

# BEHANDLING VID HJÄRTSVIKT OCH BEVARAD SYSTOLISK FUNKTION

I väntan på resultat från pågående kontrollerade studier bör behandlingen av hjärtsviktpatienter med bibehållen systolisk funktion fokusera på bakomliggande sjukdomar och kliniska symtom till följd av förhöjt fyllnadstryck.



**ULF DAHLSTRÖM**, professor, institutionen för medicin och vård, Linköpings universitet; överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping  
ulf.dahlstrom@lio.se

**KURT BOMAN**, professor, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; överläkare, medicin-geriatrikkliniken, Skellefteå lasarett

**LARS-ÅKE BRODIN**, professor i medicinsk teknik, KTH; över-

läkare, fysiologiska kliniken

**INGER HAGERMAN**, docent, överläkare, kardiologiska kliniken; de båda sistnämnda Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

**RONNIE WILLENHEIMER**, docent i kardiologi vid Lunds universitet, institutionen för kliniska vetenskaper, kardiologi, Malmö; medicinsk chef, Heart Health Group, Malmö

Som redan diskuterats i temats inledande artikel finns ingen konsensus om definitionen av diastolisk hjärtsvikt. I de europeiska riktlinjerna [1] påpekas också tydligt att hjärtsvikt med preserveerad systolisk funktion (PLEF, preserved left ventricular ejection fraction) inte är detsamma som hjärtsvikt med diastolisk dysfunktion (s k diastolisk hjärtsvikt).

Man kan också fråga sig om det är viktigt att behandla patienter med diastolisk hjärtsvikt eller patienter med hjärtsvikt och PLEF. Studier har visat att patienter med hjärtsvikt och PLEF har samma morbiditet som patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk funktion, men däremot lägre mortalitet [2, 3].

Nyligen publicerades två studier, en från Kanada [4] och en från USA [5], där patienter med hjärtsvikt delats in i två grupper: dels patienter med ejektionsfraktion >50 procent (diastolisk hjärtsvikt eller hjärtsvikt med PLEF), dels patienter med ejektionsfraktion <50 procent (systolisk hjärtsvikt). Båda studierna visar tydligt att prevalensen av patienter med hjärtsvikt och PLEF är omkring 50 procent och att dessa patienter har lika stor dödlighet som patienter med nedsatt systolisk funktion, vilket är ett överraskande budskap. Vidare påpekas att dödligheten till följd av mer optimal behandling minskade hos

»... dessa patienter har lika stor dödlighet som patienter med nedsatt systolisk funktion, vilket är ett överraskande budskap.«

patienter med nedsatt systolisk funktion men inte hos patienter med hjärtsvikt och PLEF.

Nyligen publicerades en studie av Berry och medarbetare [6], som visar att patienter med hjärtsvikt och PLEF har lägre dödlighet till följd av hjärtsvikt men högre dödlighet till följd av komorbiditet som anemi och nedsatt njurfunktion; sammantaget har dessa patienter samma mortalitet som dem med hjärtsvikt och nedsatt systolisk funktion.

Dessa senare studier motiverar i ännu högre grad att prospektiva kontrollerade studier genomförs för att utröna vilken som är den bästa behandlingen för patienter med hjärtsvikt med PLEF eller hjärtsvikt med diastolisk dysfunktion. Vi belyser här olika studier som har behandlat denna typ av patienter.

## Studier av terapi vid s k diastolisk hjärtsvikt

När det gäller behandling av patienter med s k diastolisk hjärtsvikt finns ett fåtal kontrollerade studier, som inte är konklusiva. Dessa studier har alla använt s k korsdesign och har inkluderat högst 20 patienter med s k diastolisk hjärtsvikt. Studierna har visat att ACE-hämmare såväl som kalciumantagonisten verapamil påverkade den diastoliska funktionen positivt [7, 8]. Dessa studier är dock otillräckliga för att vi skall veta hur patienter med s k diastolisk hjärtsvikt skall behandlas.

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad studie [9] fann man att karvedilol tycktes påverka den diastoliska funktionen positivt. Patienterna som inkluderades i denna studie (n=113) uppfyllde de europeiska kriterierna för diastolisk hjärtsvikt [10], men ingen hade någon allvarligare diastolisk störning utan enbart ekokardiografiskt verifierad relaxationsstörning, dvs lindrig diastolisk dysfunktion. Dessutom hade merparten av patienterna relativt normala nivåer av de natriuretiska peptiderna BNP respektive NT-proBNP. Sammantaget talar detta, tillsammans med funktionsklassificeringen (NYHA-klass [New York Heart Association]), för att om dessa patienter hade hjärtsvikt så var den mycket lindrig. Denna studie ger således inte några bevis för att patienter med s k diastolisk hjärtsvikt skall behandlas med betablockerare i form av karvedilol.

## Studier av terapi vid hjärtsvikt och bevarad systolisk funktion

Har det gjorts några studier av patienter med hjärtsvikt och

## SAMMANFATTAT

Det finns idag ett fåtal stora välkontrollerade, placebokontrollerade behandlingsstudier publicerade när det gäller patienter med hjärtsvikt och preserveerad systolisk funktion.

Vad gäller patienter med s k diastolisk hjärtsvikt finns ett fåtal kontrollerade studier. Två stora placebokontrollerade studier är på gång.

Hitintills föreligger således inga konklusiva studier som talar om hur vi skall behandla dessa patienter.

Förhöjt fyllnadstryck både i

vila och under arbete är det gemensamma fyndet för patienter med hjärtsvikt och preserveerad systolisk funktion och för patienter med s k diastolisk hjärtsvikt.

I väntan på mer konklusiva studieresultat är vår rekommendation att behandlingen fokuseras på såväl bakomliggande tillstånd som kliniska symtom genom att minska det förhöjda fyllnadstrycket både i vila och under arbete.

PLEF? I en post hoc-analys av 988 patienter med hjärtsvikt och PLEF i den stora DIG-studien visade det sig att digitalisbehandling hos patienter som hade hjärtsvikt med PLEF på ett positivt sätt påverkade den sammansatta beslutsvariabeln död och/eller sjukhusvård på grund av hjärtsvikt [11, 12].

I en stor placebokontrollerad studie (CHARM-Preserved) inkluderades drygt 3 000 patienter med symtom på hjärtsvikt och ejektionsfraktion >40 procent; patienterna fick tilläggsbehandling med angiotensin II-receptorblockeraren kandesartan eller placebo. Det primära effektmåttet var kardiovaskulär dödlighet eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt. Studien visade att ingen signifikant skillnad förelåg vad gäller kardiovaskulär dödlighet efter en uppföljningstid på 36 månader; däremot noterades en signifikant skillnad vad gäller sjukhusvård för hjärtsvikt till förmån för de patienter som fått tilläggsbehandling med kandesartan [13].

I en ekokardiografisk delstudie till CHARM-Preserved-studien omfattande 312 patienter visade det sig att 67 procent av de inkluderade patienterna hade störd diastolisk funktion och att resterande 33 procent hade normal diastolisk funktion med eller utan nedsatt systolisk funktion [14]. Av patienterna med störd diastolisk funktion hade en tredjedel lindrig diastolisk dysfunktion och resterande måttligt till uttalat nedsatt diastolisk funktion. Endast patienter med måttligt till uttalat nedsatt diastolisk funktion hade klart sämre prognos avseende det primära effektmåttet (kardiovaskulär dödlighet eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt). Studien visar på hur svårt det är att hitta rätt patienter att inkludera.

I en annan placebokontrollerad studie studerades effekten av ACE-hämmaren perindopril på äldre patienter (>70 år) med diagnosen hjärtsvikt som behandlades med diuretika och som ekokardiografiskt hade tecken på diastolisk dysfunktion men relativt normal systolisk funktion (ejektionsfraktion >40 procent) [15]. Studien omfattade 850 patienter. Många patienter slutade med studiemedicineringen efter 1 år, 28 procent i perindoprilgruppen och 26 procent i placebogruppen, och övergick till att medicinera öppet med ACE-hämmare. Detta bidrog kraftigt till att studien förlorade statistisk styrka och därmed hade svårt att påvisa skillnader i sitt primära effektmått, total dödlighet eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt. Sammantaget visade studien att med tilläggsbehandling med perindopril hade patienterna mindre behov av sjukhusvård på grund av hjärtsvikt, förbättrad arbetsförmåga och mindre hjärtsviktssymtom.

I studien SENIORS, där äldre (>70 år) hjärtsviktpatienter med såväl systolisk som diastolisk dysfunktion inkluderats, har visats att tilläggsbehandling med betareceptorblockeraren nebivolol gynnsamt påverkade den totala dödligheten såväl som behovet av hospitalisering på grund av kardiovaskulär orsak, oberoende av grad av ejektionsfraktionsnedsättning [16].

I en icke-kontrollerad, randomiserad studie har man sett att statinbehandlade patienter med hjärtsvikt och PLEF hade lägre mortalitet än de patienter som inte fick denna behandling [17]. Skillnaden kvarstod efter avancerad statistisk analys avsedd att korrigera för skillnader mellan de två grupperna. Antalet patienter i studien var litet (n=132), och resultaten måste därför tolkas med försiktighet.

Ovanstående genomgång av publicerade studier visar att det

»De flesta vanliga kardiovaskulära farmaka som vi använder vid behandling av hjärtsvikt, hypertoni och kranskärslsjukdom påverkar även den diastoliska funktionen gynnsamt ...«

## FAKTA 1

### Påverkan på den diastoliska funktionen av våra vanligaste kardiovaskulära farmaka

**Diuretika** skall användas med försiktighet då patienten har vätskeretention, så att fyllnadstrycket inte sjunker för kraftigt och därmed ger upphov till minskad slag- och hjärtminutvolym. Diuretika sänker blodtrycket och minskar vänsterkammerhypertrofi.

**ACE-hämmare** förbättrar såväl relaxationsförmåga som eftergivlighet. ACE-hämmare sänker blodtryck och minskar såväl vänsterkammerhypertrofi som fibros.

**Betareceptorblockerare** sänker hjärtfrekvensen och ger därmed mer tid för den diastoliska fyllnaden. Betareceptorblockerare sänker även blodtrycket samt minskar vänsterkammerhypertrofi och myokardischemi.

**Kalciumhämmare** som verapamil har liknande effekter som betareceptorblockerare.

**Aldosteronreceptorantagonister** minskar vätskeretention, vänsterkammerhypertrofi och myokardfibros.

**Angiotensin II-receptorblockerare** som kandesartan har liknande effekter som ACE-hämmare.

idag inte finns några stora välkontrollerade konklusiva studier som visar hur patienter med hjärtsvikt och PLEF skall behandlas. Den största studien som genomförts är den s k CHARM-Preserved-studien [13], som visar att tilläggsbehandling med angiotensin II-receptorhämmare gynnsamt kan påverka behovet av sjukhusvård för hjärtsvikt.

Två stora placebokontrollerade studier pågår. Den ena är I-Preserve-studien, som studerar effekten av angiotensin II-receptorhämmaren irbesartan på patienter med hjärtsvikt och PLEF. I denna studie har hitintills 4 500 patienter inkluderats, och uppföljning pågår. Den andra studien är TOPCAT, som studerar effekten av aldosteronreceptorhämmare på samma patientgrupp.

### Påverkan av kardiovaskulära farmaka på diastolisk funktion

Sammantaget har ett flertal av de farmaka som vi använder vid behandling av systolisk hjärtsvikt även effekt på den diastoliska hjärtfunktionen. De vanligaste orsakerna till hjärtsvikt är ischemisk hjärtsjukdom och/eller hypertoni. Vi vet också från studier att det inte är ovanligt att patienter med hjärtsvikt har rubbad såväl systolisk som diastolisk hjärtfunktion; hos vissa patienter dominerar den systoliska rubbningen och hos andra den diastoliska.

Rimligen bör därför målsättningen idag – när vi saknar studier om hur patienter med hjärtsvikt och PLEF respektive patienter med s k diastolisk hjärtsvikt specifikt skall behandlas – vara att fokusera på att behandla bakomliggande tillstånd som hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom. Studier har visat att patienter som har hjärtsvikt med PLEF företrädesvis är äldre kvinnor med bakomliggande sjukdomar som hypertoni, diabetes, kranskärslsjukdom eller förmaksflimmer [18].

De flesta vanliga kardiovaskulära farmaka som vi använder vid behandling av hjärtsvikt, hypertoni och kranskärslsjukdom påverkar även den diastoliska funktionen gynnsamt, och kan därför användas hos patienter med hjärtsvikt och PLEF (Fakta 1).

### Behandlingsrekommendation i nuläget

Målsättningen med vården av patienter med hjärtsvikt och PLEF och patienter med s k diastolisk hjärtsvikt är att behandla bakomliggande grundsjukdomar och minska det förhöjda

fyllnadstrycket, vilket är det gemensamma fyndet hos dessa patienter [19] (Fakta 2).

Nyligen har man även diskuterat om indikation för resynkroniseringsbehandling (CRT, cardiac resynchronization therapy) kan finnas hos patienter med hjärtsvikt och PLEF. I en belgisk registerstudie [20] har man funnit att prevalensen för dyssynkroni hos patienter med QRS-bredd >120 ms var lika stor för patienter med hjärtsvikt och PLEF som för patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk funktion. Rimligen borde därför samma indikation gälla även för denna typ av hjärtsviktspatienter, under förutsättning att de trots optimal behandling har kvarstående hjärtsviktssymtom. Studier saknas dock helt som belyser effekten av CRT hos patienter med hjärtsvikt och PLEF.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
- Ghali JK, Kadakia S, Bhatt A, Cooper R, Liao Y. Survival of heart failure patients with preserved versus impaired systolic function. The prognostic implication of blood pressure. *Am Heart J*. 1992;123:993-7.
- Dauterman KW, Go AS, Rowell R, Gebredasik T, Gettner S, Massie BM. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. *J Card Fail*. 2001;7:221-8.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-9.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
- Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*. 2005;91:907-13.
- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HJ, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol*. 1990;66:981-6.
- Lang RC, Alpine HM, Kennedy N, Rahman AR, Lipworth BJ, Struthers AD. Effects of lisinopril on congestive heart failure in normotensive patients with diastolic dysfunction but intact systolic function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;49:15-9.
- Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:453-61.
- European study group on diastolic heart failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalisation in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178-86.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
- Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: Need for objective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:687-94.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
- Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;112:357-63.
- Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:981-4.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;112:1825-52.
- Sutter JD, Van de Veire NR, Muylers L, de Backer T, Hoffer E, Vaerenberg M, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and preserved left ventricular function (a report from the Belgian Multicenter Registry on Dyssynchrony). *Am J Cardiol*. 2005;96:1543-8.

## FAKTA 2

### Behandling av patienter med hjärtsvikt och bibehållen systolisk funktion

- Förhöjt blodtryck systoliskt såväl som diastoliskt skall behandlas intensivt för att undvika utveckling av vänsterkammerhypertrofi.
- Om patienten har kranskärlssjukdom som bakomliggande orsak bör det övervägas om revaskularisering är möjlig.
- Om vätskeretention, använd diuretika försiktigt.

- Om hög hjärtfrekvens eller snabbt förmaksflimmer, försök normalisera hjärtfrekvensen med behandling med t ex betareceptorblockerare.
- Eftersom debut av förmaksflimmer ofta kan vara utlösande orsak till svår hjärtsvikt hos äldre patienter med styvt myokard, är det viktigt att överväga om elkonvertering kan vara möjlig för att återfå sinusrytm.

Snyggare – Snabbare – Aktuellare

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

Utmanande saklig **Läkartidningen**