerte endepunktet død og hospitaliseringer er risikoreduksjonen 24%

CIBIS II ble stoppet før tiden fordi mortaliteten var signifikant lavere i bisoprolol-gruppen enn i placebo-gruppen. Studien viste også signifikant færre tilfeller av plutselig død. NNT (Numbers Needed to Treat) = 18. Behandlingseffekten var uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og årsak.<sup>5,34</sup>



InCirculation.net

Figur 2.<sup>20</sup>

MERIT-HF er en annen studie som ble stoppet tidlig av The International Steering Committee, etter anbefaling fra The Independent Safety Committee. Pasientene ble fulgt opp



gjennomsnittlig et år. Mortaliteten av alle årsaker var signifikant lavere i metoprolol-gruppen enn i placebo-gruppen (7,2% versus 11,0%). NNT = 28. Studien viste også en reduksjon på 41% av tilfeller av plutselig død og 49% reduksjon i antall dødsfall pga forverret hjertesvikt. Dette er en dramatisk effekt på mortalitet.<sup>33,34</sup>

Som en substudie til MERIT-HF ble det forsket på hvilke pasienter som var i faresonen for å få sin hjertesvikt forverret ved oppstart av betablokkade, og på hvilket tidspunkt dette inntrådte. De første 90 dagene av studien var det blant pasienter i NYHA-klasse III-IV flere som sluttet med studiemedikasjonen i metoprolol-gruppen enn i placebo-gruppen (5,9% versus 8,1%). Fra dag 90 til slutten av studien derimot, var det motsatt. Den vanligste grunnen til at opptitreringen av betablokker ikke kunne fullføres, var lav hjertefrekvens. 11,3% av pasientene som fikk metoprolol versus 3,3% av de som fikk placebo, trakk seg i løpet av de første tre månedene. I følge Gottlieb et.al rapporterte de fleste pasientene ingen forandring i kliniske symptomer som tungpustenhet og fatigue. Artikkelforfatterne konkluderer med at ved forsiktig titrering kan metoprolol CR/XL trygt gis til den store majoriteten av pasienter med stabil mild til moderat hjertesvikt, med minimale bivirkninger eller forverring.<sup>35</sup>

Data fra MERIT-HF-studien har også blitt brukt til å se på effekt og tolererbarhet av betablokkade hos eldre med kronisk hjertesvikt. Hos pasienter  $\geq 65$  år ble total mortalitet redusert med 37%, plutselig død med 43%, og død ved forverring av hjertesvikt med 61%. Hospitalisering pga forverring av hjertesvikt ble redusert med 36%. Antallet pasienter  $\geq 65$  år som måtte behandles for å redde et liv (NNT) var 19, mens det var 40 blant pasienter i gruppen  $< 65$  år. Uavhengig av alvorlighetsgrad ble den relative risikoen redusert i begge aldersgrupper; 40% hos de  $\geq 65$  år og 31% hos de  $< 65$ . Eldre pasienter med alvorlig hjertesvikt (425 personer i NYHA-klasse III-IV med LVEF  $< 25\%$ ) og pasienter over 75 år (490 personer) viste tilsvarende risikoreduksjoner. Metoprolol CR/XL var trygg å bruke og godt tolerert, både ved start av behandlingen og under oppfølgingen.<sup>13</sup>

I forbindelse med MERIT-HF-studien har det også blitt sett på effekten av metoprolol CR/XL kombinert med høy versus lav dose av ACE-hemmer og digitalis. 1457 pasienter fikk høydose ACE-hemmer, og denne var tre ganger høyere enn lavdosen, som de resterende 2094 fikk. Mortaliteten ble redusert i tilsvarende grad i de to gruppene (RR = henholdsvis 0,69 og 0,64). Det var heller ingen signifikant forskjell på de to gruppene når det gjaldt mortalitet/sykehusinnleggelses av alle årsaker og mortalitet/sykehusinnleggelses pga hjertesvikt. På samme måte var reduksjonen i total mortalitet med metoprolol CR/XL lik hos pasienter som fikk høydose, lavdose eller ingen dose digitalis.<sup>36</sup>

CIBIS II og MERIT-HF var fokusert på pasienter med LVEF på henholdsvis  $< 35\%$  og  $< 40\%$ , mens COPERNICUS baserte seg på pasienter med lavere ejeksjonsfraksjon ( $< 25\%$ ). Også denne studien ble stoppet før tiden pga signifikant reduksjon i mortalitet i carvedilol-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Den kumulative risiko for død etter ett år var 18,5% i placebogruppen og 11,4% i intervensjonsgruppen. NNT = 18. Som i de tidligere studiene ble det vist reduksjon i sykehusinnleggelses og plutselig død. I en post hoc analyse av CIBIS II og MERIT-HF, som inkluderte høyrisiko pasienter med LVEF  $< 25\%$  og NYHA-klasse III-IV, ble liknende funn observert.<sup>34</sup>

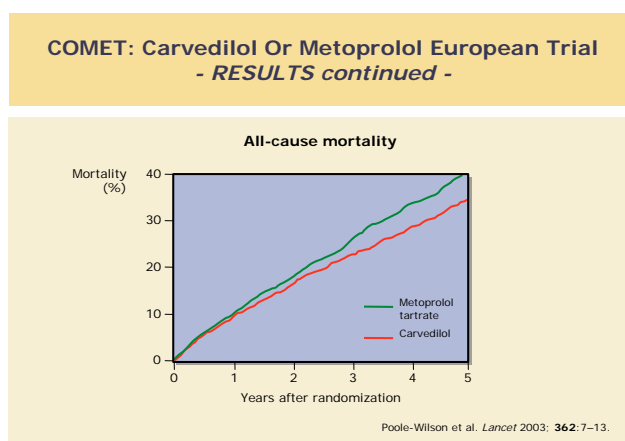
Som betablokkere har også aldosteron antagonister dokumentert klinisk effekt ved kronisk systolisk hjertesvikt, men det er uklart om betablokkere gir en tilleggseffekt hos pasienter som allerede står på aldosteron antagonister. Dette spørsmålet forsøkte man også å besvare i COPERNICUS-studien. Effekten av carvedilol var den samme blant pasientene som fikk eller

ikke fikk spironolakton, både når det gjaldt mortalitet av alle årsaker, død eller innleggelse pga kronisk hjertesvikt, død eller sykehusinnleggelse pga kardiovaskulær sykdom, og død eller sykehusinnleggelse av alle årsaker. Se tabell 7.<sup>37</sup>

Dødsårsak	Med spironolakton	Uten spironolakton
Mortalitet av alle årsaker	0,65	0,65
Død eller hospitaliseringer av alle årsaker	0,76	0,76
Død eller hospitaliseringer pga kardiovaskuære årsaker	0,61	0,75
Død eller hospitalisering pga kronisk hjertesvikt	0,63	0,70

Betablokkere er generelt godt tolerert ved hjertesvikt, og antallet som slutter med studiemedikasjon er i de fleste studier lavere hos dem som bruker betablokkere 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).<sup>33</sup>

I COMET-studien ønsket man å sammenlikne effekten av de to betablokkerne carvedilol og korttidsvirkende metoprolol. Etter en oppfølgingstid på 58 måneder, kom det frem at mortalitet av alle årsaker var lavere i carvedilol-gruppen (34%) enn i metoprolol-gruppen (40%). Det ble ikke observert noen forskjell i re-hospitalisering mellom de to gruppene. Like mange pasienter trakk seg fra studien i de to gruppene (32%), og hyppigheten av bivirkninger var lik (94% versus 96%).<sup>23,34</sup>



Det er godt dokumentert at betablokkere har gunstig effekt ved hjertesvikt, og disse anses nå som førstehåndspreparater ved tilstanden. Alle pasienter med symptomatisk mild til moderat hjertesvikt med venstre ventikkel-dysfunksjon bør behandles med ACE-hemmere og betablokkere, 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

betablokkere.<sup>33</sup> I tillegg er det teoretiske fordeler ved tidlig start av betablokkere, og CIBIS III ser på effekten på overlevelse og sykehusinnleggelser ved å starte behandling med ACE-hemmeren enalapril etterfulgt av betablokkeren bisoprolol, sammenliknet med motsatt rekkefølge.<sup>2,38</sup>

Det primære endepunkt i CIBIS III-studien var mortalitet av alle årsaker og hospitalisering. I studien kom det frem at av pasientene som startet sin behandling med bisoprolol døde 65 av 505 (12,9%). Blant de som fikk enalapril først døde 73 av 505 pasienter (14,5%). I gruppen som fikk bisoprolol først, ble 151 av 505 (30,0%) innlagt på sykehus i løpet av perioden. Av de som fikk enalapril først, ble 157 pasienter (31,2%) lagt inn på sykehus. I intention-to-treat prøven forekom det primære endepunkt hos 178 pasienter som fikk bisoprolol først, versus 186 pasienter som fikk enalapril først. I per-protocol prøven forekom det primære endepunkt hos 163 pasienter som fikk bisoprolol først, versus 165 pasienter som fikk enalapril først.<sup>2</sup>

Studier som har vurdert klinisk effekt av betablokkere har stort sett basert seg på pasienter som i tillegg har fått ACE-hemmer eller angiotensin reseptor-blokker (ARB). Derfor har det vært vanskelig å slå fast betydningen av betablokkere brukt alene. I den forbindelse ble det utført en meta-analyse på bakgrunn av seks store placebo-kontrollerte betablokker-studier av til sammen 13 370 pasienter. Effekten av betablokkere ble vurdert hos pasienter som ikke fikk (4,8%) sammenliknet med de som fikk (95,2%) ACE-hemmer/ARB. Det ene primære endepunkt var mortalitet av alle årsaker og død eller sykehusinnleggelser pga hjertesvikt. Hos pasienter som ikke fikk ACE-hemmer/ARB var relativ risiko (RR) for betablokker versus placebo 0,73. Til sammenlikning var RR 0,76 hos pasienter som fikk ACE-hemmer/ARB. Se tabell 8.<sup>39</sup>

Tabell 8: Effekt av betablokker versus placebo hos hjertesviktpasienter som fikk eller ikke fikk ACE-hemmer/angiotensin reseptor-blokker <sup>39</sup>										
	Ikke ACE-I/ARB					ACE-I/ARB				
	Placebo		Betablokker		RR	Placebo		Betablokker		RR
	Mort	n	Mort	n		Mort	n	Mort	n	
BEST	25	93	21	93	0,84	424	1261	390	1261	0,92
CIBIS I	4	29	2	34	0,43	63	292	51	286	0,83
CIBIS II	8	46	12	54	1,28	220	1274	144	1273	0,66
COPERNICUS	11	32	6	33	0,53	179	1101	124	1123	0,68
MERIT-HF	12	76	9	92	0,62	205	1925	136	1898	0,67
US Carvedilol	2	19	0	41	0,10	29	379	22	655	0,44
Totalt	62	295	50	347	0,73	1120	6232	867	6496	0,76

Det andre primære endepunkt var død eller sykehusinnleggelse pga systolisk kronisk hjertesvikt, som ble undersøkt i tre studier av 8988 pasienter. For pasienter som ikke fikk ACE-hemmer/ARB var RR for betablokker versus placebo 0,81. Tilsvarende tall for pasienter som fikk ACE-hemmer/ARB var 0,78. Dette viser at betablokkere har effekt også når det brukes som eneste medikament.<sup>39</sup>

ACE-hemmere har gunstig virkning ved kronisk systolisk hjertesvikt ved å redusere mortalitet, rehospitalisering og progresjon av symptomene. Av denne grunn er ACE-hemmere en naturlig del av standardbehandlingen av kronisk hjertesvikt, med mindre pasientene har kontraindikasjoner. To store studier, CONSENSUS og SOLVD, har vist ACE-hemmere

bedrer overlevelsen hos pasienter med kronisk hjertesvikt i alle NYHA-klasser. Død pga progresjon av hjertesvikt ble redusert hos pasienter med symptomer.<sup>4</sup> Det er begrenset bevis for at ACE-hemmere hindrer plutselig død hos pasienter med kronisk hjertesvikt, i motsetning til betablokkere som har veldokumentert effekt på dette området.<sup>2</sup>

CONSENSUS-studien ble stoppet før tiden etter anbefaling av Ethical Review Committee pga overbevisende positiv effekt av enalapril. Mortaliteten etter seks måneder var signifikant redusert i ACE-hemmer-gruppen (44% versus 26%).<sup>4</sup> Se tabell 9 og 10.<sup>25</sup>

Tabell 9.<sup>25</sup>

Mortalitet av alle årsaker					
	Placebo(n=126)		Enalapril (n=127)		Reduksjon i relativ risiko %
	Antall	%	Antall	%	
Mortalitet ved 6 måneder (180 dager)	55	44	33	26	40
Mortalitet ved ett år (360 dager)	66	52	46	36	31
Total mortalitet	68	54	50	39	27

Tabell 10.<sup>25</sup>

Kardiale dødsårsaker		
	Antall dødsfall	
	Placebo (n=126)	Enalapril (n=127)
Kardial død innen 24 timer etter nyoppståtte symptomer	19	20
Plutselig kardial død (innen 1 time etter nyoppståtte symptomer)	14	14
Forverring av hjertesvikt	44	22
Annen kardial død	1	2

Blant pasientene som fikk enalapril var det signifikant flere som fikk bedret sin NYHA-klasse (42% versus 22%). I enalapril-gruppen var det flere som trakk seg pga hypotensjon, men når en ser på alle pasientene som trakk seg fra studien var det ingen forskjell i antall på de to gruppene.<sup>25</sup>

I SOLVD ble pasienter i NYHA-klasse III-IV fulgt opp i gjennomsnittlig 3,45 år. Den kumulative mortalitet var 39,7% i placebogruppen sammenliknet med 35,2% i enalapril-gruppen.<sup>4</sup>

Pasienter med symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert LVEF har en høy risiko for død og sykehusinnleggelse til tross for behandling med ACE-hemmere, betablokkere og aldosteron antagonister. I CHARM-studien ønsket man derfor å se på om angiotensin reseptor-blokkeren candesartan reduserer kardiovaskulær mortalitet, morbiditet og mortalitet av alle årsaker hos pasienter med kronisk hjertesvikt og redusert LVEF.<sup>26</sup> CHARM-Added-studien omfattet 2548 pasienter med hjertesvikt og lav ejejsjonsfraksjon. Alle pasientene fikk optimalt hjertesviktregime, inklusive optimal dose ACE-hemmer. Hos de 1276 pasientene som fikk candesartan, ble risikoen for det primære endepunktet kardiovaskulær død eller hospitalisering pga hjertesvikt signifikant redusert med 15%. Resultatene var sammenliknbare med dem i CHARM-Alternative-studien, der 2028 pasienter med samme grad av hjertesvikt

fikk candesartan, men ingen ACE-hemmer pga intoleranse for preparatet. Her var risikoen for det primære endepunktet redusert med 23%. I CHARM-Preserved-studien med 3025 pasienter var hjertesvikten ikke så alvorlig og ejejsjonsfraksjonen høyere. Omtrent 20% i henholdsvis placebo- og candesartan-gruppen brukte en ACE-hemmer. Hos de candesartan-behandlede pasientene var det en tendens til reduksjon av det primære endepunktet kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt (11%).<sup>40</sup>

Det var flere pasienter som trakk seg fra studien pga medikamentelle bivirkninger i candesartan-gruppen enn i placebo-gruppen. Se tabell 11.<sup>26</sup>

Tabell 11.<sup>26</sup>

Oppgitt årsak til seponering av studiemedikasjon	Candesartan-gruppen, Antall pasienter	Placebo-gruppen, antall pasienter
Kreatininstigning	7,1%	3,5%
Hyperkalemi	2,8%	0,5%
Hypotensjon	4,2%	2,1%

RESOLVD undersøkte effekten av candesartan (en angiotensin reseptor-blokker) alene, enalapril alene og i kombinasjon på utholdenhet, ventrikkelfunksjon, livskvalitet, nevrohormon nivåer og tolererbarhet hos pasienter med hjertesvikt og stuvning. LVEF økte mer i gruppen som fikk både candesartan og enalapril enn i gruppen som fikk candesartan eller enalapril alene. Endediastolisk og endesystolisk volum økte mindre med kombinasjonsterapi enn med monoterapi. Blodtrykk, aldosteronnivå og BNP ble mer redusert med candesartan og enalapril sammen enn med hver av dem alene.<sup>27</sup>

I Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial), kom det frem enkelte resultater som ikke samsvarer med CHARM-studien. Denne studien viste at valsartan som tillegg til annen konvensjonell hjertesviktbehandling ikke førte til ytterligere redusert mortalitet. I en etterfølgende analyse av 1610 pasienter (32% av studiepopulasjonen), som ble behandlet med ACE-hemmer og betablokkere i utgangspunktet, ble tilleggsbehandling med valsartan uforventet assosiert med forverret utfall.<sup>26</sup>

Optimal blodtrykkskontroll er viktig både for å forebygge og kontrollere hjertesvikt. Det er ikke sikkert at det er likegyldig hvilken antihypertensiv behandling som velges. ALLHAT-studien viste at hypertensjonspasienter som fikk kalsium-blokkere eller ACE-hemmere hadde 40% større risiko for sykehusinnleggelse eller død pga hjertesvikt det første året enn pasienter som fikk diuretika. Etter det første året var forskjellen redusert. Da hadde pasientene på kalsium-blokkere 22% større risiko for å utvikle alvorlig hjertesvikt enn de som fikk diuretika, og de som fikk ACE-hemmere utviklet hjertesvikt i like stor grad som de som fikk diuretika.<sup>29</sup>

DIG-studien er den første og eneste studien som har vært tilstrekkelig stor til å kunne vise forskjell i overlevelse med eller uten digitalis hos pasienter med hjertesvikt. Reduksjon av relativ risiko for pasienter i digitalis-gruppen var 8% for sykehusinnleggelse totalt og 28% for hospitaliseringer for hjertesviktforverring. Se tabell 12.<sup>30</sup>

Tabell 12: Risikoreduksjon for sykehusinnleggelser i DIG-studien <sup>30</sup>					
Andel pasienter som ble innlagt					
Årsak til innleggelser	Digoksin (%)	Placebo (%)	Absolutt differanse (%)	Relativ risiko	NNT <sup>1</sup>
Innlagt i alt	64,3	67,1	-2,8	0,92	36
Innlagt pga kardiovaskulære hendelser	49,9	54,4	-4,5	0,87	22
Innlagt pga forverring av hjertesvikt	26,8	34,7	-7,9	0,72	13

<sup>1</sup> Numbers needed to treat: antall pasienter som må behandles med digoksin for å spare én innleggelse i løpet av 36 måneder.

Det var ingen forskjell verken i total dødelig eller kardiovaskulær mortalitet mellom de to gruppene. Likevel kunne man se en tendens i retning av redusert dødelighet pga hjertesvikt i digoksin-gruppen (11,6% mot 13,2%). Trenden var muligens motvirket av økt mortalitet pga alvorlige arytmier i digitalis-gruppen. En positiv korrelasjon mellom økning i serum-digoksin nivå og mortalitet kunne påvises. Funnet gjaldt også konsentrasjoner innenfor normalområdet.<sup>30</sup>

I en post hoc analyse av DIG ble det funnet 33% dødsfall blant pasientene som fikk placebo, 29% blant de med lav konsentrasjon av digoksin i serum og 42% blant de med høy konsentrasjon.<sup>41</sup>

På bakgrunn av DIG-studien konkluderte man med at lav serumkonsentrasjon av digoksin var assosiert med redusert mortalitet, mens høy konsentrasjon var assosiert med økt mortalitet i forhold til placebo.<sup>41</sup> MERIT-HF-studien viste at selv om pasienter får høy dose digoksin, blir ikke effekten av tilleggsbehandling med betablokkere opphevet.<sup>36</sup> Noen tilsvarende studie finnes ikke for digitoksin, men man regner med at digitoksin gir minst like god effekt som digoksin.<sup>16</sup>

RALES-studien (Randomized Aldactone Evaluation Study) viste at behandling med aldosteron antagonist spironolaktone førte til en 30% reduksjon i totalmortalitet blant pasienter med alvorlig hjertesikt. Likevel er ikke effekten ved mild hjertesvikt tilstrekkelig forsket på. Nåværende retningslinjer anbefaler ikke bruk av spironolaktone ved mild hjertesvikt. I den forbindelse har Baliga et al utført en retrospektiv analyse. Se tabell 13.<sup>31</sup>

Tabell 13: Effekt av spironolaktone sammenliknet med placebo <sup>31</sup>		
	Spironolaktone	Placebo
Antall dødsfall i oppfølgingsperioden	29 (12%)	19 (11%)
Hospitalisering for behandling av hjertesvikt i oppfølgingsperioden	35 (15%)	30 (17%)

Bakgrunnen for CORONA-studien er at ingen studier så langt har gitt klare indikasjoner for statiner i hjertesviktbehandlingen. Nåværende europeiske retningslinjer for pasienter med hjertesvikt inkluderer ikke noen anbefaling om bruk av statiner. CORONA inkluderer bare pasienter med systolisk hjertesvikt og ischemisk etiologi. Studien er ikke avsluttet, og håper å kaste lys over spørsmålet om statiner bør brukes i behandling av hjertesvikt.<sup>28</sup>

## Diskusjon

Betablokkere blir ofte gitt i suboptimal dose, hvis gitt i det hele tatt, selv om medikamentgruppens effekt er bevist i flere store studier. Det sympatiske nervesystem aktiveres systemisk på et tidligere stadium enn renin-angiotensinsystemet (RAS) ved kronisk hjertesvikt. Fordi betablokkere hemmer effektivt aktiveringen av begge systemene, mens ACE-hemmere har en mindre uttalt hemmende effekt av sympatikus, er det teoretiske fordeler ved tidlig start av betablokkade.<sup>2</sup>

Det er kjent at initiering og opptitrering av betablokkere kan medføre mindre og forbigående forverring av svikten. Dette er trolig pga medikamentgruppens initiale negative inotrope effekt. Av denne grunn bør hjertesviktpasienter være hemodynamisk stabile før man starter betablokker behandling. Det er mulig at denne initiale forverringen kan unngås etter hvert som klinikerens erfaring øker.<sup>2</sup>

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt må man begynne doseringen av betablokkere forsiktig, fordi man kan få en forbigående reduksjon av minuttvolum, og så trappe dosen gradvis opp.<sup>33</sup> Se tabell 14.<sup>33</sup>

	Metoprolol CR/XL (Selo-Zok)	Carvedilol (Kredex)
Startdose	12,5/25 <sup>1</sup> mg x 1	3,125 mg x 2
Opptrapping	Dobling hver annen uke	Dobling hver annen uke
Siktemål	200 mg x 1	50-100 mg x 2

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

Det foreligger en dose-respons-effekt, slik at man bør titrere opp inntil maksimal dose, eventuelt inntil pasienten ikke tåler høyere dose. Dersom man først har nådd en maksimal tolererbar dose for denne enkelte pasient, vil denne pasienten ha like stor effekt av betablokkade som dem som når en høyere maksimaldose. Som nevnt kan enkelte pasienter føle seg verre straks etter oppstart, og klinisk bedring sees ofte først etter 8-12 ukers behandling.<sup>33</sup>

Betablokkere tåles generelt bra ved gradvis opptrapping av dosen, men omtrent 5% tåler ikke oppstartsdose og må slutte. Hos pasienter som etter behandlingsstart med betablokkere blir verre, kan dose av ACE-hemmere eller diuretikum økes hvis det er tegn på væskeoverskudd (ødemer, lungestuvning). Blodtrykket påvirkes sjeldent ved bruk av betablokkere hos hjertesviktpasienter. Det er til og med sett en økning sammenliknet med placebo, da minuttvolumet øker mer under betablokkerbehandling. Dersom hypotensjon opptrer, er dette ofte tegn på væskeunderskudd, og diuretikadosen eller ACE-hemmerdosen bør forbigående reduseres.<sup>33</sup>

Til tross for alle de aldersrelaterte forandringene som skjer, viser analyse fra MERIT-HF at behandling med metoprolol CR/XL både er trygg, veltolerert og har god klinisk effekt hos eldre pasienter med kronisk hjertesvikt. Risikoen for å dø av hjertesvikt øker trinnvis med alderen; denne var fire ganger så høy blant pasienter over 65 år som de under 65. Det er verdt å legge merke til at behandling med metoprolol CR/XL nesten fullstendig reduserte denne økte risikoen. Plutselig død er den vanligste dødsårsaken ved hjertesvikt, uansett alder, og opptrer nesten dobbelt så hyppig som død pga forverret hjertesvikt hos pasienter over 65 år.

Det er viktig å understreke at den beskyttende effekten av betablokkere på plutselig død også gjelder pasienter over 65 år.<sup>13</sup>

Når man tar i betraktning den høye andel eldre pasienter med hjertesvikt og den beviste effekt av betablokkere, gir det holdepunkter for at betablokkade gitt til eldre pasienter skulle kunne føre til signifikante reduksjoner i kostnader og helsetjenester. Det er verdt å legge merke til at pasienter i NYHA-klasse II og III utgjør den største andelen av pasienter med hjertesvikt. Det er i denne populasjonen at tillegg av betablokkere til annen terapi, vil ha størst helsegevinst.<sup>13</sup>

En substudie til MERIT-HF viste at betablokkeren metoprolol CR/XL reduserte mortalitet av alle årsaker og sykehusinnleggelses pga hjertesvikt, uavhengig av om pasientene fikk høy eller lav dose ACE-hemmer eller digitalis, eller ikke digitalis i det hele tatt. I denne studien ble det ikke vist noen forskjell på overlevelse mellom de som fikk høy dose digitalis og de som fikk lav dose.<sup>36</sup>

I klinisk praksis er det mange hjertesviktpasienter som ikke oppfyller inklusjonskriteriene til MERIT-HF-studien, og dette er blitt sett på i en substudie. 41% av studiepopulasjonen oppfylte inklusjonskriteriene, mens majoriteten (59%) hadde minst ett eksklusjonskriterium. Imidlertid var behandling med betablokkere også hos pasienter som ikke var inkludert i den opprinnelig MERIT-HF-studien, assosiert med en signifikant reduksjon av mortalitet uansett årsak. Pasientene ble fulgt opp i en periode på ca tre år.<sup>42</sup>

I tillegg til COPERNICUS er det bare en studie som har sett på effekt av betablokkere ved alvorlig kronisk hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV). BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) viste at bucindolol, en ikke-selektiv betablokker, og mild vasodilatator, ikke gav signifikant reduksjon i mortalitet. Grunnen til forskjellig utfall i BEST og COPERNICUS er ikke fullstendig forstått, men understreker ulikheter blant betablokkere.<sup>43</sup>

COMET-studien illustrerer at valg og dosering av betablokkere kan ha signifikant påvirkning på utfallet hos pasienter med hjertesvikt.<sup>34</sup> Det er tre betablokkere som har dokumentert effekt ved hjertesvikt; metoprolol CR/XL, bisoprolol og carvedilol, til tross for at deres farmakologiske profil er forskjellig.<sup>33,44</sup> I COMET-studien hadde carvedilol bedre effekt på mortalitet enn metoprolol, men formen for metoprolol var ikke den samme som i MERIT-HF-studien og måldosen var lavere. I MERIT-HF ble det brukt metoprolol controlled release/extended release (CR/XL), noe som sikrer en mer langvarig effekt. Man kan derfor ikke si noe sikkert om hvilket av de to medikamentene som bør foretrekkes ved hjertesvikt.<sup>23,34</sup>

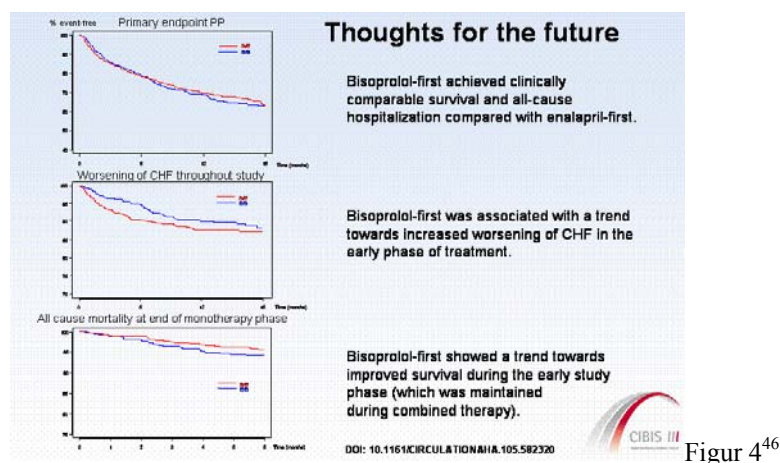
Før CIBIS III var det kun to små studier som hadde undersøkt hvor viktig rekkefølgen av medikamentene i behandlingen av kronisk hjertesvikt er. I CARMEN (Carvedilol and ACE-inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation) ble det vist at betablokkeren carvedilol var minst like effektiv som enalapril når det gjaldt venstre ventrikkel volum bedømt ut fra ekkokardiografi. Kombinasjonsbehandlingen hadde flere fordeler fremfor hver av medikamentene brukt alene. Tolkningen av resultatene var imidlertid vanskelig pga den store andelen av pasienter som fikk ACE-hemmere. I en nyere studie av Sliwa et al undersøkte de effekten av behandling med carvedilol, etter fulgt av perindopril, sammenliknet med den motsatte rekkefølgen, hos pasienter med nylig diagnostisert hjertesvikt.<sup>2</sup> Sliwa et al konkluderte med at start med carvedilol før ACE-hemmer resulterte i høyere tolererbar dose av carvedilol, forbedret funksjonsklasse og venstre ventrikkel funksjon.<sup>45</sup> Studien var



imidlertid ikke stor nok til å trekke sikre konklusjoner for hvilket medikament man bør begynne hjertesviktbehandlingen med. Dette var noe av bakgrunnen for CIBIS III-studien.<sup>2</sup>

Det var flere grunner til at man begynte å stille spørsmål ved de gjeldende retningslinjer for behandling av kronisk hjertesvikt. Det er vist at ACE-hemmere i gjennomsnitt reduserer mortaliteten med 20-25%, mens tilleggshandling med betablokkere fører til en ytterligere reduksjon på ca 35%. Som tidligere nevnt er aktivering av sympatikus den første nevrohumorale kompensasjonsmekanismen som skjer ved kronisk hjertesvikt. Dette kan tyde på at betablokkade bør initieres så tidlig som mulig. Betablokkere er også vist å være mer effektive enn ACE-hemmere i å redusere plutselig død, som er den vanligste dødsårsaken tidlig i forløpet av hjertesvikt. I tillegg hemmer betablokkere renin frigjøring. Pasienter som behandles med ACE-hemmere har økt risiko for nyresvikt, og betablokkere reduserer denne risikoen. Dette er et argument for at behandling med betablokkere før startes ACE-hemmere.<sup>1</sup>

CIBIS III-studien viste at hos pasienter i NYHA-klasse II-III med nedsatt LVEF var det ingen forskjell på effektivitet og trygghet avhengig av om man startet behandlingen med bisoprolol, etterfulgt av enalapril, eller i motsatt rekkefølge. Det ble ikke observert noen forskjell på de to behandlingsstrategiene når det gjaldt sykehusinnleggelses av alle årsaker. Blant pasientene med LVEF < 28% var behandling som startet med bisoprolol signifikant overlegen i forhold til behandling som startet med enalapril. Det motsatte var tilfellet hos pasienter med LVEF ≥ 28%. Strategien med bisoprolol først så ut til å ha bedre effekt på overlevelse; færre pasienter døde og dødsfallene oppstod på et senere tidspunkt. I begge gruppene ble det første medikamentet gitt i høyere doser i kombinasjonsbehandlingen, noe som kan være relevant med tanke på overlevelse. I motsetning til effekten på overlevelse, var behandling som startet med bisoprolol assosiert med en høyere frekvens av endepunktet ”forverring av hjertesvikt som krever innleggelse i sykehus/oppstår på sykehus”. Denne trenden var spesielt tydelig i begynnelsen av studien. Det er ingen sikker forklaring på dette funnet, men det er usannsynlig at det skyldes for rask opptitrering av bisoprolol. Opptitreringen i CIBIS-studien foregikk saktere enn i tidligere studier. Betablokkere kan forårsake en mindre og forbigående forverring av svikten i begynnelsen av behandlingen, trolig pga den negative inotrope effekt.<sup>2</sup>



Figur 4<sup>46</sup>

I per-protokol analysen kom pasientene som hadde fått bisoprolol først dårligere ut enn de som hadde fått enalapril først, mens i intention-to-treat analysen kom de to ut som likeverdige. Vanligvis er det per-protokol analyse som foretrekkes, men i studier med relativ lang oppfølgningstid, som CIBIS III, blir per-protokol prøven vanskelig å definere. Derfor kan intention-to-treat analysen være like relevant, spesielt fordi kun fire pasienter i denne prøven trakk seg fra studien.<sup>2</sup>

Et motargument til CIBIS III-studien kan være at 26 ukers monoterapi ikke inngår i dagens retningslinjer for hjertesviktbehandling. Det er dessuten viktig å understreke at pasientene i studien hadde mild-moderat hjertesvikt, og at resultatene ikke nødvendigvis også gjelder pasienter med mer alvorlig svikt.<sup>47</sup>

Studier har vært gjennomført for å undersøke om angiotensin reseptor-blokkerne valsartan og candesartan er nyttige tilleggsmedikamenter hos pasienter som har et ordinært hjertesviktregime, inklusive ACE-hemmere. I VALIANT-studien kom kaptopril og valsartan ut likeverdige når det gjaldt reduksjon av en rekke kardiovaskulære endepunkter. Kombinasjonen av kaptopril og valsartan økte bivirkningsfrekvensen uten at overlevelsen ble bedret.<sup>40</sup> Verken RESOLVD eller Val-HeFT studiene viste at kombinasjonsbehandling med ACE-hemmer og angiotensin reseptor-blokker reduserer mortaliteten mer enn medikamentene brukt alene. Studiene utelukker på den annen side ikke at kombinasjonsbehandlingen kan ha gunstige tilleggseffekter.<sup>4,26,27</sup> I følge Young et al ble det derimot i CHARM-Added-studien påvist at tilleggbehandling med candesartan til standard hjertesviktbehandling hos pasienter med LVEF  $\leq$  40%, reduserte risikoen både for kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse pga dekompensert hjertesvikt og mortalitet av alle årsaker. Standardbehandlingen bestod av ACE-hemmer, betablokker, aldosteron antagonist, eller alle tre.<sup>26</sup>

En samlet vurdering av disse studiene gir ikke støtte for at kombinasjonen av ACE-hemmere og angiotensin reseptor-blokkere skal introduseres i klinisk praksis, men at AII-reseptor-blokkerne er effektive når de administreres på toppen av et hjertesviktregime som ikke inneholder ACE-hemmer.<sup>40</sup>

ACE-hemmere har mer solid og omfattende dokumentasjon for effekt og nytte enn angiotensin reseptor-blokkere.<sup>40</sup> Fordi det til nå ikke er påvist noen kliniske forskjeller mellom ACE-hemmer og angiotensin reseptor-blokker, bør ACE-hemmere forbli førstevalget hos pasienter med kronisk hjertesvikt.<sup>4</sup> Dersom pasientene ikke tåler ACE-hemmere, er angiotensin reseptor-blokkere et godt alternativ. Det er imidlertid forskjell mellom de ulike ACE-hemmerne, både i effekt og bivirkningsprofil. Observasjonsstudier viser at ACE-hemmere i klinisk praksis brukes i lavere doser enn de som er brukt i kliniske studier.<sup>40</sup>

DIG-studien har sett på nytten av å legge digoxin til en ACE-hemmer. Slik tilleggbehandling førte til redusert mortalitet pga hjertesvikt eller sykehusinnleggelser pga hjertesvikt. I følge Gheorghiadu et al har det større gevinst og lavere risiko for bivirkninger å legge digoxin til ACE-hemmer sammenliknet med å legge til angiotensin reseptor-blokker.<sup>48</sup>

Så langt vi vet, er det ikke utført store kontrollerte studier som har dokumentert effekten av diuretika. Nytten av diuretika er ubestridt, men det er ikke dokumentert effekt på mortalitet.<sup>49</sup> I ALLHAT-studien kom man frem til at diuretika forebygger hjertesvikt bedre enn kalsium blokkere, og bedre enn, i hvert fall på kort sikt, ACE-hemmere. En mulig årsak til diuretikas gunstige virkning er at denne medikamentgruppen reduserer volumbelastningen på hjertet. ACE-hemmere remodellerer hjertet, noe som kan ha en mer langsiktig forebyggende effekt.<sup>29</sup> Det er imidlertid stilt spørsmål ved ALLHAT-studien pga usikker hjertesvikt diagnose hos noen av pasientene.<sup>16</sup>

Diuretika bør alltid kombineres med ACE-hemmer og betablokker. Diuretika brukes først og fremst hos pasienter med væskeoverskudd (ødemer, lungestuvning). Furosemid er førstevalg ved hjertesvikt. Man bør begynne med en moderat dose, evt et preparat med forlenget virketid. Det er viktig å være oppmerksom på elektrolyttforstyrrelser.<sup>5</sup>

Digitalispreparater for behandling av kardiovaskulære sykdommer har vært i klinisk bruk i mer enn 200 år. Å behandle pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer med rask ventrikelrespons med digitalis, har i lengre tid vært akseptert som standardbehandling. Derimot har digitalis sin rolle i behandling av hjertesvikt med sinusrytme vært usikker. Bruk av digitoksin har lang tradisjon i Norge, mens man i andre land nærmest utelukkende bruker digoksin. De fleste studier med digitalisglykosider er blitt utført med digoksin.<sup>30</sup>

DIG-studien viste at digoksin reduserte sykehusinnleggelser pga forverret hjertesvikt, men hadde ingen effekt på mortaliteten hos pasienter med LVEF  $\leq$  45%. Hos pasienter med LVEF  $>$  45%, påvirket ikke digoksin mortalitet eller sykehusinnleggelser. En post hoc analyse av DIG kom frem til at serum digoksin konsentrasjon innenfor verdiene 0,5-0,9 ng/mL reduserte mortalitet og sykehusinnleggelser hos alle hjertesviktpasienter, inkludert de med diastolisk dysfunksjon. Ved høyere digoksin konsentrasjoner ble antall sykehusinnleggelser pga hjertesvikt redusert, men mortalitet og hospitalisering av alle årsaker ble ikke påvirket.<sup>41</sup>

Bruken av digoksin i hjertesviktbehandlingen har i de siste årene gått ned, og digitalis er blitt en andrehandsbehandling ved hjertesvikt og sinusrytme.<sup>30</sup> Dette til tross for at digitalis er det eldste og antagelig billigste medikamentet brukt i hjertesviktbehandlingen. I industrialiserte land, hvor diuretika og ACE-hemmere utgjør det mest brukte regimet, kan digoksin spille en viktig rolle i å redusere morbiditet, mortalitet og helsekostnader. I utviklingsland, hvor de fleste hjertesviktpasientene ikke har råd til teknisk utredning og dyre medikamenter, er digoksin det eneste tilgjengelige medikament som kan spille en viktig rolle i å redusere mortalitet og morbiditet. Fordi retningslinjene som gjelder i i-land har gitt digitalis en mindre viktig rolle i behandlingen, er det sannsynlig at også klinikere i u-land reduserer sin bruk av digitalis. Dette kan føre til økt morbiditet og mortalitet hos millioner av hjertesviktpasienter over hele verden. Digitalis er det eneste inotrope medikament som ikke øker mortaliteten. Det har lenge vært kjent at effekten av digoksin er avhengig av serumkonsentrasjonen. Det er imidlertid først i post hoc studien av DIG at det er blitt vist en gevinst ved lav konsentrasjon av digoksin i serum.<sup>41</sup>

Digitalis er fortsatt standardterapi i frekvensregulerende behandling av hjertesvikt med kronisk atrieflimmer. Digitalis påvirker ikke overlevelse hos pasienter med hjertesvikt og sinusrytme, men forbedrer symptomer og reduserer antall hospitaliseringer for dekompensert hjertesvikt. Hos pasienter som allerede bruker digitalis kan seponering medføre forverring av hjertesviktsymptomer. Digitalis- og kaliumkonsentrasjoner i serum bør kontrolleres regelmessig. Kaliumnivåer skal holdes i øvre referansenivåer. Det anbefales en kombinasjon med 12,5-25 mg spironolakton hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV). I følge Manhenke og Dickstein kan vi ikke forvente noen ny stor digitalisstudie, og vi må basere fremtidig bruk av medikamentet på eksisterende data.<sup>30</sup>

I de europeiske retningslinjer for behandling av hjertesvikt er følgende anbefalinger om bruk av aldosteronblokker gitt:

- Aldosteronblokkere anbefales som tillegg til ACE-hemmer, betablokker og diuretikum ved alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV) for å redusere dødelighet og sykkelighet.
- Aldosteronblokkere anbefales som tillegg til ACE-hemmer og betablokker ved hjertesvikt etter hjerteinfarkt ledsaget av nedsatt pumpefunksjon av venstre ventrikel og tegn på hjertesvikt eller ved diabetes.<sup>50</sup>

Fordi aldosteron nivåer har vært vist å korrelerer positivt med alvorlighetsgraden av systolisk hjertesvikt, er gevinsten ved spironolaktonbehandling forventet å være mindre uttalt hos de med mild svikt. Imidlertid, fordi aldosteron blokkade har vist å redusere risikoen for hypokalemi og plutselig hjertedød, kan spironolaktonbehandling bidra til signifikant bedring hos pasienter med mild hjertesvikt. Blant pasienter med mild svikt utgjør plutselig død en stor andel av dødsårsakene. Analysen til Baliga et al konkluderte med at hos pasienter med mild hjertesvikt, behandlet med tiazid diuretika, var spironolakton assosiert med redusert risiko for ”major cardiac event” eller rehospitalisering pga hjertesvikt. Noe som kan tale mot studiens validitet er at de to gruppene var noe forskjellige. Blant annet var pasientene som ble behandlet med spironolakton signifikant yngre, i mer alvorlig NYHA-klasse og flere hadde biventrikulær pacemaker. I tillegg hadde de lavere blodtrykk og lavere serum natrium. 19,7% av pasientene som fikk spironolakton sluttet med studiemedikasjonen i løpet av oppfølgingsperioden. Det er behov for en randomisert kontrollert studie for å kunne nøyaktig definere de kliniske effektene av spironolakton hos pasienter med mild kronisk hjertesvikt.<sup>31</sup> Eplerenone kan muligens være en ny måte å optimalisere aldosteron blokkade på. Dette medikamentet er, i motsetning til spironolakton, en selektiv aldosteron antagonist.<sup>32</sup>

Aldosteronblokkere gir økt fare for nyresvikt og hyperkalemi. De europeiske retningslinjene anbefaler at aldosteronantagonist ikke startes når S-kreatinin > 250mikromol/L eller S-kalium > 5,0mmol/L. For de fleste pasienter vil spironolakton være det naturlige førstevalg pga dokumentert effekt hos pasienter med kronisk hjertesvikt, som er den største målgruppen. Det er også en betydelig prisforskjell i favør av spironolakton.<sup>50</sup>

Tabell 15: Sammenlikning av spironolakton og eplerenon ved hjertesvikt <sup>50</sup>		
	Spironolakton	Eplerenon
Preparater i Norge med indikasjon hjertesvikt	Spirix ”Nycomed Pharma”	Inspira ”Pfizer”
Godkjent indikasjon	Behandling av kronisk hjertesvikt i NYHA-klasse III/IV i tillegg til standardbehandling.	Eplerenon er indisert som tillegg til standardbehandling, inkludert betablokkere, for å redusere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med stabil venstre ventrikel dysfunksjon (LVEF ≤ 40%) og klinisk påvist hjertesvikt etter nylig gjennomgått hjerteinfarkt.
Dosering	25 mg daglig. Dosen kan reduseres ved hyperkalemi og kreatininsstigning	50 mg daglig er anbefalt dose. Opptapping og /eller redusert dose etter måling av S-kalium.
Klinisk viktige bivirkninger	Hyperkalemi, kreatininstigning, hyponatremi, hypotensjon, gynekomasti.	Hyperkalemi, kreatininstigning, hyponatremi, hypotensjon.
Refusjon	Refusjon etter paragraf 9, punkt 12.	Refusjon etter paragraf 9, punkt 12, kun etter resept fra sykehus for inntil 6 måneder.
Pris for ett års behandling	450 kr (25 mg daglig)	7750 kr (50 mg daglig)

I følge analyser basert på data fra EPHEBUS-studien gir behandling med eplerenon en liten signifikant økning i vunne leveår og en økning i kvalitetsjusterte leveår sammenliknet med placebo.<sup>50</sup>

Det er så langt ikke utført noen store randomiserte kliniske studier om statiner er bedre enn placebo i hjertesviktbehandling. Dette er bakgrunnen for den kommende CORONA-studien. Noen ikke-randomiserte observasjonsstudier har vist bedret overlevelse med statiner hos pasienter med både ischemisk og non-ischemisk hjertesvikt. Det er flere forskjeller på hjertesviktpasienter og pasientene som har deltatt i tidligere statin-studier; de har høyere risiko for plutselig død og død pga forverret hjertesvikt, lavere risiko for myokard infarkt, de kan ha normalt eller lavt plasma kolesterolnivå (noe som reduserer potensialet til statinene), de er eldre, har mer komorbiditet, de bruker flere medikamenter og mange har redusert nyre- og leverfunksjon (som kan føre til ukjent interaksjoner med statiner). I teorien kan statiner ha skadelig effekter ved hjertesvikt, ved at lave og minkende konsentrasjoner av LDL og total kolesterol er assosiert med forverret prognose. Statiner reduserer insidensen av myokard infarkt, slag etc. Hvor viktig denne virkningen er er imidlertid usikkert, pga den lave risikoen for myokard infarkt hos hjertesviktpasienter uten koronarsykdom.<sup>28</sup>

Målsettingen med behandlingen er å bedre underliggende sykdom, hindre progrediering og redusere sykkelighet og dødelighet. Dagens sviktbehandling kan påvirke alle disse forhold. Det er viktig å behandle koronar iskemi, motvirke reinfarkt, samt behandle hypertensjon. Pasienter som kan ha nytte av kirurgisk behandling, må vurderes med henblikk på dette.<sup>5</sup> Hjertesvikt bør, uavhengig av funksjonsklasse, behandles medikamentelt. Unntaket er pasienter i NYHA-klasse I med tilnærmet normal ejeksjonsfraksjon (> 45%). Man bør bruke medikamenter som har dokumentert effekt og tilstrebe et enklest mulig regime.<sup>5</sup>

I tillegg til de medikamentklassene vi har konsentrert oss om i denne oppgaven, kan også andre medikamenter legges til etter behov og individuell vurdering. Acetylsalisylsyre (ASA) reduserer dødeligheten ved hjerteinfarkt og frekvensen av nye infarkter. ASA brukes hos pasienter med hjertesvikt som har koronarsykdom. Warfarin gis til sviktpasienter med dilatert kardiomyopati, atrieflimmer, ventrikelaneurismer og nyoppståtte ventrikkeltromber, og i blant etter hjerteinfarkt. I følge Gullestad og Madsen har langtidsvirkende nitrater sannsynligvis en liten positiv effekt på overlevelsen ved hjertesvikt, og er spesielt godt egnet hos pasienter med svikt og angina pectoris. Antiarytmiske medikamenter (med unntak av betablokker og digitalis) har ingen rutinemessig plass i behandlingen av hjertesvikt. Immunmodulerende behandling er under utprøving.<sup>5</sup>

Revaskularisering kan være nyttig hos pasienter med tegn på iskemi. Klaffekirurgi bør gjennomføres hos pasienter med signifikant aortastenose før venstre ventrikkels funksjon skades varig. Innleggelse av biventrikulær pacemaker hos pasienter med hjertesvikt og grenblokk bedrer myokardfunksjonen hos utvalgte pasienter. Hjertetransplantasjon er et alternativ ved alvorlig hjertesvikt (vanligvis NYHA-klasse IV) hvor annen behandling ikke gir tilstrekkelig symptomatisk lindring.<sup>5</sup>

Sannsynligvis vil dødeligheten ved hjertesvikt forbli betydelig, selv om tidlig igangsatt terapi kan bedre overlevelsen betraktelig.<sup>5,51</sup> Flere studier har vist suboptimal bruk av ”evidence-based” hjertesviktbehandling. En mulig måte å forbedre dette på kan være egne hjertesvikt-klinikker, hvor spesialutdannet personale kan tiltrettelegge pasientenes behov og optimalisere behandling.<sup>51</sup> I tillegg er det viktig å sette inn tiltak for å bedre kunnskap blant allmennleger og indremedisinere.

## **Konklusjon**

Betablokkere blir ofte gitt i suboptimal dose, hvis de blir gitt i det hele tatt, selv om medikamentgruppens effekt er bevist i flere store studier. Hos pasienter med kronisk hjertesvikt må man begynne doseringen av betablokkere forsiktig, fordi man kan få en forbigående reduksjon av minuttvolum, og så trappe dosen gradvis opp. Studier har vist at den gunstige effekten av betablokkade også gjelder pasienter over 65 år og andre pasienter som i utgangspunktet ble ekskludert fra MERIT-HF-studien. Det er tre betablokkere som har dokumentert effekt ved hjertesvikt; metoprolol CR/XL, bisoprolol og carvedilol. Det er mye som tyder på at man bør begynne med betablokkere så tidlig som mulig i behandlingen. I følge Willenheimer tyder resultatene i CIBIS III på at det er like trygt å starte hjertesviktbehandlingen med bisoprolol som med en ACE-hemmer.

Det er ikke støtte for at kombinasjonen av ACE-hemmere og angiotensin reseptor-blokkere skal introduseres i klinisk praksis, men AII-reseptor-blokkerne er effektive når de administreres på toppen av et hjertesviktregime som ikke inneholder ACE-hemmer. I følge Gheorghiane et al har det større gevinst og lavere risiko for bivirkninger å legge digoxin til ACE-hemmer sammenliknet med å legge til angiotensin reseptor-blokker.

ACE-hemmere har mer solid og omfattende dokumentasjon for effekt og nytte enn angiotensin reseptor-blokkere, derfor bør ACE-hemmere forbli førstevalget hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Dersom pasientene ikke tåler ACE-hemmere, er angiotensin reseptor-blokkere et godt alternativ.

Så langt vi vet, er det ikke utført store kontrollerte studier som har dokumentert effekten av diuretika. Nyten av diuretika er ubestridt, men det er ikke dokumentert effekt på mortalitet. Diuretika bør alltid kombineres med ACE-hemmer og betablokker. Diuretika brukes først og fremst hos pasienter med væskeoverskudd.

Digitalis er fortsatt standardterapi i frekvensregulerende behandling av hjertesvikt med kronisk atrieflimmer. Digitalis påvirker ikke overlevelse hos pasienter med hjertesvikt og sinusrytme, men forbedrer symptomer og reduserer antall hospitaliseringer for dekompenstert hjertesvikt. Hos pasienter som allerede bruker digitalis kan seponering medføre forverring av hjertesviktsymptomer.

Aldosteron antagonister brukes i behandlingen av pasienter med mer alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III-IV). Det er behov for en randomisert kontrollert studie for å kunne nøyaktig definere de kliniske effektene av spironolakton hos pasienter med mild kronisk hjertesvikt. Eplerenon kan muligens være en ny og selektiv måte å optimalisere aldosteron blokkade på. Dagens retningslinjer sier at eplerenon bare skal brukes ved hjertesvikt som følge av akutt hjerteinfarkt.

Det er så langt ikke utført noen store randomiserte kliniske studier om statiner er bedre enn placebo i hjertesviktbehandlingen. Dette er bakgrunnen for den kommende CORONA-studien.

Resultatene fra studiene tyder på at det er potensial for bedret behandling med helsegevinst for den enkelte pasient og samfunnet. Det er imidlertid viktig å huske på at hjertesviktspasienter ofte er utsatt for polyfarmasi.

## Litteraturhenvisninger

- 1) European Society of Cardiology, program for ESC Congress 2005: CIBIS III: Is it time to challenge current treatment recommendations for chronic heart failure?
- 2) Willenheimer R et al: Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, American Heart Association 2005.
- 3) [www.astrazeneca.no](http://www.astrazeneca.no)
- 4) López-Sendón J, Kjeksus J et al: Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *European Heart Journal* (2004) 25, 1454-1470.
- 5) Gullestad L, Madsen S: Moderne diagnostikk og behandling av kronisk hjertesvikt. *Tidsskrift for Den norske lægeforsning* nr 8, 2004;124:1107-10.
- 6) Archard, G: Additional Benefits Versus Practicalities of Beta-Blocker Use in CHF Patients: The 'Some Is Better Than None' Rule. *Medscape*, 2005.
- 7) Professor Amlie JP, veiledning per mail 18.05.06.
- 8) Røed, A: Homeostase. Unipub forlag 2003, 4. utgave.
- 9) Swedberg K et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal* (2005) 26, 1115-1140.
- 10) Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004
- 11) Braunwald E, Fauci AS et al: Harrison's principles of internal medicine. 15. utgave 2001.
- 12) Kumar, Cotran, Robbins: Robbins Basic Pathology. 7. utgave 2003
- 13) Deedwania PC, Wikstrand JCM et al: Efficacy, safety and tolerability of  $\beta$ -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *European Heart Journal* (2004) 25, 1300-1309.
- 14) Professor Amlie JP, utsagn 10.05.06 og 19.06.06.
- 15) Rang HP et al: Pharmacology. 5. utgave 2003.
- 16) Haslett C et al: Davidson's Principles and Practice of Medicine. 19. utgave 2002.
- 17) Osnes JB: Notater fra forelesning Medikamenter ved behandling av hypertensjon for 5.semester medisin, UiO, 13.12.04
- 18) Simonsen T, Aarbakk J, Lysaa R: Illustrert farmakologi. Bind 2, 2. utgave 2004.
- 19) Brørs O: Notater fra forelesning Diuretika for 5.semester medisin, UiO, 29.11.04
- 20) CIBIS II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. [InCirculation.net](http://InCirculation.net).
- 21) Wikstrand J: MERIT-HF – description of the trial. In: *Basic research in cardiology*. yr:2000 vol:95 Suppl 1 pg:190-197.
- 22) Krum H et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. In: *The Journal of the American Medical Association*, 2003 Feb 12;289(6):754-6.
- 23) COMET: Carvedilol Or Metoprolol European Trial. [InCirculation.net](http://InCirculation.net).
- 24) Cleland JGF et al: Clinical trials update from the European society of cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *European Journal of Heart Failure*, volume 7, issue 6, October 2005, pages 1070-1075.
- 25) CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. [InCirculation.net](http://InCirculation.net)
- 26) Young JB et al: Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation* 2004;110:2618-2626.
- 27) McKelvie RS et al: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999 Sep 7;100(10):1032-4.
- 28) American Heart Association journal report: Diuretics key factor in preventing heart failure. *Journal report* 05.01.2006.
- 29) Manhenke CA, Dickstein K: Digitalis ved hjertesvikt – fortsatt et aktuelt behandlingsprinsipp? *Tidsskrift for den Norske Lægeforsning* 2001;121:212-4.
- 30) Baliga RR et al: Spironolactone Treatment and Clinical Outcomes in Patients With Systolic Dysfunction and Mild Heart Failure Symptoms: A Retrospective Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, volume 12, issue 4, May 2006, pages 250-256.
- 31) Brennan BJ, Martin NE: Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease. Department of Pharmacy Practice, Ernest Mario School of Pharmacy at Rutgers University, Piscataway, NJ, USA.

- 32) Kjekshus J, Wikstrand J et al: A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 1059-1069.
- 33) Gullestad L, Kjekshus J: Bruk av  $\beta$ -blokkere ved hjertesvikt. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* nr 5, 2003;123:651-2.
- 34) López-Sendón J, Kjekshus J et al: Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *European Heart Journal* (2004) 25,1341-1362.
- 35) Gottlieb SS, Kjekshus J et al: Tolerability of  $\beta$ -Blocker Initiation and Titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105;1182-1188.
- 36) Ghali JK, Wikstrand JC et al: Consistency of the Beneficial Effect of Metoprolol Succinate Extended Release Across a Wide Range Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Digitalis. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 10 No.6 2004.
- 37) Krum H et al: Are  $\beta$ -blockers needed in patients receiving spironolactone for severe chronic heart failure? An analysis of the COPERNICUS study. *American Heart Journal*, volume 151, number 1, pages 55-61.
- 38) Willenheimer R: Treatment of early heart failure: an ACEI or a beta-blocker first? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2006 May; 15(5):487-93.
- 39) Krum H, Wikstrand J et al: Prognostic benefit of beta-blockers in patients not receiving ACE-inhibitors. *European Heart Journal* (2005) 26,2154-2158.
- 40) Landmark K, Reikvam Å: ACE-hemmer eller AII-reseptorblokker ved hjertesvikt og hjerteinfarkt. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* nr 1, 2005;125:38-40.
- 41) Ahmed A et al: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal* (2006) 27,178-186.
- 42) Jost A et al: Beta-blocker treatment of chronic systolic heart failure improves prognosis even in patients meeting one or more exclusion criteria of the MERIT-HF study. *European Heart Journal* (2005) 26,2689-2697.
- 43) Packer M et al: Effect of Carvedilol in Patients with Congestive Heart Failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* October 22, 2002;106:2194-9.
- 44) Filipiak KJ, Opolski G: Beta-adrenolytics in heart failure – are they all really equal? *Przegląd Lekarski* 2005;62 Suppl 2:39-42.
- 45) Sliwa K et al: Impact of Initiating Carvedilol Before Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy on Cardiac Function in Newly Diagnosed Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 44, no. 9, 2004.
- 46) Willenheimer R: CIBIS III: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III. Powerpoint presentasjon fra ESC Congress 2005 Stockholm, European Society of Cardiology.
- 47) European Society of Cardiology: Your choice – ACE or Beta-blockers. ESC Congress 5.september 2005.
- 48) Gheorghiade M et al: Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 2006;113:2556-2564.
- 49) Falk Kjeld, kardiolog, Fredrikstad sykehus, veiledning per mail 09.06.06 og 10.06.06.
- 50) Statens legemiddelverk: Aldosteronblokkere ved hjertesvikt. 28.04.06.
- 51) Willenheimer R: We need nurse-based heart failure clinics. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2005;39:197-198.