

Hjärtsvikt – farmakologisk behandling

Sidhänvisningar litteratur:

Rang, Dale, Ritter (1999) 4th Ed. pp 255,263-265 290-297.

Goodman & Gilman´s (2001) 10th Ed. pp 901-932, 757-787, 809-841.

Målsättning:

Att kunna/förstå:

Diskutera och motivera (bl.a. utifrån verkningsmekanismer) användandet av följande läkemedelsgrupper vid behandling av hjärtsvikt: Diuretika (se även separat kompendium), ACE-hämmare, Angiotensin II-antagonister, inotropa droger, vasodilaterare, β -receptorantagonister. **Viktigare biverkningar** som kan uppstå vid användandet av ett eller flera av dessa preparat.

Förstå kroppens fysiologiska kompensationsmekanismer och deras betydelse för hjärtsviktens patofysiologi och vid valet av behandling mot hjärtsvikt.

Att känna till:

Symtom, patofysiologi, prevalens, etiologi, prognos vid hjärtsvikt.

BAKGRUND

Sjukdomsbeskrivning hjärtsvikt

Symtom:

Symtomlöshet vanligt i tidigt skede. Symtomen härrör dels från salt/vätskeretention, dels från minskad pumpförmåga. Vätskeretention → ödem (pittingödem, hosta, dyspné). ↓ Pumpförmåga → trötthet. NYHA I = symtomlös, NYHA II = symtom vid mer än måttlig ansträngning, NYHA III = symtom vid lätt ansträngning, NYHA IV = symtom i vila.

Diagnostik:

Klinisk misstanke viktigt. Ultraljudskardiografi (UCG) är standard. Isotopundersökningar och arbets-EKG kan komplettera. Hjärtlungröntgen av visst värde.

Prevalens:

Varierar i olika studier, bl.a. åldersberoende. Sannolikt 2-3%.

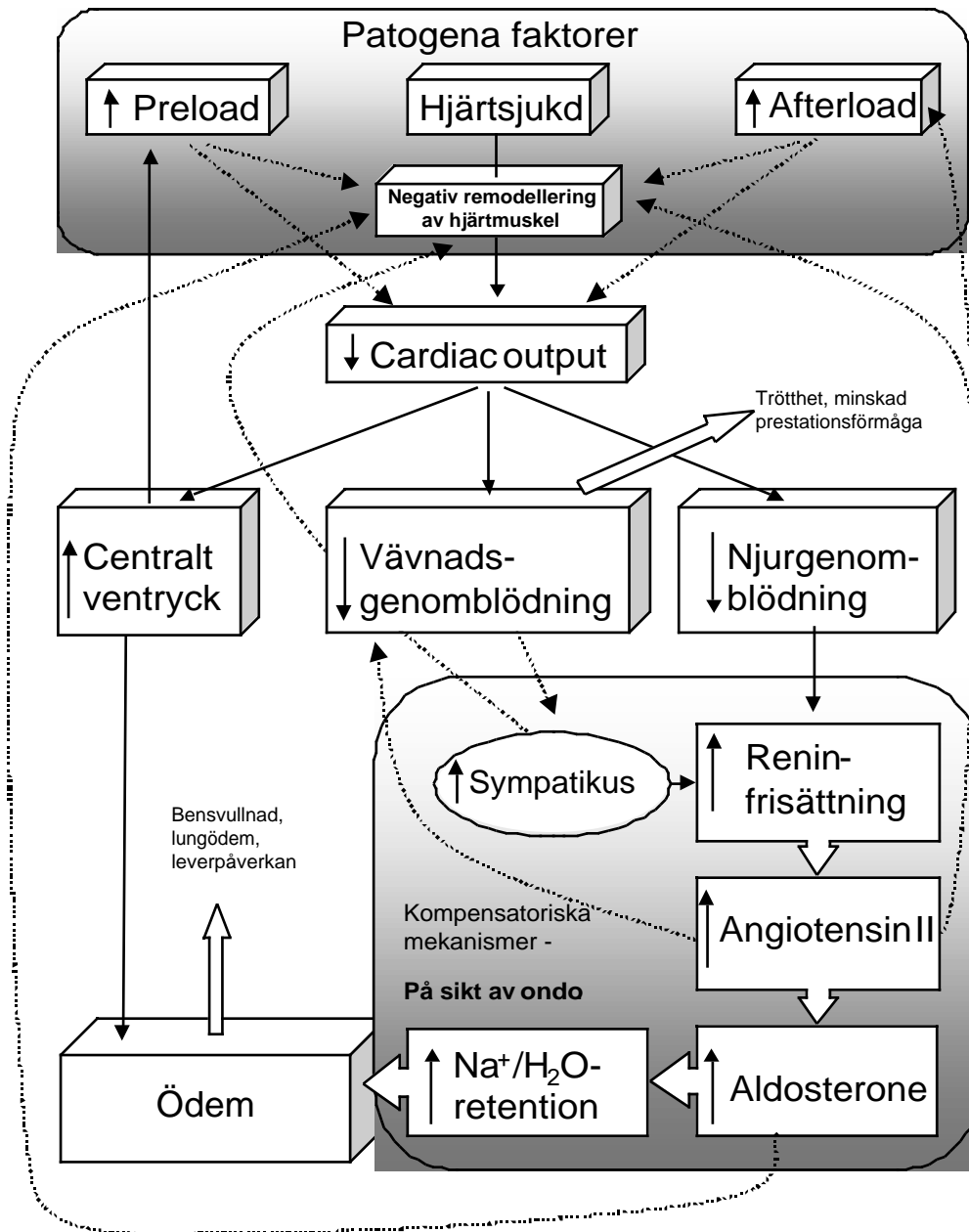
Etiologi:

Hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom vanligaste orsaker. Kardiomyopati av olika eller okända skäl. Klaffsjukdomar kan ge klaffinsufficiens eller stenoser och ökar kraven på hjärtat. Rytmrubbningar, infektioner och anemi kan demaskera eller förvärra svikt.

Prognos:

Obehandlad svikt mycket dålig prognos. Med modern behandling bättre prognos, men inte bra. NYHA IV 40-50% mortalitet per år!

Hjärtsviktens patofysiologi

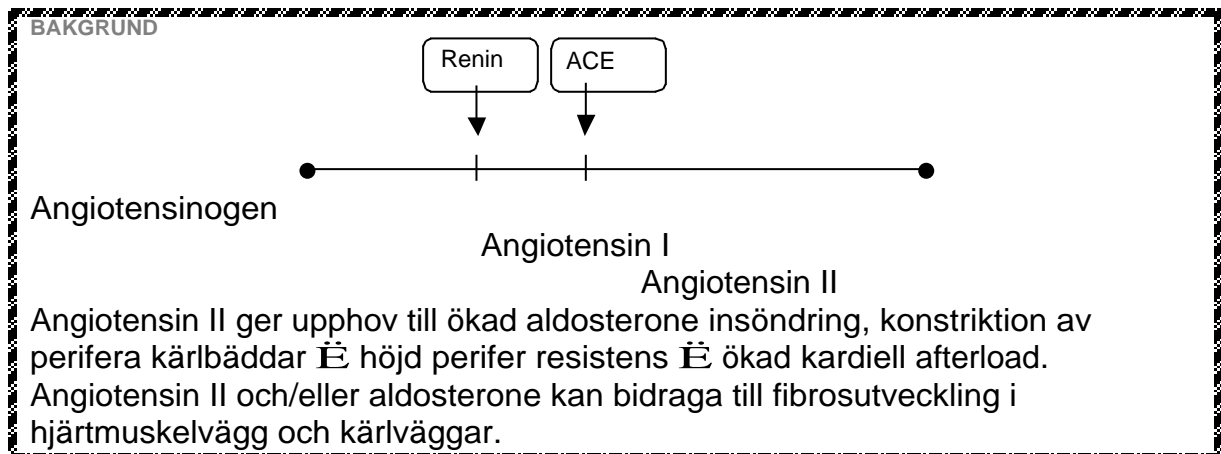


BAKGRUND

Definitionsmässigt föreligger sänkt cardiac output p.g.a. en eller flera patogena faktorer/händelser. Kroppens kompensationsmekanismer har som primärt mål att upprätthålla perfusionstrycket. Detta sker genom att höja perifer resistens och att behålla/öka blodvolymen. De fysiologiska system som f.f.a. aktiveras är renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) sympatiska nervsystemet. I ett akut skede är detta adekvat, men vid långvarigt pådrag sker istället en övervätskning, samt man får ett onödigt högt motstånd för hjärtat att arbeta mot \neq ond cirkel. Behandling syftar till att bryta dessa mekanismer.

Symtomen härrör dels primärt från sänkt cardiac output (tröttheten, uttröttheten), dels från kompensationsmekanismer i form av vätskeretention (ödem av olika slag).

ACE hämmare



Verkningsmekanism:

ACE-hämmare är analoger till angiotensin I och binder därför in till ACE och förhindrar bildandet av angiotensin II. Både afterload och preload minskas. Den på sikt ogynnsamma RAAS-aktiveringen hindras. Minskad fibrosbildning? Kardio- och nefro-protektiva effekter?

Farmakodynamik:

Blodtryckssänkande effekter framför allt vid aktiverat RAAS. Påverkar ej hjärtats kontraktilitet. Har visat sig reversera hjärthypertrofi. Goda effekter på mortalitet och morbiditet.

Indikation:

Hjärtsvikt, hypertoni, diabetesnefropati.

Biverkningar:

Sänkt blodtryck, rethosta, leverenzymstegringar, hyperkalemi, kreatininstegring.

Preparatexempel:

captopril (Capoten[®]), enalapril (Renitec[®]), cilazapril (Inhibace[®])

Anm: Angiotensin II antagonister utgör numera ett alternativ även vid hjärtsvikt om ACEhämmare ej tolereras, men den kliniska dokumentationen är begränsad. Kliniskt är skillnaden framför allt avsaknad av rethosta i biverkningslistan. Symtomatiska effekter är likartade, men långtidseffekter ännu oklara. A II antagonist med hjärtsvikt som indikation: Losartan (Cozaar[®]).

β -blockerare

Verkningsmekanism:

Hämmer sympatikusmedierad reninfrisättning. Även effekter på plötslig död? Har remodellerande effekter på kammare. Energisnålare arbete?

Farmakodynamik:

Minskad kammarfrekvens via β_1 -receptorblockad. I höga doser även β_2 -blockerande effekter (men **kan** med försiktighet användas även av astmatiker). På längre sikt ses hos hjärtsviktspatienter ofta ökat blodtryck som resultat av förbättrat hjärtarbete. (NB skillnad mot hypertoni-behandling!)

Indikation:

Mild till måttlig hjärtsvikt i lugnt skede. Har goda effekter på mortalitet.

Preparatexempel:

Metoprolol (Seloken ZOC[®]), karvedilol (Kredex[®]), bisoprolol (Emconcor[®])

Diuretika

Utgör en av grundpelarna för att behandla symtom i form av ödem vid hjärtsvikt. Avlastar preload. F.f.a. används loopdiuretika. Ofta i kombination med kaliumsparande. Tiazider utgör ett alternativ vid lätta sviktsymtom. Se separat kompendium, och instuderingsfråga.

Inotropa droger

Hjärtglykosider

Verkningsmekanism:

Binder och hämmar Na^+/K^+ -ATPase \Rightarrow Långsammare Ca^{2+} -undanskaffande. Förhöjd mängd Ca^{2+} i sarcoplasmiskt retikulum. Förstärker kontraktionen. Viktigaste effekten är dock att sänka hjärtfrekvensen vilket sker såväl genom sänkt AV-överledningshastighet som genom centrala vagala effekter som verkar frekvensreglerande. OBS hypokalemi \Rightarrow ökad effekt (K^+ konkurrerar om bindningsställe på pumpen.)

Farmakokinetik:

Skillnader mellan digoxin och digitoxin. Digoxin (Lanacrist) mest använd, bl.a. pga den lägre interaktionsrisken, men vid njursvikt är digitoxin att föredra. Smalt terapeutiskt fönster – koncentrationsbestämningar.

Indikation:

Frekvensreglering av kroniskt förmaksflimmer. Hjärtsviktsbehandling i första hand vid samtidigt flimmer, men kan även förekomma i andra fall.

Biverkningar:

Illamående, kräkningar, förvirring, (gulseende), rytmrubbningar (ffa bradykardier, men allt kan förekomma.) Typiskt EKG-utseende ej överdoseringsrelaterat. (Kan interferera med hjärtinfarkt-diagnostik.)

Dopamin, dobutamin

Dopamin är α , β och DA-agonist. I låga doser njurselektivitet på DA-rec. \dot{E} vasodilatation njurkärl - "kissedos", kardiotrop effekt, kärlkonstriktion perifert.

Dobutamin är selektiv β_1 -rec agonist.

Indikationen är för båda läkemedlen akut svikt, chock-behandling. Används intravenöst i intensivvård.

Amrinon, milrinon

Fosfodiesterashämmare med kardiotrop effekt. Intensivvårdspreparat.

Intravenös behandling.

(Även teofyllin har indikation hjärtsvikt och har liknande verkningsmekanism. Teofyllin kan användas om svikt med obstruktiva inslag, astma cardiale).

Levosimendan

Ny behandlingsprincip, kalciumsensitisering. Indikation svår hjärtsvikt. (I.v.-behandling.) Verkningsmekanismen består dels av ökad kontraktionskraft via ökad intracellulär kalciumkänslighet hos myofilament, dels av en perifert vasodilaterande effekt beroende på att ATP-beroende kaliumkanaler öppnas i vaskulär muskulatur. Således ökad pumpförmåga utan ökad energiförbrukning.

Vasodilaterare**Nitrater**

Verkningsmekanism och biverkningar täcks av tidigare föreläsning om angina pectoris. I hjärtsviktssammanhang utnyttjas den vasodilaterande effekten för dels minskad preload (redistribution av blodvolym) och dels för minskad afterload och förbättrad perfusion av hjärtat. Såväl beredningsformer för infusion, som resoribletter och depåplåster kan vara aktuella.

Hydralazin

Verkar vasodilaterande på resistenskärl genom okänd mekanism. Ovanlig biverkan är hydralazinsyndromet som kliniskt och laboratoriemässigt liknar SLE (systemisk lupus erytematosus).

Instuderingsfrågor

1. Förklara varför en vanlig biverkan av diuretika är hypokalemi! Hur kan man hantera detta problem? Vilka olika strategier finns och vad är fördelarna/nackdelarna?
2. Vid långvarig användning av loopdiuretika som enda behandling av hjärtsvikt kan effekten avta och tillståndet förvärras. Försök förklara detta utifrån vad du känner till om loopdiuretikas verkningsmekanism, kroppens kompensationsmekanismer och hjärtsviktens patofysiologi. Hur kan man undvika detta problem?
3. En 76-årig man söker akut på ett landsortssjukhus pga tilltagande andfåddhet sedan tre veckor. Det framkommer från mannens berättelse och tidigare journaler att han sedan 20 år haft högt blodtryck som behandlas med en betablockerare (Atenolol 50 mg 1+0+0+0) och att han sedan tre år behandlats för lindrig hjärtsvikt med ett loopdiuretikum i depåberedning (Furix Retard 30 mg 1+0+0+0) kompletterat med Kalium diuretter 750 mg (1+0+0+0). Han blir nu andfådd vid ansträngning och nattetid. Besvären har gradvis ökat under ca 3 veckors tid. Vid undersökningen kan läkaren konstatera viss dämpning och rassel över lungfälten basalt. Andningsfrekvensen i vila är 18/minut och pulsen är regelbunden 82/min. Blodtryck 148/88. Hjärtat auskulteras utan blåsljud.

Diskutera möjliga orsaker till mannens ökande besvär. Behövs några ytterligare utredningar? Vilka alternativa farmakologiska strategier kan man överväga för fortsatt behandling?