

Kronisk venstresidigt hjertesvigt

Fokus på det patogenetiske grundlag for medicinsk behandling

Stud.med. Marija Kristina Novosel & professor Torben H. Haghfelt

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B,
Kardiologisk Forskningsenhed

I den vestlige verden udgør kronisk venstresidigt hjertesvigt et stigende sundhedsmæssigt og økonomisk problem og har en generel dårlig prognose. De seneste årtiers betragtelige fremskridt i farmakoterapi har rod i en dybere forståelse af tilstandens patogenese, og samlet set har udviklingen betydet forbedret livskvalitet og forlænget levetid for en stor gruppe patienter.

Anvendelse af nonfarmakologisk behandling som biventrikulær pacing og *implantable cardioverter defibrillator* vinder stadig mere indpas, ligesom konventionel kirurgi og hjerte-transplantation i udvalgte tilfælde kan blive aktuelt. Disse behandlingsmodaliteter vil ikke blive omtalt nærmere i denne artikel.

I Europa er iskæmisk hjertesygdom samlet set den hyppigste årsag til kronisk venstresidigt hjertesvigt. Hos patienter over 75 år er forekomsten af diastolisk dysfunktion, ofte på grund af hypertension, højere end i andre aldersgrupper. Vi har fundet det relevant at give en opdateret oversigt over medicinske behandlingsmuligheder ved kronisk venstresidigt hjertesvigt med udgangspunkt i de tilgrundliggende patofysiologiske mekanismer.

Patofysiologisk grundlag for behandling

Den ætiologiske sygdom medfører sædvanligvis uhensigtsmæssig forandring i venstre ventrikels geometri. Denne benævnes remodellering og skyldes cellulære forandringer i myokardiet, aktivering af det sympatiske nervesystem, renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) og flere andre systemer (Figur 1).

Cellulære forandringer

Levering af calcium til det kontraktile apparat og opsamling via det sarkoplasmatiske retikulum sker langsommere, idet antallet af calciumkanaler nedreguleres [1]. Digoxin øger det intracellulære calciumniveau, hvilket resulterer i øget kontraktilitet.

Ved stimulation af α_1 -receptorer induceres myokardiehypertrofi og vasokonstriktion, og idet mængden opjusteres ved kronisk hjertesvigt følges den af klinisk forværring [1]. Stimulation af β_1 - og β_2 -receptorerne bevirker stigning i hjer-

tefrekvens, kontraktilitet og hypertrofi. Blokering af disse receptortyper er et mål for behandlingen.

Remodelleringsprocessen medieres blandt andet af myocyttab, myocythypertrofi og fibrosedannelse. Resultater af studier tyder på, at flere lægemidler har antiproliferativ effekt, blandt andet aldosteronantagonister [2] og adrenoceptorblokkeren carvedilol [3]. Som erythropoietin (EPO) [4] synes sidstnævnte også at have antiapoptotisk effekt [3].

Sympatikusaktivering

Øget sympatikusaktivitet ses tidligt i udviklingen af hjertesvigt og udløses fra baroreceptorer i det centrale kredsløb [1]. Her ved opretholdes minutvolumen initialt. På længere sigt er det høje katekolaminspejl dog kardiotoxisk [2] og forværrer iskæmi og remodellering [3]. I nyrerne ses vasokonstriktion og reduceret perfusion, hvorved natrium- og væskeretention øges [2], en proces, der modvirkes af diuretika. Blokering af sympatikus kan modvirke remodellering, men bør først iværksættes, når patienten er bragt ud af en eventuel dekom-penseret fase.

Aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Reninsekretionen stimuleres direkte af sympatikusaktivitet, af lav natriumkoncentration i de distale tubuli og af fald i det intraglomerulære tryk [2]. I sidste ende medfører det dannelse af angiotensin II, hvilket fremgår af Figur 2, hvor også angiotensin II's effekt kan ses.

Den øgede aldosteronsekretion medfører natrium-resorption og kaliumudskillelse, sympatikuspotentiering, myocythypertrofi og fibrosedannelse samt øger antallet af endotelinreceptorer og øger cytokinproduktionen [1, 2]. Vasopressin er vasokontraherende og har en udtalt antidiuretisk effekt. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) medfører endvidere nedbrydning af det vasodilaterende stof bradykinin [2].

ACE- og reninhæmning samt blokering af angiotensin II type 1 (AT-II)-receptorer, adrenerge receptorer og aldosteronreceptorer er mulige angrebepunkter ved RAAS-hæmning. Man må være opmærksom på, at angiotensin II også dannes ACE-uafhængigt, hvorfor ACE-hæmning ikke giver komplet blokering af RAAS, men til gengæld bevirker gavnlige ophobning af bradykinin. Heller ikke aldosterondannelsen blokeres fuldstændigt af hverken ACE-hæmmere eller AT-II-blokkere [2], hvorfor der kan være behov for supplerende aldosteronreceptorblokkade ved ønske om en mere komplet RAAS-hæmning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Andre patofysiologiske mekanismer

Ovenstående sympatikus- og RAAS-aktivering dæmpes (men deaktiveres ikke) af *atrial natriuretic peptide* og *brain natriuretic peptide* (BNP), der dannes som respons på øget vægbelastning i hjertet. Peptiderne inaktiveres af membranbundet neutral endopeptidase (NEP) i cirkulationen [5]. Farmakologisk tilførsel af BNP og hæmning af NEP er i dag muligt, men BNP kan ikke administreres peroralt.

Cytokiner udskilles af immunsystemets [1] og hjertets celler ved sympatikus- og RAAS-stimulation [6]. Der er blandt andet tale om interleukin-6 og tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Disse medfører myocythypertrofi og apoptose samt menes at have en negativ inotrop effekt. Dette åbner teoretisk mulighed for behandling med TNF- α -blokkere.

Statiner synes at virke antiinflammatorisk og antioxidativt [7] og kan derfor tænkes at være gavnlige ved hjertesvigt. Den antiinflammatoriske egenskab besiddes muligvis også af EPO [4] og den antioxidative af carvedilol [3].

Endotelin-1 (ET-1) udskilles fra hypoksiske endotelceller og fra myokardiet ved RAAS-, sympatikus- og cytokinaktivering. ET-1 bevirker vasokonstriktion, celleproliferation og remodelering [6]. Farmakologisk blokade af ET-1-receptoren er derfor også en teoretisk behandlingsmulighed.

Nitrogenoxid (NO) medfører kardilatation. Ved hjertesvigt menes produktionen at være lav på grund af nedsat genekspression af NO-syntase [8]. Nitratpræparater er NO-donorer [9], og statiner menes desuden at potentiere NO-syntesen [7]. Aldosteronantagonister kan medvirke til at forebygge endotel-dysfunktionen, og ACE-hæmmere kan også have en gavnlig effekt ved at bevirke ophobning af bradykinin [2].

Behandling og evidens

Det mest hensigtsmæssige indgangspunkt for behandling er principielt at gribe ind i de patofysiologiske mekanismer netop på det tidspunkt, hvor aktiveringen skifter fra gavnlige til skadelige. Hvis det er muligt, er kausal behandling det primære. Desuden må komplikationer i forbindelse med hjertesvigt søges forebygget eller behandlet.

Generelt er virkningen af nedenstående lægemidler bedst valideret ved systolisk dysfunktion.

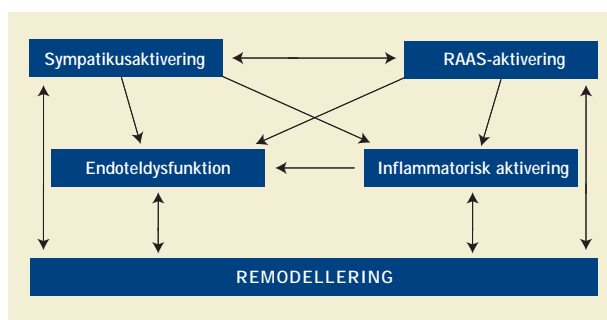
Diuretika er ikke evaluerede i veldefinerede studier. Almen erfaring har vist, at optimal brug nedsætter morbiditeten og hyppigheden af indlæggelser. Dog kan uheldig brug af diuretika øge mortaliteten som følge af letal arytmi, og behandling anbefales således kun ved tegn på væskeretention [10].

ACE-hæmmere medfører signifikant reduktion i mortalitet og morbiditet hos patienter med systolisk hjertesvigt uafhængigt af symptomer, hvorfor alle disse patienter bør behandles livslangt med en ACE-hæmmer [10]. ACE-hæmmere anbefales også ved diastolisk dysfunktion med diuretikabehov.

Den kombinerede α_1 -, β_1 - og β_2 -blokker carvedilol og de

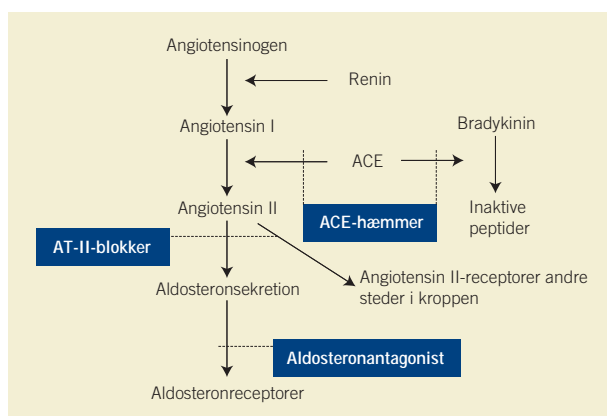
selektive β_1 -blokkere metoprolol og bisoprolol reducerer markant mortaliteten og morbiditeten ved tillæg til ACE-hæmmer-behandling hos patienter med systolisk dysfunktion i New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV og også i NYHA klasse I efter et myokardieinfarkt [10]. I Carvedilol or Metoprolol European Trial er det påvist, at carvedilol signifikant nedsætter mortaliteten i forhold til metoprolol, hvilket gør, at carvedilol oftest er at foretrække.

AT-II-blokkere er i Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-studierne fundet at nedsætte mortalitet og indlæggelse ved systolisk hjertesvigt i samme grad som ACE-hæmmere. Indtil videre må AT-II-blokkere dog betragtes som sekundære alternativer til ACE-hæmmere grundet lavere evidensniveau [10]. En kombination af ACE-hæmmer og AT-II-blokker kan forsøges i særlige tilfælde, idet der i CHARM-studierne er fundet effekt, men også øget bivirkningsrisiko. Ved diastolisk dysfunktion har man i CHARM-studierne påvist, at AT-II-blokkere medfører færre indlæggelser.



RAAS = Renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Figur 1. Remodeleringens patofysiologi. Alle systemerne er indbyrdes afhængige og selvforstærkende.



ACE = *Angiotensin converting enzyme*; AT-II-blokker = angiotensin II type 1-receptor-blokker.

Figur 2. Farmakologisk blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Andre steder i kroppen medfører angiotensin II vasokonstriktion, resorption af natrium og vand i nyrene, frigivelse af vasopressin og endotelin-1, fibrosedannelse, myocythypertrofi og øget sympatikusaktivering.

Evidensbaseret medicinsk behandling af kronisk venstresidigt hjertesvigt

NYHA klasse I	Hjertesvigt-klinik ACE-hæmmer (alternativt AT-II-blokker) Overvej β -blokker (post-AMI)
NYHA klasse II	Som NYHA klasse I β -blokker Overvej diuretikum (væskeretention)
NYHA klasse III	Som NYHA klasse II Aldosteronantagonist Overvej digoxin (manglende effekt af ovenstående)
NYHA klasse IV	Som NYHA klasse III Digoxin Overvej andet inotropikum (palliativt)

NYHA = New York Heart Association; ACE = *angiotensin converting enzyme*; AT-II-blokker = angiotensin II type 1-receptor-blokker; AMI = akut myokardieinfarkt.

Aldosteronantagonisten spironolakton nedsætter mortalitet og morbiditet ved systolisk dysfunktion i NYHA klasse III-IV i kombination med ACE-hæmmer [10]. I Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study har man påvist, at den selektive aldosteronantagonist eplerenon nedsætter mortalitet og morbiditet som tillæg til ACE-hæmmer og β -blokker ved systolisk dysfunktion i NYHA klasse II-IV efter et myokardieinfarkt. Aldosteronantagonister kan ofte med fordel bruges som supplement til loopdiuretikum ved refraktære ødemer og lavt serumkalium [10].

Digoxin reducerer indlæggelsesfrekvensen hos patienter i NYHA klasse II-IV med sinusrytme ved tillæg til ACE-hæmmer-behandling. Digoxin anbefales ved samtidig atrieflimren samt ved symptomatisk hjertesvigt i sinusrytme trods behandling med ACE-hæmmer, β -blokker, diuretikum og eventuelt spironolakton [10].

Flere lægemidler har i klinikken udvist ingen eller skadelig effekt, og der er her tale om isoleret α -blokade, NEP-hæmmere, TNF- α -blokkere, ET-1-blokkere og andre inotropika end digoxin. Andre lægemidler er for tiden under afprøvning, og fremtiden vil vise, om de vil få en plads i behandlingen. Disse omfatter EPO, reninhæmmere, statiner og nitratpræparater. Endvidere synes stamcelleterapi samt terapistyring og screening ved hjælp af forstadier til BNP at være lovende.

Afslutning

Den evidensbaserede behandling bedrer prognosen ved hjertesvigt væsentligt, og introduktion af hjertesvigt-klinikker har bidraget til i højere grad at få implementeret evidensbaseret

behandling i dagligdagen. Hertil kommer, at det i undersøgelser er vist, at hjertesvigt-klinikker på samme tid forener sundhedsøkonomien, nedsætter indlæggelsesfrekvensen og mortaliteten samt bedrer livskvaliteten [10].

De kommende års stigende ældrebyrde medfører en stigning i andelen af patienter med diastolisk dysfunktion, et område hvor behandlingsevidens er yderst sparsom og kræver yderligere forskning.

I fremtiden bør der derfor blandt andet fokuseres på behandling af ældre patienter med diastolisk dysfunktion og på optimal implementering af evidensbaseret medicin.

Korrespondance: *Marija Kristina Novosel*, Ørstedsgade 46, 3. tv., DK-5000 Odense C. E-mail: manov99@student.sdu.dk

Antaget: 29. august 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Kusumoto F. Pathophysiology of selected cardiovascular disorders. I: McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, eds. Pathophysiology of disease. 4th ed. New York: Lange, 2003:272-9
2. Adams KF. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. Am J Health Syst Pharm 2004; 61(suppl 2):S4-13.
3. Stroe AF, Gheorghide M. Carvedilol: beta-blockade and beyond. Rev Cardiovasc Med 2004;5(suppl 1):S18-27.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and renal failure and markedly reduces hospitalization. Clin Nephrol 2002;58(suppl 1):S37-45.
5. Nielsen SJ, Götze JP, Raymond IE et al. De natriuretiske hjertehormoner. Ugeskr Læger 2004;166:248-53.
6. Mari D, Berardino FD, Cugno M. Chronic heart failure and the immune system. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:325-40.
7. Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:642-8.
8. Linke A, Recchia F, Zhang X et al. Acute and chronic endothelial dysfunction: implications for the development of heart failure. Heart Fail Rev 2003;8:87-97.
9. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-57.
10. Remme WJ, Swedberg K, Cleland J et al, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.