

## Minneshjälp för dopaminblockerade patienter ?

**Vid behandling med** neuroleptika drabbas patienten ofta av kognitiva biverkningar, varav störningar i arbetsminnet är en. Svårigheten att hålla saker i huvudet kan bero på den nedreglering av dopamin D1-receptorer som sker som svar på uppregleringen av dopamin D2-receptorer.

Nu presenterar doktor Patricia Goldman-Rakic en studie där en dopamin D1-agonist återställer minnet hos apor som behandlats med haloperidol.

– Jag tror att agonisten kan visa sig mycket intressant i alla de fall där dopaminsystemet är nedreglerat, som i kronisk schizofreni eller vid Parkinsons sjukdom, säger hon.

Sex rhesusapor ingick i studien och de tränades först i olika försök där just arbetsminnet testades. Arbetsminnet gör oss förmögna att hålla information i huvudet samtidigt som vi planerar hur vi i framtiden ska hantera en viss situation. I apornas fall skulle de komma ihåg i vilken av några burkar som en bit frukt placerades, även när burkarna doldes av en skärm i mellan 10 och 40 sekunder.

När aporna tränat upp sig så att de pekade ut rätt burk i 75 procent av fallen, inleddes en oral haloperidol tillförsel i en dos motsvarande en schizofrenipatients dagsdos. Efter några månaders behandling kunde aporna inte längre prestera lika väl i testen och en av aporna vägrade överhuvudtaget att lämna sin bur.

Haloperidol blockerar D2-receptorerna, vilket också leder till ett ökat uttryck av dessa. Samtidigt sker en nedreglering av mängden D1-receptorer, kanske beroende på att mängden dopamin ökar.

När D1-agonisten gavs samtidigt med haloperidol kunde aporna efter någon månad återgå till den minnesnivå de var på innan behandlingen startade. Det verkligt viktiga var att effekten stannade kvar en lång tid efter agonistinjektionerna, trots fortsatt haloperidolbehandling. Nu undersöker forskargruppen apornas hjärnor anatomiskt för att utröna om agonisten gett några strukturella skillnader.

Men hur gick det för apan som vägrade lämna buren efter den första haloperidoldosen? Faktum är att hon efter en injektion med agonisten återfick livsmodet och började vara med i testen igen.

– Eftersom det bara handlar om en enda apa blir bevisningen tunn, men det verkar som om agonisten också visar ett

### Svensk frontlinjeforskning

## Den största hjärtsviktsstudien med betablockad

*Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000 Mar 8; 283(10): 1295-302.*

**I juni 1999 publicerades** i Lancet de första resultaten från den dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade MERIT-HF-studien, som visade att metoprolol CR minskade totalmortaliteten med 34 procent hos patienter med mild till svår kronisk hjärtsvikt på grund av nedsatt systolisk vänsterkammarmarkfunktion (NYHA klass II-IV och ejektionsfraktion 40 procent eller lägre). Den förbättrade överlevnaden berodde på minskad risk för plötslig död och död i förvärrad hjärtsvikt.

Studien, som genomfördes i 14 länder, omfattade 3 991 patienter som följdes i genomsnitt under 1 år. Studien bröts i förtid på grund av den gynnsamma effekten i metoprolol CR-gruppen. Ytterligare resultat som visar minskat behov av sjukhusinläggningar för förvärrad hjärtsvikt (Tabell), förbättring av symtom och livskvalitet har nu publicerats i JAMA. Måldosen metoprolol CR (200 mg x 1)

togs av 64 procent av patienterna och medeldosen var 159 mg dagligen. Metoprolol CR tolererades bättre än placebo.

### Kommentar

Resultaten från MERIT-HF visade att gradvist upptitrerad endosbehandling med metoprolol CR som tillägg till optimal konventionell behandling med ACE-hämmare och diuretika på ett säkert sätt fick patienterna att leva längre, må bättre och slippa ett antal sjukhusinläggningar.

Resultat från andra studier med betablockerarna bisoprolol och carvedilol pekar i samma riktning. I den ledaren i JAMA som åtföljde publiceringen av MERIT-HF-resultaten fastslogs att det nu finns överväldigande bevis för nyttan av betablockad vid hjärtsvikt på grund av systolisk dysfunktion.

Det gäller nu att införa denna synnerligen evidensbaserade behandling i klinisk praxis. Ytterligare studier vore av värde för att belysa betablockernas effekt hos patienter med hjärtsvikt och normal systolisk funktion.

*Björn Fagerberg  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Bjorn.Fagerberg@medfak.gu.se*

**Tabell.** Sammanfattning av de viktigaste resultaten i MERIT-HF studien.

	Metoprolol CR (n=1990)	Placebo (n=2001)	Riskreduktion (%)
Total död	145 (7,2%)	217 (11,0%)	34 <sup>1</sup>
Plötslig död	79	132	41 <sup>1</sup>
Död pga förvärrad hjärtsvikt	30	58	49 <sup>1</sup>
Total död eller sjukhusvård av alla orsaker	641	767	19 <sup>1</sup>
Total död eller sjukhusvård p g a hjärtsvikt	311	439	31 <sup>1</sup>
Antal patienter inlagda för hjärtsvikt	200 (10,0%)	294 (14,7%) <sup>1</sup>	35 <sup>1</sup>
Antal dagar på sjukhus för hjärtsvikt	3 401	5401 <sup>1</sup>	36 <sup>1</sup>
Utsättning av studieläkemedel av alla orsaker	279	310	10

<sup>1</sup>p<0.001

ökat intresse för omgivningen, vilket var ett lika intressant som oväntat bifynd, säger Patricia Goldman-Rakic.

*Lotta Fredholm  
fredholm@bahnhof.se*

Science 2000; 287; 2020-2

**Skriv kort!  
Bidrag till Nya rön  
får omfatta högst 200 ord!**