Redaktör: Kristina Räf

Betablockerare vid hjärtsvikt

Från kontraindicerad terapi till den bäst dokumenterade

Det har tagit 25 år att utveckla och dokumentera behandling med betablockerare vid kronisk hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion. Vid mötet i American College of Cardiology i New Orleans (ACC) 7–10 mars presenterade Åke Hjalmarson, Göteborg, synnerligen positiva resultat från *Merit*, en stor överlevnadsstudie kring behandling av hjärtsvikt med metoprolol. Resultaten innebar ett ytterligare genombrott i behandlingen.

Vägen till genombrottet

I början av 1970-talet introducerade Åke Hjalmarson och Finn Waagstein betablockerare i behandlingen av myokardischemi vid akut hjärtinfarkt. Man beskrev de gynnsamma effekterna av minskat hjärtarbete och minskad hjärtfrekvens.

Observationen att sänkt hjärtfrekvens sparade hjärtarbete ledde till att Waagstein prövade behandling med betablockad på sju patienter med idiopatisk dilaterad kardiomyopati, alla med uttalade symtom och i refraktära situationer. Patienternas symtom och myokardfunktion förbättrades, de kontroversiella resultaten publicerades 1975 [1].

Då jag började min kardiolog- och forskarutbildning 1974 fick jag som uppgift att dokumentera dessa observationer. I mitt avhandlingsarbete 1978 beskrevs fler patienter behandlade över längre tid. Överlevnaden tycktes förbättrad med betablockadbehandling jämfört med historiska kontroller [2], och vi visade också förbättring av såväl kliniska variabler som myokardfunktion samt att patienterna försämrades om behandlingen sattes ut [3, 4]. Vid denna tid fanns fortfarande ingen bra experimentellt underbyggd förklaring till resultaten.

I början av 1980-talet rapporterades flera studier som visade förbättrad överlevnad med betablockad efter hjärtinfarkt [5]. Effekterna förstärktes hos patienter som visat tecken på hjärtsvikt eller haft stora infarkter. Gruppen kring Hjalmarson arbetade vidare på att genomföra en placebo-kontrollerad studie. MDC-studien startade 1985 på ett 30-tal centra i Europa och Nordamerika med små ekonomiska resurser och drogs fram av entusiaster under flera år. 383 patienter rekryterades och följdes under minst ett år. Vid publiceringen 1993 framgick att mortaliteten och behovet av hjärttransplantation (de primära resultatmåtten) minskade 34 procent, vilket dock inte var signifikant (p=0,058). Studien hade dock inte tillräcklig statistisk styrka för att kunna säkerställa en eventuell effekt enligt den primära frågeställningen, än mindre effekt på överlevnad. Inte heller en något större studie (Cibis som omfattande 641 patienter och publicerades 1994) hade tillräcklig statistisk styrka för att värdera betydelsen av den 20-procentiga, icke signifikanta reduktionen av mortaliteten.

32 procents riskreduktion

Stor betydelse fick en omfattande amerikansk undersökning, US Carvedilol Heart Failure Program. Fyra studier med gemensamma inklusionskriterier genomfördes på sammanlagt 1 094 patienter. Patienter med ejektionsfraktion ≤35 procent randomiserades till karvedilol (n=696) eller placebo (n=398). Totala mortaliteten i den behandlade gruppen var hela 65 procent mindre än i placebo-gruppen (p <0,001), men endast 53 dödsfall ingick och överlevnad var inte ett resultatmått som definierats från början. Ytterligare ett antal studier har genomförts, vilka summerades i en meta-analys av Doughty och medarbetare 1997 [6]. Enligt denna analys, som inkluderade 3 147 patienter, var riskreduktionen med betablockadbehandling 32 procent, vilket är klart signifikant.

Ovanstående observationer ledde till att man startade två nya studier med tillräcklig styrka för att kunna utvärdera effekten på överlevnad. I Cibis II rekryterades 2 647 patienter (bisoprolol n= 1 327, placebo n=1 320). Studien avbröts i förtid på grund av att man noterade en signifikant gynnsam effekt på överlevnaden i bisoprololgruppen, där totalmortaliteten var 34 procent lägre (p =0,0006) [7]). Även plötslig död reducerades, med 44 procent. Många dödsfall har dock inte klassificerats. Antalet inläggningar på sjukhus minskade signifikant, med 15 procent, och sådana till följd av hjärtsvikt med 32 procent.

Merit-studien bröts i förtid

I Merit-studien randomiserades 3 991 patienter till metoprolol eller placebo. Metoprololdosen titrerades varannan vecka, från 12,5 mg en gång dagligen med dubblering av dosen upp till en maxdos av 200 mg en gång dagligen. Studien avbröts i förtid i oktober 1998, sedan det visat sig att dödligheten i behandlingsgruppen var 35 procent lägre än i placebo-gruppen.

Vid ACC-mötet i New Orleans presenterades resultaten. Medeldosen av metoprolol var 159 mg, vilken nåddes av 64 procent av patienterna. Den årliga mortaliteten var 11 procent i placebogruppen och 7,2 procent i metoprololgruppen. Sammanlagt inträffade 362 dödsfall, 217 i placebo-gruppen och 145 i metoprololgruppen (p <0,00062, 34 procents skillnad). De kardiovaskulära dödsfallen minskade med 38 procent och mortaliteten på grund av hjärtsvikt med 49 procent, alla resultat klart signifikanta.

Det skall framhållas att de observe-

Författare

KARL SWEDBERG
docent, överläkare, hjärtsektionen medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.
E-post: karl.swedberg@hjl.gu.se

rade effekterna i de senaste två studierna har nåtts i grupper där minst 90 procent av patienterna redan haft en etablerad behandling i form av ACE-hämmare.

Sammanlagt har nu rapporterats resultat från studier där 9 779 patienter ingått i randomiserade placebo-kontrollerade studier med betablockerare (Tabell I). Med betablockerare reduceras dödligheten omkring en tredjedel.

Tabell I. Summering av placebo-kontrollerade studier med betablockerare vid hjärtsvikt.

Studie	Totalt antal deltagare	Placebo		Betablockerare		Relativ risk	p-värde
		Antal	Dödsfall	Antal	Dödsfall		
Meta-analys [6]	3 141	1 366	162	1 775	135	0,64	<0,0001
Cibis II [7]	2 647	1 320	228	1 327	156	0,68	<0,0001
Merit	3 991	2 001	217	1 990	145	0,67	<0,0001
Summa	9 779	4 687	607	5 092	436	0,67	<0,00001

Mekanismer för en akut och en kronisk effekt

Vad kan dessa uttalade effekter bero på? Någon entydig förklaring föreligger inte, men i andra studier av behandling med betablockerare har en rad gynnsamma effekter vid hjärtsvikt dokumenterats. Genomgående fynd i samtliga studier har varit en förbättrad hjärtfunktion, vanligen beskriven som ökad ejektionsfraktion. Detta uppfattades initialt som paradoxalt, eftersom den negativt inotropa effekten av betablockerare vid hjärtsvikt borde resultera i försämrad funktion. Emellertid kunde vi tidigt beskriva skillnader mellan en akut effekt över dagar och en kronisk effekt som framträder successivt under veckor till månader.

Effekten av betablockerare har undersökts framför allt vid akut myokardischemi och vid hjärtinfarkt. Betablockad ger här en minskning av O_2-konsumtionen, vilken kan relateras till sänkningen av hjärtfrekvens. Effekten kan också medieras genom minskad väggtension. Dessa effekter uppträder akut, medan den gynnsamma kroniska effekten kan ha mer komplexa förklaringar.

Förbättrad metabolism i förening med minskad ischemi samt skydd mot hög sympatikusaktivitet kan utgöra väsentliga förklaringar till det förbättrade hjärtarbetet. I vissa studier har man observerat en uppreglering av $beta_1$-receptorer under betablockad. Betydelsen av denna mekanism är mer osäker, då karvedilol och metoprolol tycks skilja sig åt vad gäller effekterna på dessa receptorer.

Spekulativa förklaringar

Observationer från Hjalmarson och medarbetare har visat att det vid idiopatisk dilaterad kardiomyopati finns cirkulerande autoantikroppar mot $beta_1$-receptorerna. Dessa autoantikroppar kan också blockeras genom betablockerare. Betydelsen av denna observation är dock inte helt klarlagd.

Andra förklaringar som diskuterats är betydelsen av karvedilols antioxiderande egenskaper. Denna mekanism har studerats in vitro, men betydelsen hos människa är inte klarlagd. Apoptos har observerats i ökad omfattning vid hjärtsvikt, och det har spekulerats i att en till följd av betablockad minskad apoptos skulle kunna ge bättre funktion.

Huruvida effekterna på hjärtfunktion och dödlighet skiljer sig mellan betablockerare har inte klarlagts. I en pågående studie, *Comet*, undersöks effekterna på överlevnad av metoprolol och karvedilol. Hittills har 3 073 patienter randomiserats, studien är i uppföljningsfasen.

Låg startdos viktig när betablockerare sätts in

När man inleder behandling med betablockerare vid hjärtsvikt är en låg startdos förutsättningen för en framgångsrik behandling. De initialdoser som har använts med olika betablockerare är bisoprolol 1,25 mg dagligen, karvedilol 3,125–6,25 mg × 2, metoprolol 5 mg × 2 eller med ZOC-beredning 12,5–25 mg en gång dagligen. Det bör understrykas att behandlingsmålet skall vara att använda konventionella doser av betablockerarna: bisoprolol 10 mg dagligen, karvedilol 25 mg × 2, metoprolol 50 mg × 3 eller med ZOC 200 mg × 1 dagligen.

Uppfattningen att hjärtsvikt skulle provoceras av behandlingen har inte fått stöd i de refererade studierna. Tvärtom har hjärtsvikten försämrats hos färre patienter i den aktivt behandlade gruppen än i placebo-gruppen. Det är dock viktigt att vara medveten om att för hög dos kan utlösa en försämring. Om patienter upplever yrselbesvär bör man vara observant på eventuell hypotension eller bradykardi och vid behov backa en dosnivå under någon tid. Måldosen kan då som regel nås något senare. Viktigt är också att inte sätta ut betablockadbehandlingen plötsligt utan vid akuta försämringar hellre minska dosen för att sedan åter upptitrera den när patienten förbättrats eller stabiliserats.

Framtidsperspektiv

Det finns anledning tro att användandet av betablockerare vid hjärtsvikt kommer att öka kraftigt mot bakgrund av de nya erfarenheterna och genombrottet vad gäller dokumentation av effekterna. Ytterligare studier pågår som utvärderar effekten på vänsterkammardysfunktion, dvs innan hjärtsvikt upp-

Andlighet kan göra lidandet meningsfullt och hanterbart

Existentiella frågor aktualiseras i palliativ vård

I en artikel i Läkartidningen 19/99 beskriver Stefan Einhorn på ett tänkvärt sätt de andliga behoven hos svårt sjuka människor, med tyngdpunkt i hur inställningen till andliga frågor generellt förändras och fördjupas vid allvarlig sjukdom, samt hur en tro på en högre makt kan ge lindring i en svår livskris. Den andliga dimensionen har en religiös, en andlig och en existentiell komponent. I denna kommentar diskuterar vi lidandet utgående från dessa delkomponenter.

Lidande och mening

Lidande finns i alla skeden av livet och kan ha en fysisk, emotionell, social eller existentiell bakgrund. I lidandet blir frågan om mening central. Frankl har påpekat att lidande i sig inte nödvändigtvis bryter ned en människa, men att ett lidande utan mening gör det [1].

Tidigare dog många den snabba döden, som följd av infektioner eller hjärt–kärlsjukdomar. Medellivslängden var kort. Idag kommer de flesta att bli gamla och drabbas av sjukdomar med ett långvarigt förlopp, t ex cancer med ett långdraget slutstadium. Då tvingas man mera påtagligt att ta ställning i existentiella frågor samt i frågor som rör religion och andlighet.

Levande tro kan bidra till känsla av sammanhang

Stefan Einhorn skriver om religionens betydelse för människor med allvarlig sjukdom. Religion härstammar från latinets religio, som betyder sammanbinda, där livet binds till eller styrs av en gud. Till stor del är religionen också en social institution, som förenar människor runt samma tro, traditioner och ritualer. Som framgår av Einhorns artikel kan en levande tro fungera som en förklaringsmodell för lidande och död, ge hopp och trygghet och därmed minska lidandet.

Antonovskys teori om salutogenes är en allmängiltig modell som kan förklara varför tron kan lindra lidande [2]. Han har myntat begreppet »sense of coherence», det vill säga känsla av sammanhang. Enligt Antonovsky finns det tre delkomponenter som avgör om man kan uppleva livskvalitet även i en svår situation: begriplighet, meningsfullhet och hanterbarhet.

Religionen kan skapa *begriplighet* i ett till synes meningslöst lidande. De flesta religioner har integrerat lidandet som en meningsfull del i tron, som en prövning. Lidandet blir då begripligt och kan ses i ett för individen viktigt, religiöst sammanhang.

Meningsfullheten finns ofta i form av ett löfte om belöning, om en bättre framtida situation eller existens. Lidandet kan också ses som ett sätt att sona begångna felsteg, eller som en prövning av tron, och det får då en mening.

Hanterbarhet kan uppnås genom egna resurser, familjens, sjukvårdens eller andra resurser. Tron kan utgöra en sådan resurs, när allt annat sviktar. Tron på en högre makt eller en gud kan vara en tröst som gör ett lidande hanterbart.

Sammanfattningsvis kan således en levande tro minska lidande genom att personen upplever en känsla av att vara en del i ett värdefullt, religiöst sammanhang. Tron förser personen med red- ►

Författare

PETER STRANG
professor, Palliativa forskningsenheten, Linköpings universitet, Vrinnevisjukhuset, Norrköping.
E-post peter.strang@lio.se

SUSANN ADELBRATT
leg sjuksköterska, pastor, neurologdivisionen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

---

trätt, samt vid mer uttalad svikt hos patienter i funktionsklass NYHA IV.

Än så länge bör behandlingen genomföras under ledning av läkare med stor erfarenhet av hjärtsvikt, och vid osäkerhet bör man remittera patienten till en vårdnivå där man är tillräckligt förtrogen med behandlingen. Det är viktigt att patienter inte undanhålls behandlingen idag om kontraindikationer saknas.

Det är naturligtvis anmärkningsvärt att en behandling som tidigare betraktats som kontraindicerad, såväl i läroböcker som i myndigheters anvisningar, inte bara visat sig vara möjlig att använda utan till och med blivit den bäst dokumenterade och den mest effektiva. Fortfarande är dock diagnosen hjärtsvikt förenad med hög sjuklighet och dödlighet, och ytterligare förbättringar behövs. Flera stora projekt pågår eller skall startas den närmaste tiden, och för patienter med hjärtsvikt finns det anledning att se framtiden an med viss optimism.

Referenser

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; 37: 1022.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy during treatment with beta-receptor blockade. Lancet 1979; 1: 1374-6.
3. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1980; 44: 134-42.
4. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1980; 44: 117-33.
5. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. Lancet 1981; 2: 823-7.
6. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. Eur Heart J 1997; 18: 560-5.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.