

Nr. 9 1997

## Diagnostik og behandling af hjerteinsufficiens

*Oversigt og vejledende retningslinjer  
udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab og  
Dansk Selskab for Intern Medicin*

Ad hoc-redaktion:  
Bente Kühn Madsen  
Henrik Egeblad  
Arne Johannessen  
Svend Aage Mortensen  
Per Thayssen  
Anne Thomassen

## INDHOLDSFORTEGNELSE

## Kapitel 1

## Baggrund

Arbejdsgruppens sammensætning og kommissorium 1

## Kapitel 2

## Definition, årsager, epidemiologi og prognose

Definition 2

Inddeling 2

Årsager 2

Epidemiologi 2

Hyppighed i relation til alder og køn 3

Morbiditet og mortalitet 3

Faktorer med betydning for mortalitet 4

## Kapitel 3

## Mekanismer ved hjerteinsufficiens

Systolisk dysfunktion 6

Diastolisk dysfunktion 7

## Kapitel 4

## Diagnostik og undersøgelser

Kliniske symptomer 8

Disposition og eksposition 8

Klinisk objektiv undersøgelse 8

Klinisk differentialdiagnostik ved mistænkt hjerteinsufficiens 9

EKG 10

Røntgenundersøgelse af thorax 10

Ekkokardiografi 10

Isotopventrikulografi 12

Andre non-invasive undersøgelser 12

Invasiv undersøgelse: Koronararteriografi 12

Højresidig hjertekateterisation 13

MR-skanning 13

Sammenfatning 13

## Kapitel 5

## Medicinsk behandling ved kronisk hjerteinsufficiens

Formål med behandlingen 15

Diuretisk behandling 16

ACE-hæmmere 17

Angiotensin II receptor antagonist 18

Hydralazin/isosorbiddinitrat 18

Nitroprussid og nitroglycerin 18

Calciumantagonister 18

$\beta$ -blokker behandling 19

Digoxin og andre inotrope stoffer 20

Antiarytmisk behandling 20

Antikoagulation og antitrombotisk behandling 21

Coenzym Q10 og kronisk hjerteinsufficiens 21

Medicinsk behandling ved diastolisk dysfunktion 22

Non-farmakologisk behandling 23

## Kapitel 6

## Hjertetransplantation

Resultater ved transplantation 26

Indikationer for hjertetransplantation 26

Kontraindikationer 26

Udredning af potentielle recipienter til

hjertetransplantation 27

Postoperativ behandling og kontrol 27

Tidlige komplikationer 27

Rejektionsmonitorering og behandling 28

Infektionsprofylakse og behandling 28

Senere komplikationer 28

Koronarsygdom i transplantatet 28

## Kapitel 7

## Diagnose og behandling af akut hjerteinsufficiens

Definition 29

Årsager 29

Diagnose og klinik 29

Undersøgelser 29

Behandling 29

Behandling af kardiogent lungeødem 30

Behandling af kardiogent shock 30

Overflyttelse til specialafdeling 30

## Appendiks

Beslutningsdiagram for diagnostik og behandling af kronisk hjerteinsufficiens 31-32

## 1. BAGGRUND

Hjerteinsufficiens er en hyppig lidelse med stor sygelighed og dødelighed. Patientgruppen udgør en stor del af patientpopulationen i intern medicinske og kardiologiske afdelinger og i almen praksis.

Der foregår en intensiv forskning med henblik på at kunne forbedre symptomer, livskvalitet og prognose hos disse patienter. De senere år er prognosen forbedret ved nye behandlinger, herunder specielt angiotensin convertent enzym hæmmere (ACE-hæmmere). Andre behandlingsprincipper, der i øjeblikket er under afprøvelse, er behandling med  $\beta$ -blokkere, kombination af  $\alpha$ - og  $\beta$ -blokade, angiotensin II receptor antagonist, centralt virkende sympatikus hæmmere, vasopressin antagonist, medikamina der øger koncentrationen af atrial natriuretisk peptid samt antiarytmisk behandling.

På baggrund af disse forhold nedsatte Dansk Selskab for Intern Medicin og Dansk Cardiologisk Selskab en arbejdsgruppe med henblik på at udarbejde en fælles rapport om diagnostik og behandling af hjerteinsufficiens.

Arbejdsgruppens sammensætning bestemtes under hensyntagen til repræsentation fra central- og 4-delt sygehus samt centerafdeling, ligesom der blandt arbejdsgruppens medlemmer er taget højde for en geografisk bredde.

Arbejdsgruppen har bestået af: 1. reservelæge Bente Kühn Madsen, Rigshospitalet (formand), overlæge Arne Johannessen, Kalundborg Sygehus, overlæge, dr. med. Anne Thomassen, Randers Centralsygehus, overlæge, dr. med. Henrik Egeblad, Skejby Sygehus, overlæge, dr. med. Per Thyssen, Odense Universitetshospitalet.

tal og overlæge dr.med. Svend Aage Mortensen, Rigshospitalet.

Rapporten er udarbejdet i perioden september 1996 til juli 1997, og revideret efter en høring den 3. oktober 1997 arrangeret i fællesskab af Dansk Selskab for Intern Medicin og Dansk Cardiologisk Selskab.

### Kommisorium

Arbejdsgruppen er af Dansk Selskab for Intern Medicin og Dansk Cardiologisk Selskab anmodet om at udarbejde en rapport om diagnostik og behandling af hjerteinsufficiens.

Arbejdsgruppen har set det som sin væsentligste opgave at omtale patientpopulationen med kronisk hjerteinsufficiens og patienter med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion. Akut hjerteinsufficiens omtales summarisk. Hovedvægten er lagt på hjerteinsufficiens ved iskæmisk/hypertensiv hjertesygdom og kardiomyopati, medens der ikke foreligger detaljeret redegørelse for hjerteinsufficiens i forbindelse med klapsygdomme, cor pulmonale, kongenit hjertesygdom, perikardiesygdomme, aflejringsygdomme, hyperkinetisk hjerteinsufficiens og metaboliske sygdomme.

## 2. DEFINITION

I litteraturen findes ingen alment etableret definition af tilstanden hjerteinsufficiens. Arbejdsgruppen har valgt følgende klinisk brugbare definition:

Ved hjerteinsufficiens forstås en reduktion af hjertets formåen med objektivt påviselige ændringer af hjertets anatomi eller funktion i hvile. Klinisk spænder hjerteinsufficiens fra asymptomatisk dysfunktion af hjertet over manifesterede symptomer i form af dyspnø og træthed, evt. med væskeretention, til akut livstruende tilstande som lungeødem og kardiogent shock. Selv efter optimal behandling af patienten med hjerteinsufficiens vil der fortsat som regel være objektivt påviselig dysfunktion af hjertet.

Europæisk Cardiologisk Selskab (1) definerer tilstanden ved: 1. symptomer på hjerteinsufficiens, typisk dyspnø og træthed i hvile eller under arbejde, eller ankelødemer, og 2. objektive tegn på hjertedysfunktion i hvile. Understøttende for diagnosen er generelt, 3. forbedring i symptomer/kliniske fund ved behandling med diuretika, digoxin og/eller ACE-hæmmer.

### Inddeling

Inddelingen af kronisk hjerteinsufficiens er i tidens løb foretaget på et meget forskelligt grundlag med baggrund i det kliniske billede eller patofysiologiske mekanismer. Ingen inddeling har indtil nu vist sig almen gyldig blandt andet på grund af de mangeartede årsager til tilstanden.

Anvendte inddelinger omfatter:

- a) anatomisk – højresidig/venstresidig hjerteinsufficiens
- b) patofysiologisk – systolisk/diastolisk dysfunktion

c) forløbsrelateret – akut/kronisk

d) symptomrelateret – manifest hjerteinsufficiens/ asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion. Symptomgradering (NYHA-klassifikation [Tabel 2-1]).

Ud fra funktionsniveauet inddeles tilstanden efter New York Heart Association's retningslinier (NYHA) på følgende måde:

Tabel 2-1.

NYHA gruppe	Dyspnø i/ved.		
	Hvile	Lettere anstrengelse*	Sværere anstrengelse**
I	-	-	-
II	-	-	+
III	-	+	+
IV	+	+	+

\* Fx gang på flad vej, af- og påklædning.

\*\* Fx gang på trappe til 2. sal, græsplæneklipping, støvsugning, gulvask.

### Årsager

Årsagen til hjerteinsufficiens kan være både kardial og ekstrakardial (Tabel 2-2). De kardielle årsager kan være sygdomme i perikardiet, myokardiet, klapperne, koronararterierne eller ledningssystemet. De ekstrakardielle årsager er lidelser, der medfører ændringer i myokardiet sekundært til øget perifer modstand (fx hypertension eller coarctatio aortae), eller tilstande der er forbundet med øget minutvolumen, som kan udløse hjerteinsufficiens, trods fravær af primær hjertesygdom.

Hovedemnet for denne rapport er dysfunktion af venstre ventrikel oftest forårsaget af iskæmisk hjertesygdom, hypertension, klapsygdomme og dilateret kardiomyopati.

Årsager til hjerteinsufficiens angives ændret de sidste årtier fra tidligere primært hypertension til nu iskæmisk hjertesygdom (2). I Framingham undersøgelsen (3) var hypertension årsag til hjerteinsufficiens i 75% af tilfældene. I senere undersøgelser rapporteres iskæmisk hjertesygdom som årsag i 1/2 til 2/3 af tilfældene (4, 5) og hypertension som isoleret årsag til hjerteinsufficiens angives kun at udgøre en relativt lille andel, 6-17% (6-8).

### Epidemiologi

Antallet af patienter med hjerteinsufficiens er stigende. Der ses både en forøgelse af nytilkomne tilfælde pr. år (incidens) og øget forekomst i befolkningen (prævalens). Amerikanske undersøgelser viser en prævalens på 1% ved selvrapporing og 2% ved lægelig undersøgelse (9). I en europæisk undersøgelse (10) fandtes svær systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (EF < 30%, med den anvendte ekkokardiografiske metode) hos 2,9% i en stikprøve på 2000 mænd og kvinder i alderen 25-74 år, og halvdelen af patienter med venstre ventrikel dysfunktion var asymptomatiske.

Antallet af hospitaliseringer for hjerteinsufficiens er fordoblet i perioden 1986-90 (11, 12). En skotsk under-

Tabel 2-2. Årsager til og mekanismer ved hjerteinsufficiens grupperet i relation til overvejende venstre-/højresidig hjerteinsufficiens og i relation til den dominerende patofysiologiske mekanisme.

Primært venstresidig hjerteinsufficiens	Årsag
Systolisk dysfunktion	iskæmisk hjertesygdom (koronararteriesygdom) hypertension (»sene stadier«) aortaklapfejl (»sene stadier«) mitralinsufficiens (»sene stadier«) dilateret kardiomyopati myocarditis toksisk myokardiepåvirkning (antracycliner, $\beta$ -blokkere, calcium-blokkere, antiarytmika, non-steroider, antiinflammatorika)
Diastolisk dysfunktion	arytmi (spec. atrieflimren) hypertension (»tidlige stadier«) aortaklapfejl (»tidlige stadier«) mitralstenose perikardiesygdomme hypertrofisk kardiomyopati restriktiv kardiomyopati (herunder aflejrings sygdomme) myxom
Volumen overbelastning	aortainsufficiens mitralinsufficiens ventrikelseptum defekt arterio-venøs fistel
Tryk overbelastning	aortastenose coarctatio aortae hypertension
Højt minutvolumen	anæmi infektion thyreotoksikose arterio-venøs fistel beri beri morbus Paget
Primært højresidig hjerteinsufficiens (cor pulmonale)	Årsag
	kronisk obstruktiv lungelidelse lungeemboli primær pulmonal hypertension tricuspidalinsufficiens atrieseptum defekt

søgelse har vist en øgning i hospitaliseringsfrekvens på ca. 60% til en hyppighed på 4 per 1.000 indbyggere i perioden 1980-90 (7, 13). Der foreligger ikke systematiske opgørelser af danske forhold. Upublicerede tal fra Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (DIKE) viser, at antal af udskrivelser med hjerteinsufficiens som hoveddiagnose er øget med ca. 140%, fra ca. 4.700 udskrivelser i 1980 til ca. 11.500 i 1994. Hertil kommer et stort antal patienter udskrevet med hjerteinsufficiens som bidiagnose, hvor registreringsnøjagtigheden formentlig er mere usikker. På baggrund af ovenstående skønnes antallet af patienter med hjerteinsufficiens i Danmark at være 50.000-100.000.

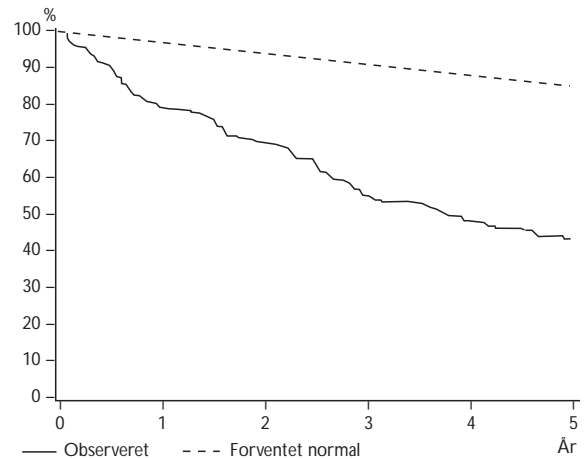


Fig. 2-1. 5 års overlevelse hos 190 patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens og hos normale.

### Hyppighed i relation til alder og køn

Hyppighed af hjerteinsufficiens er stigende med tiltagende alder og tilstanden findes omtrent dobbelt så hyppigt hos mænd som hos kvinder (5, 14). Både prævalens og incidens fordobles omtrent for hvert 10-års aldersstigning (15). Svenske undersøgelser viser, at prævalensen stiger fra 2% hos 50-årige til 4% hos 60-årige og 13% hos 67-årige (5, 16). Amerikanske undersøgelser viser, at stigning i prævalens og incidens overvejende forekommer hos patienter over 65 år. Forekomst af hjerteinsufficiens forskydes således til ældre aldersgrupper (14). I overensstemmelse hermed viser en nylig opdatering af Framinghamstudiet, at debutalder for diagnosticering af hjerteinsufficiens er ændret fra at være gennemsnitligt 57 år i 1950'erne til 76 år i 1970'erne (17).

### Morbiditet og mortalitet

Hjerteinsufficiens medfører betydelig reduktion i livskvalitet. Patienter med hjerteinsufficiens angiver således større påvirkning af livskvalitet sammenlignet med patienter med andre kroniske lidelser som fx angina pectoris, kronisk lungelidelse, arthritis, diabetes og hy-

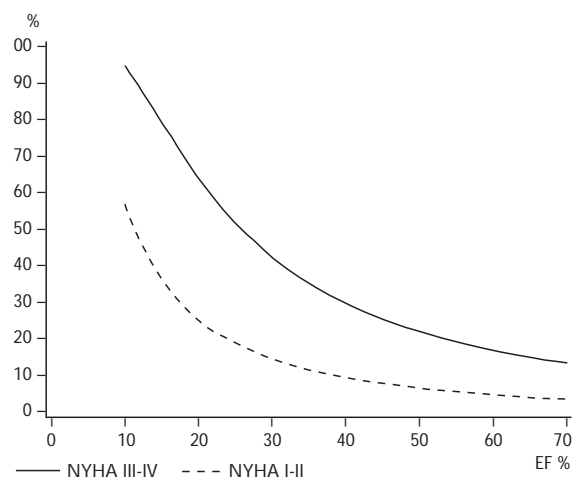


Fig. 2-2. 2 års mortalitet i relation til NYHA funktionsklasse og EF hos patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens.

Tabel 2-3. *Undersøgelser af prognosen mht. død for patienter med hjereteinsufficiens.*

Forfatter og år	Antal	NYHA klasse eller EF%	Mortalitet	
			1 år (%)	2 år (%)
<i>Observationelle studier</i>				
Framingham, 1971 (3)	81 ♂	II-IV	21	37
	61 ♀	II-IV	14	22
Fuster, 1981 (26)	104	?	31	46 <sup>1</sup>
Franciosa, 1983 (27)	182	III <sup>1</sup>	34	59
Cohn, 1984 (23)	106	III <sup>1</sup>	50 <sup>1</sup>	76 <sup>1</sup>
Lee, 1986 (28)	203	(III)+IV	58	76
Cleland, 1987 (21)	152	II-IV	41	50
Szabo, 1994 (29)	211	26 (middel)	-	24
Scrutinio, 1994 (30)	103	II+III	12	27
Madsen, 1994 (8)	190	II+III	21	32
<i>Randomiserede undersøgelser</i>				
V-HEFT I, 1986 (31)				
placebo	273	II+III	20	34
+ hydr.+ISDN	186	II+III	12	26
prazosin	183	II+III	21	34
CONSENSUS I, 1987 (32)				
+ enalapril	127	IV	36	-
- enalapril	126	IV	52	-
SOLVD, 1991 (33)				
+ enalapril	1285	II+III	12 <sup>1</sup>	22 <sup>1</sup>
- enalapril	1284	II+III	16 <sup>1</sup>	27 <sup>1</sup>
SOLVD, 1992 (34)				
+ enalapril	2111	I+II	5 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>
- enalapril	2117	I+II	5 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>
V-HEFT II, 1992 (35)				
+ enalapril	403	II+III	9	18
+ Hydr.+ISDN	401	II+III	13	25
CIBIS, 1994 (36)				
bisoprolol	320	III+IV	8 <sup>1</sup>	17 <sup>1</sup>
placebo	321	III+IV	11 <sup>1</sup>	21 <sup>1</sup>
Packer <sup>2</sup> , 1996 (37)				
carvedilol	696	I-II	3,2	-
placebo	398	I-II	7,8	-
ANZ <sup>2,3</sup> , 1997 (38)				
carvedilol	207	II/III,EF<45	10	-
placebo	208	II/III,EF<45	13	-
ELITE <sup>2</sup> , 1997 (39)				
losartan	352	II-IV	4,8	-
captopril	370	II-IV	8,7	-
<i>AMI-studier</i>				
SAVE, 1992 (40)				
captopril	1.115	≤40	10 <sup>1</sup>	15 <sup>1</sup>
placebo	1.116	≤40	12 <sup>1</sup>	18 <sup>1</sup>
AIRE, 1993 (41)				
ramipril	1014	klinisk insuff.	16 <sup>1</sup>	18 <sup>1</sup>
placebo	996	klinisk insuff.	19	28
TRACE, 1995 (42)				
trandolapril	876	<40	23 <sup>1</sup>	30 <sup>1</sup>
placebo	873	<40	26 <sup>1</sup>	36 <sup>1</sup>

1 Data aflæst eller vurderet ud fra oplysninger i artiklen, ? = ikke angivet.

2 Mortalitet er ikke et præspecificeret endepunkt

3 Kombination af død og hospitalisering reduceres med 26% i carvedilol gruppen versus placebo (p=0,02).

pertension (18, 19). Lægekontakt og genindlæggelser er hyppige. Således genindlægges ca. 80% af patienter indenfor det første år og op til næsten 20% har flere genindlæggelser indenfor 1 år (13). Hertil kommer at mor-

taliteten er høj. Undersøgelser fra 1970'erne og starten af 1980'erne før vasodilationsbehandling var indført viste 1 års mortalitetsrater på ca. 30-60% (Tabel 2-3). Der er de senere år gennemført store randomiserede undersøgelser, som viser en relativ mortalitetsreduktion på 20-30%, når den traditionelle behandling suppleres med ACE-hæmmer (Tabel 2-3). I en nylig dansk undersøgelse af konsekutivt indlagte patienter med hjereteinsufficiens, overvejende i NYHA funktionsklasse II og III og med venstre ventrikel uddrivningsfraktion (ejection fraction=EF) i median 30%, fandtes en mortalitet efter 1 år på 21% og på 32% efter 2 år, Fig. 2-1 (8). Patienterne i denne undersøgelse kan anses at afspejle prognosen, som den ser ud i dag hos patienter, som har været indlagt for hjereteinsufficiens.

#### Faktorer med betydning for mortalitet

De stærkeste determinanter for mortalitet er graden af venstre ventrikels funktionsnedsættelse og graden af symptomer, udtrykt ved NYHA funktionsklasse (20). Tiltagende reduktion i venstre ventrikels uddrivningsfraktion er relateret til stigende mortalitet, og ved EF under 40% ses en næsten eksponentiel stigning i risiko for død, Fig. 2-2 (8). Tiltagende symptomer er ligeledes forbundet med øget mortalitet, og ved samme reduktion i EF vil en dårlig NYHA funktionsklasse prediktere en højere mortalitet, Fig. 2-2 (8).

Andre faktorer, der afspejler en dårlig prognose, er lav arbejdskapacitet påvist ved arbejdstest (8, 21, 22) og aktivering af de neurohormonale systemer, herunder specielt aktivering af det sympatiske nervesystem og renin-angiotensin systemet (23-25). Reduktion af den neurohormonale aktivering er en væsentlig teoretisk baggrund for behandling med ACE-hæmmere og  $\beta$ -blokkere.

#### Litteratur

- Guidelines. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The task force on heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1995;16:741-51.
- Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am Heart J 1991; 121: 1852-3.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. N Engl J Med 1971; 285: 1441-6.
- Wilhelmsen L, Eriksson H, Svärdsudd K, Caidahl K. Improving the detection and diagnosis of congestive heart failure. Eur Heart J 1989; 10 (suppl. C): 13-8.
- Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. Am Heart J 1993; 126: 632-40.
- Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial. Br Heart J 1992; 67 (4): 289-96.
- Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Heart failure in a district general hospital. J Royal Coll Phys. 1992; 26: 139-42.
- Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D,

- Mortensen LS. Chronic Congestive Heart Failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur H J* 1994; 15: 303-10.
9. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and Mortality Rate of Congestive Heart Failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
  10. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JV, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
  11. Gillum RF. Heart Failure in the United States 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 113: 1043-5.
  12. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in Hospitalization Rates for Heart Failure in the United States, 1973-1986. *Arch Intern Med* 1990; 150: 769-73.
  13. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14: 1158-62.
  14. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J* 1993; 126: 1042-7.
  15. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7.
  16. Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: The study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-56.
  17. Kalon KL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival After the Onset of Congestive Heart Failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
  18. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional Status and Well-being of Patients With Chronic Conditions. *JAMA* 1989; 262: 907-13.
  19. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: Initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993; 13: 89-102.
  20. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S. For the Captopril-Digoxin Study Group. Predictors of Total Mortality and Sudden Death in Mild to Moderate Heart Failure. *JACC* 1989; 14: 564-70.
  21. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987; 58: 572-82.
  22. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GX, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-6.
  23. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
  24. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma Norepinephrine, Plasma Renin Activity, and Congestive Heart Failure. Relations to Survival and the Effects of Therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (suppl. VI): VI40-VI48.
  25. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christensen NJ. Prognostic Value of Plasma Catecholamines, Plasma Renin Activity, and Plasma Atrial Natriuretic Peptide at Rest and During Exercise in Congestive Heart Failure: Comparison with Clinical Evaluation, Ejection Fraction, and Exercise Capacity. *J Cardiac Failure* 1995; 1: 207-16.
  26. Fuster V, Gersh BJ, Guiliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The Natural History of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.
  27. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.
  28. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-67.
  29. Szabó BM, Veldhuisen DJv, Crijns HJCM, Wiesfeld ACP, Hillege HL, Lie KL. Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 928-33.
  30. Scruinino D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizon P. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 1994; 15: 1089-95.
  31. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
  32. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
  33. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  34. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
  35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
  36. CIBIS investigators and Committees. A Randomized Trial of  $\beta$ -blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficient Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
  37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
  38. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
  39. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
  40. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
  41. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  42. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen C et al. A clinical trial of the ACE inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.

### 3. MEKANISMER VED HJERTEINSUFFICIENS

#### Systolisk dysfunktion

Klinisk hjerteinsufficiens er resultatet af et komplekst samspil mellem hjertets selvstændige pumpefunktion og de perifere vaskulære ændringer, der især er en følge af den neurohormonale aktivering. Processen starter sandsynligvis før symptomerne på hjerteinsufficiens optræder og udvikler sig som en cirkulær kaskade af hændelser, som hver især har indflydelse på ligevægten i cirklen og på den hastighed, hvormed den cirkulære proces forløber (Fig. 3-1). De senere år er det yderligere påvist, at der udover ændringerne i den neurohormonale regulation også forekommer forandringer i arteriolevæggen af betydning for mekanismen ved hjerteinsufficiens (1).

Med baggrund i Fig. 3-1 kan følgende kommentarer knyttes til de enkelte delprocesser ved hjerteinsufficiens:

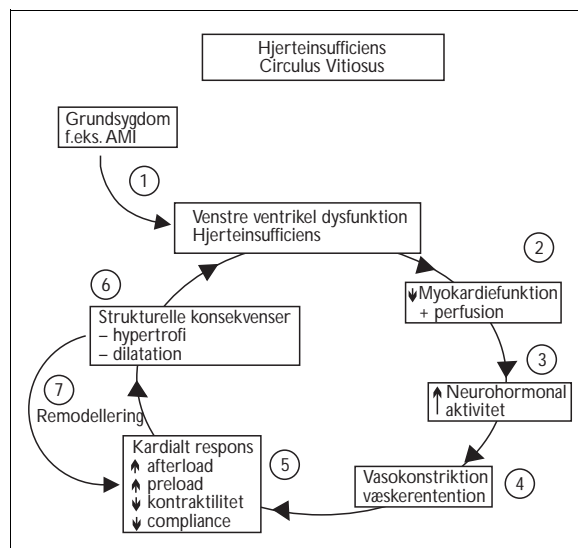


Fig. 3-1.

*Ad 1).* Det initierende ved hjerteinsufficiens er en situation, hvor den normale balance mellem hjertefunktion og det perifere karsystem forstyrres. Der vil sædvanligvis være tale om en nedsættelse af hjertets pumpefunktion, f.eks. et AMI, som efterfølgende dels vil aktivere kaskaden og dels ændre selve myocytfunktionen.

Denne cellulære funktionsændring er kun delvist opklaret. Der er især tale om 1) forstyrrelser i cellemembranens receptorfunktion med ændringer i den adrenerge signaltransduktion og nedsat  $\beta$ -receptorfunktion, 2) ændringer i cellens omsætning af Ca-ioner og funktionen af de kontraktile elementer, og 3) ændring i den genetiske kodning i cellens indhold af proteiner og strukturelle komponenter (2, 3). Ændringerne fører bl.a. til en øget produktion af atrialt natriuretisk peptid og et øget indhold af tungt kædet myosin.

*Ad 2).* Den nedsatte myokardiefunktion vil manifestere sig i en relativ eller absolut nedsættelse af minutvolu-

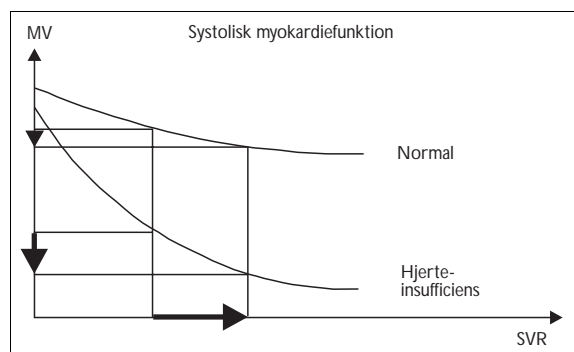
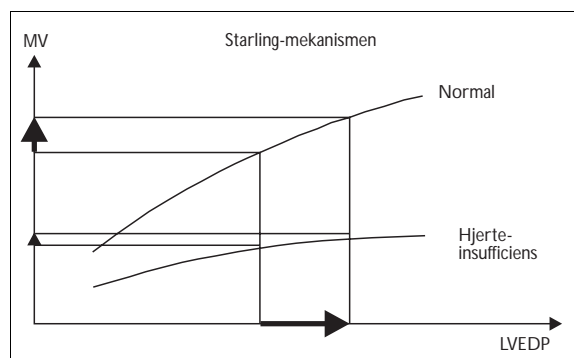


Fig. 3-2 og 3-3. MV: minutvolumen, LVEDP. Left ventricular end-diastolic pressure = venstre slutdiastoliske tryk, CHF. Congestive heart failure = hjerteinsufficiens, SVR: Systemisk vaskulær resistens.

men og/eller et øget fyldningstryk (preload) (4) og herigennem aktivere sympaticus og renin-aldosteron-angiotensinsystemet (RAAS) (5). Den ledsagende pulsstigning vil sammen med preloadstigningen tendere mod at nedsætte koronarperfusionen, en effekt der vil forstærkes ved tilstedeværelse af koronararteriestenoser.

*Ad 3+4).* De kompensatoriske neuroendokrine ændringer omfatter især en øgning i aktiviteten i RAAS og sympaticus med stigning i koncentrationen af angiotensin II, aldosteron, endothelin-1, antidiuretisk hormon og katekolaminer (5, 6). Resultatet heraf er primært vasokonstriktion og retention af salt og vand, men ledsagende fremkommer pulsstigning og stigning i preload.

Det herved fremkomne øgede vægstress udløser en øget afgift af atrialt natriuretisk peptid fra atrievæggene og ved sværere grader af hjerteinsufficiens også fra ven-

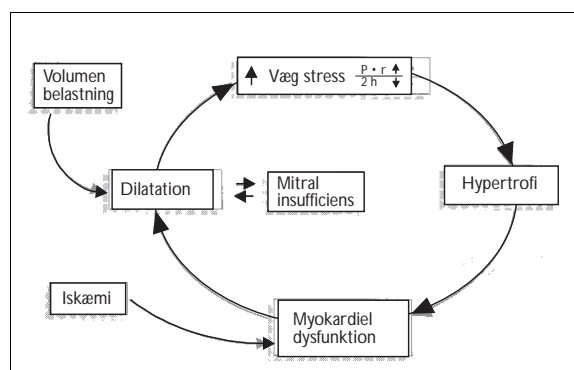


Fig. 3-4. Forkortelser. P: Systolisk tryk i venstre ventrikel. r: Gennemsnitlig radius af venstre ventrikel. h: venstre ventrikel vægtykkelse.

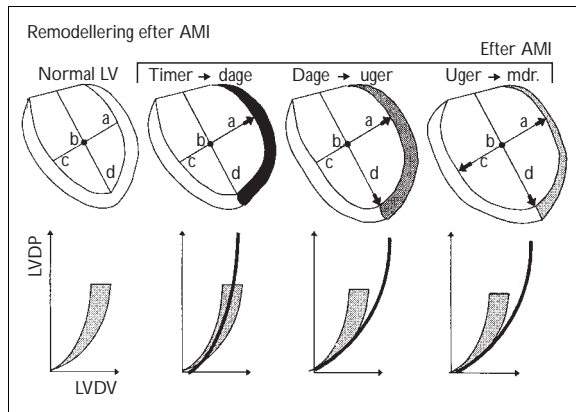


Fig. 3-5. Forkortelser: LVDV: Left ventricle diastolic volume, LVDP: Left ventricle diastolic pressure, LV: Left ventricle.

trikelvæggene (5). Virkningen af dette kardiale peptid er vasodilation, natriurese og diurese, som modvirker den vasokonstriktion og væskeretention, der er udløst af den øgede aktivitet i RAAS og sympaticus (7).

Med tiltagende hjerteinsufficiens bliver denne kompensatoriske modregulation imidlertid utilstrækkelig og den kliniske situation i tiltagende grad præget af vasokonstriktion og væskeretention.

Ad 5). Vasokonstriktionen og det øgede intravaskulære volumen påfører hjertet et øget systolisk (afterload) og diastolisk (preload) vægstress ledsaget af en nedsat ventrikulær eftergivelse (compliance) (8). Den tidligere omtalte nedsatte  $\beta$ -receptorfunktion og øvrige cellulære forandringer vil samtidigt reducere hjertets inotrope reaktion (9).

Så længe den cellulære funktion og/eller antallet af fungerende myocytter ikke er væsentligt nedsat, vil den systoliske myokardiefunktion kunne opretholdes ved et

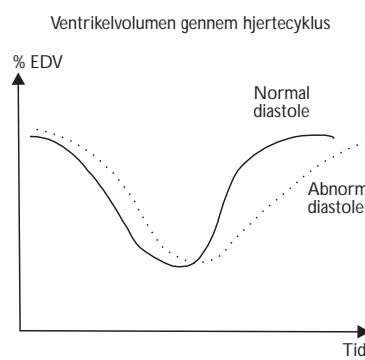
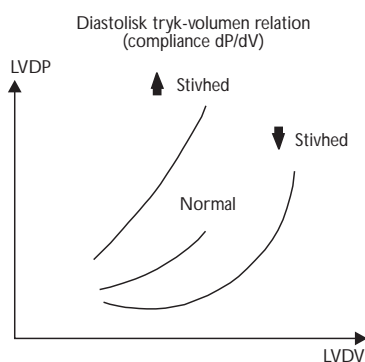


Fig. 3-6 og 3-7. Forkortelser: EDV: End-diastolic volume, øvrige forkortelser: Se Fig. 3-5.

øget preload og afterload. Med tiden eller ved akutte hændelser vil specielt den systoliske funktion forringes bl.a. visende sig ved en afladning og nedadrykning af Starlingkurven (Fig. 3-2) og en øget afhængighed mellem minutvolumen og den perifere modstand (Fig. 3-3).

Ad 6+7). Den vedvarende volumenbelastning af ventrikelkaviteten medfører som vist i Fig. 3-4 primært dilatation og senere hypertrofi med en uhensigtsmæssigt ændring i ventrikelkavitets geometri til følge (8, 10). Denne proces kaldes remodellering, og er myocytternes adaptation til den aktuelle påvirkning af ventrikelvæggen fra ventrikelkaviteten. Der er tale om en dynamisk proces, som ikke alene er bestemt af vægstress, men også af ventrikelvæggenes passive elastiske egenskaber, ændringer i den aktive kontraktion og relaxation. Gennem disses indflydelse på graden af ventrikeldilatation påvirkes remodelleringsprocessens forløb (11).

Tilsammen medfører alle disse faktorer en øgning i niveauet af angiotensin-II og sympaticusaktivitet. På længere sigt kan dette føre til forværret hjerteinsufficiens med tiltagende myocytnekrose og arvævsdannelse.

Særligt ved AMI har remodelleringsprocessen stor betydning, idet medikamentel intervention har vist sig at kunne begrænse den spontant forløbende nedsættelse af ventrikelfunktionen. På Fig. 3-5 er remodelleringsprocessen efter AMI skitseret (12). Øverst ses den volumenmæssige udvikling, først med dilatation svarende til infarktområdet (a) og senere omfattende de normale segmenter (c og d). Nederst er vist ændringen i den diastoliske tryk-volumen relation (compliance), som i begyndelsen er normal, men siden forskydes mod højre i forhold til det normale (markeret med bred sort streg).

### Diastolisk dysfunktion

Som det ses af Fig. 3-4 kan patologisk hypertrofi i sig selv være årsag til en nedsat ventrikelfunktion. Dette skyldes ofte en nedsat compliance med deraf følgende nedsat ventrikulær fyldning på grund af et højere tryk i ventriklen for et givet volumen (Fig. 3-6) (13). Andre årsager til diastolisk dysfunktion kan være restriktiv lidelse i myokardiet eller perikardiet. Ved tilstedeværende iskæmi kan indløbsforholdene yderligere forringes ved en forlænget relaxation, som nedsætter fyldningshastigheden og herigennem yderligere reducerer fyldningsvolumen (Fig. 3-7) (14).

### Sammenfatning

Ud fra et behandlingsmæssigt synspunkt er det vigtigt at gøre klart:

- 1) at hjerteinsufficienskaskaden kan være startet inden der kommer kliniske symptomer på hjerteinsufficiens, og
- 2) at der oftest samtidigt foreligger både en systolisk og diastolisk dysfunktion, og
- 3) at situationen ved kronisk hjerteinsufficiens er multifaktoriel, omfattende et eller flere af følgende forhold:

<i>Kardiale ændringer</i>	<i>Ekstrakardiale ændringer</i>
Dilatation	↑ RAAS
Hypertrofi	↑ Vasopressin
↑ Preload	" Katekolaminaktivitet
↑ Afterload	" Atrialt natriuretisk peptid
↓ Compliance	" Prostaglandiner
↑ Relaksationstid	Perifere karændringer
↑ Puls	" Endothelin-1
↑ Myokardialt ilt-forbrug	" Bradykininer
↓ Koronar perfusion	Natrium-retention
↓ Minutvolumen	Væske-retention
↓ β-receptoraktivitet	Redistribution af blodvolumen

### Litteratur

1. Wroblewski H. Peripheral microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: effects of cardiac transplantation. Lægeforeningens Forlag. København 1997.
2. Schwatz K, Carrier L, Mercadier J-J, Lombré A-M, Boheler KR. Molecular Phenotype of the Hypertrophied and Failing Myocardium. *Circulation* 1993; 87 (suppl. VII): VII-5 - VII-10.
3. Neyses L, Pelzer T. The biological cascade leading to cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. N): 8-11.
4. Forrester JS, Diamond G, Chatterje K et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 1976; 295: 1356-62, 1404-13.
5. Svanegaard J, Johansen JB, Thayssen P, Haghfelt T. Neurohormonal aktivitet ved hjerteinsufficiens. *Ugeskr Læg* 1993; 155: 1784-88.
6. Editorial. *Lancet* 1996; 348: 418-19.
7. Elsner D. Changes in neurohumoral systems during the development of congestive heart failure: impact on cardiovascular and renal function. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. N): 52-8.
8. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous hemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med* 1996; 239: 327-33.
9. Bohm M, Beuckelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Nabauer M et al. Reduction of β-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 1988; 9: 844-52.
10. Francis GS, Chu C. Post-infarction myocardial remodeling: why does it happen? *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl. N): 31-6.
11. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular Enlargement Following Infarction Is a Modifiable Process. *Am J Cardiol* 1991; 68: 127D-131D.
12. Pfeffer JM. Progressive Ventricular Dilatation in Experimental Myocardial Infarction and Its Attenuation by Angiotensin-converting Enzyme Inhibition. *Am J Cardiol* 1991; 68: 17D-25D.
13. Bortone AS, Hess OM, Chiddo A, Gaglione A, Locuratolo N, Caruso G, Rizzon P. Functional and Structural Abnormalities in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 613-23.
14. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Leon MB, Epstein SE. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery dis-

ease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981; 64: 315.

### 4. DIAGNOSTIK OG UNDERSØGELSER

Det er som regel symptomer -- hyppigst dyspnø, der fører til udredning for hjerteinsufficiens. Asymptomatisk hjerteinsufficiens påvises imidlertid ikke sjældent, såfremt patienter med tidligere myokardieinfarkt, hypertension eller diabetes undersøges med ekkokardiografi.

#### Anamnese:

Hovedsymptomerne ved hjerteinsufficiens er

- a) åndenød, som optræder i form af
  - funktionsdyspnø
  - ortopnø, ofte natlig
  - hviledyspnø,
- b) ødemer, almindeligvis deklive som svinder/bedres natten over,
- c) træthed, især i form af hurtig træthedsfølelse.

Funktionsniveauet beskrives og kommunikeres enklest ud fra NYHA-klassifikationen (Tabel 2-1). Også patienter med isoleret højresidig hjerteinsufficiens vil som regel være generet af dyspnø og kan dermed klassificeres efter NYHA. Både ved højre- og venstresidig hjerteinsufficiens registreres oplysninger om evt. ødemer, vægtøgning og abdominal spændning.

Endvidere noteres sygdomsforløbet. Akut udviklet hjerteinsufficiens kan bl.a. skyldes chordaruptur, stumt myokardieinfarkt eller atrieflimren opstået som komplikation til kronisk asymptomatisk hjerteinsufficiens.

Diagnostisk vejledende ledsagefænomener: angina pectoris, feber: overvej endo-, myo-perikardit. Feber og muskelsmerter: overvej endokardit. Hjerterbanken/uro m.v.: atrieflimren, thyreotoksicose, anæmi.

Diagnostisk vejledende disposition og eksposition: Arvelig disposition: kardiomyopati, tidlig iskæmisk hjertesygdom (kun af interesse hos yngre).

Anden disposition: diabetes, hypertension, kendt tidligere hjertesygdom (AMI, mislyd), gigtsygdomme (aortaklappinsufficiens). Spørgsmål om febris rheumatica og difteri er nu om dage i reglen betydningsløse. Rheumatisk hjertesygdom dog fortsat hos indvandrere. Sygdommen må her overvejes ved hjerteinsufficiens af usikker årsag, selv om der kun sjældent kan gives konkret svar om tidligere giftfeber.

Eksposition: alkoholmisbrug med mulig alkoholisk myokardiepåvirkning, tobaksmisbrug med evt. iskæmisk hjertesygdom, anthracyclinbehandling (f.eks. af malignt lymfom) kan medføre svær nedsættelse af venstre ventrikels systoliske funktion, strålebehandling kan i sjældne tilfælde medføre constrictio cordis, myokardiefibrose, klapsygdom eller koronarsygdom.

#### Klinisk objektiv undersøgelse

Vigtigst er: Registrering af åndenød ved på- og afklædning samt når patienten færdes på undersøgelsesstuen; cyanose, bleghed.

*BT:* Påfaldende højt ved hypertension, påfaldende lavt ved betydeligt svigt af venstre ventrikels systoliske funktion og ved aortastenose.

*St.c.:* Sikkert udtrykket ictus (lateralt for MCL) støtter kraftigt, at dyspnø skyldes hjerteinsufficiens. Kraftigt øget impetus indicerer, at der er god, måske øget systolisk venstre ventrikelfunktion, fx ved sværere venstresidig klapinsufficiens eller hyperkinetisk syndrom.

Hjertefrekvens, regelmæssig >90 støtter diagnosen hjerteinsufficiens, når feber, anæmi, hypoxi og thyreotxicose er usandsynlige.

Hjertefrekvens <50 kan være fremkaldt af blok og bidrage til, evt. udløse hjerteinsufficiens.

Uregelmæssig, perpetual hjertefrekvens er sandsynligvis udtryk for atrieflimren, der på én gang kan skyldes og udløse hjerteinsufficiens.

Mislyd: Aortastenose, -insufficiens, mitralinsufficiens. Mitralstenose er vanskelig at erkende, og mitralklikket kan forveksles med fixeret spaltet 2. hjertelyd ved atrie-septumdefekt, en anden mulig årsag til hjerteinsufficiens.

Tydelig galoprytme støtter diagnosen hjerteinsufficiens hos den dyspnøiske patient.

Venstresidig hjerteinsufficiens objektiviseres i de sværere tilfælde ved:

*St.p.:* Fine fugtige rallelyd er typiske for lungestase, men de kan forveksles med fibrose.

Dæmpning og svækket respiration er typisk for pleuraansamling, som ved hjerteinsufficiens typisk er bilateralt eller isoleret højresidig, når ansamlingen er lille.

Hverken fugtige rallelyd eller dæmpning og svækket respiration er nødvendigvis til stede ved dyspnø betinget af hjerteinsufficiens.

Højresidige stasefænomener udgøres af halsvenestase over clavicula med 45° eleveret hovedgærde, af leverforstørrelse (ofte øm og prominierende) udperkuteret under curvaturen og af egale underekstremitetsødemer. Hydrothorax kan optræde som manifestation af isoleret højresidig hjerteinsufficiens, isoleret venstresidig insufficiens eller kombineret venstre- og højresidig hjerteinsufficiens.

De enkelte fund ved klinisk objektiv undersøgelse er hver især relativt uspecifikke og insensitive, og der er stor interobservatør variabilitet jf. Tabel 4-1 (1-3). Tydeligt udtrykket ictus cordis, perpetual hjerteaktion med frekvens over 100, karakteristisk kardial mislyd, tydelig galoprytme og tydelig krepitation ved lungestetoskopi er værdifulde indici for hjerteinsufficiens, men ingen af de nævnte fund behøver at være til stede.

Sensitivitet, specificitet og positiv prædiktiv værdi for de enkelte symptomer og objektive tegn på tilstedeværelse af hjerteinsufficiens fremgår af Tabel 4-1 for en gruppe (n=329) patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens (4). Såvel sensitivitet som positiv prædiktiv værdi fremviser relativt lave værdier, mens

Tabel 4-1. *Sensitivitet, specificitet og positiv prædiktiv værdi for tegn på hjerteinsufficiens.*

Symptomer/ Objektive tegn	Sensitivitet %	Specificitet %	Positiv prædiktiv værdi %
Dyspnø .....	66	52	23
Ortopnø .....	21	81	2
Natlig ortopnø .....	33	76	26
Ødemtendens .....	23	80	22
Stet. lungestase .....	13	91	27
Objektive ødemer .....	10	93	3
Halsvenestase .....	10	97	2

specificiteten af de enkelte variable er noget højere. Lignende resultater er fundet i en nyere opgørelse (4a).

Hvis symptomer og objektive tegn på hjerteinsufficiens kombineres opnås en tiltagende sikker vurdering af graden af ventrikelfunktionsnedsættelse bedømt ved isotopventrikulografi (5). Men selv om mange symptomer og objektive tegn på hjerteinsufficiens kombineres, som fx i Framingham (6) og Boston kriterierne (7) for hjerteinsufficiens, er sensitivitet og specificitet for at forudsige en lav EF dog forsat relativt lave, henholdsvis 50-63% og 63-78% (8).

#### **Klinisk differentialdiagnostik ved mistænkt hjerteinsufficiens**

Lungesygdomme (astma bronkiale, kronisk bronkitis, emphysema pulmonum, fibrosis pulmonum, pneumoni, pneumothorax, lungeemboli m.v.) udgør vigtige kliniske differentialdiagnoser til hjerteinsufficiens. Vejledende for lungesygdom er produktiv hoste, forlænget expirium, rhonchi, udvidede lungegrænser og polycytæmisk udseende, men lungefunktionsundersøgelse er ofte nødvendig. Erfaringsmæssigt kan det være vanskeligt at afgøre om dyspnø er pulmonalt eller kardialt betinget. Ved blot ringeste mistanke om, at dyspnø skyldes hjerteinsufficiens, bør én eller flere af nedennævnte undersøgelser gennemføres, fortrinsvis ekkokardiografi.

Den kliniske undersøgelse er jævnligt tilstrækkelig til at stille diagnosen hjerteinsufficiens, omend det bør understreges, at et ekkokardiografisk kontrolstudie udelukkede hjerteinsufficiens hos omkring halvdelen af patienter, som behandlede herfor med diuretika (9). Derudover fremgår årsagen til hjerteinsufficiens sjældent utvetydigt, med mindre der fx foreligger sikker anamnestic oplysning om tidligere større forvægsinfarkt eller sikre tegn på aortastenose. Tillige er det umuligt på klinisk grundlag at sondre mellem hjerteinsufficiens på baggrund af overvejende systolisk eller isoleret diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel. Klinisk undersøgelse må derfor som hovedregel suppleres med laboratorieundersøgelser.

Omvendt er den kliniske undersøgelse måske den mest værdifulde undersøgelse ved seriel kontrol. Forværring af hjerteinsufficiens og behov for øget behandling markeres som regel tydeligere i symptomatologi og

klinisk objektive fund end ved laboratorieundersøgelser.

### **EKG**

EKG er en værdifuld undersøgelse, fordi EKG oftest er abnormt ved hjertheinsufficiens (10); undersøgelsen er dermed meget sensitiv. Ved akut indsættende svær venstresidig klapinsufficiens (fx som led i endokarditis eller aortadissektion) kan EKG være normalt trods betydende hjertheinsufficiens.

EKG-forandringerne er ikke specifikke for hjertheinsufficiens men afhænger af grundsygdommen. Sinustakykardi og atrieflimren er hyppigt til stede. Ventrikulær ectopi ses ofte ved sværere hjertheinsufficiens. Oplysninger om pludselige svimmelhedsanfald eller synkoper bør medføre Holter-monitorering mhp malign arytmi.

Selv om EKG-forandringerne ofte er uspecifikke, kan der foreligge typiske tegn på tidligere myokardieinfarkt. Patologiske Q-takker kan imidlertid også optræde ved kardiomyopati (oftest hypertrofisk). Herudover kan ses venstresidig hypertrofi og belastning samt grenblok, oftest venstresidigt. Low voltage forekommer ved perikardieansamling, constrictio cordis og aflejrings sygdom men kan også ses ved kardiomyopati og diffus iskæmisk hjertesygdom.

Hos patienter med venstresidig hypertrofi og belastning er det ud fra EKG umuligt at afgøre, om der foreligger systolisk eller isoleret diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel.

Selv om EKG er abnormt hos de fleste patienter med hjertheinsufficiens, er EKG hyppigt abnormt, uden at der foreligger hjertheinsufficiens.

### **Røntgenundersøgelse af thorax**

Thoraxrøntgen er fortsat en vigtig undersøgelse hos den dyspnøiske patient. Ved hjertheinsufficiens foreligger ofte (men ikke altid) diffus og uspecifik hjerteforstørrelse, dog jævnligt med prominens af venstre ventrikel eller af venstre atrium og ventrikel. Sikker radiologisk kardiomegali (kardiothoracisk index  $>0,6$ ) er forbundet med dårlig prognose (33% letalitet over et halvt år hos patienter indlagt i medicinsk afdeling [11]).

Røntgenundersøgelsen afgiver sjældent specifikke fingerpeg om årsagen til hjertheinsufficiensens. Dette kan imidlertid forekomme, når isoleret prominens af venstre atrium antyder mitralstenose, eller hvis normal lungetegning og løftet apex indicerer, at dyspnoe alene er udtryk for højresidig hjertheinsufficiens. Røntgenundersøgelsen er uegnet til at skelne mellem systolisk og isoleret diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel.

Flowskift til lungernes overlapper er typisk for moderat hjertheinsufficiens, og manifest extravasation ses i de sværere stadier. Sidstnævnte kan forveksles med toksisk lungeødem og i lettere grader med diffus cancerinfiltration ved lymphangitis carcinomatosa eller med lungefibrose. Modsat kardialt udløst stase udviser begge sidstnævnte ingen dynamisk påvirkning af diuretikabe-

handling. Bilateral pleuraansamling, oftest mest udtalt på højre side, er et typisk fund i sværere stadier af hjertheinsufficiens.

Røntgenbilledet er også af betydning mhp. afsløring af differentialdiagnostiske årsager til dyspnoe (pneumoni, atelektase, pneumothorax, stor ensidig pleuraansamling ved cancer m.v.).

Serieundersøgelser kan benyttes til at dokumentere aftagende stase under behandling. Ofte vil symptombedring og lungestetoskopi dog være tilstrækkelige. Serieundersøgelser af hjertestørrelsen er (sammen med symptomer) værdifulde i vurderingen af venstresidig klapinsufficiens, hos patienter som følges mhp. fastsættelse af det optimale tidspunkt for klapoperation.

Et normalt røntgen af thorax udelukker ikke behandlingskrævende hjertheinsufficiens, især ikke i de første måneder efter akut myokardieinfarkt eller ved aortastenose. Omvendt kan forstørrelse af den kardiale silhouet forekomme pga øget epikardialt fedtvæv hos overvægtige patienter med helt normalt hjerte ved ekkokardiografi.

### **Ekkokardiografi**

Ekkokardiografi er den generelt mest informative undersøgelse og udgør nøglen hos patienter med uafklaret hjertheinsufficiens, mistænkt hjertheinsufficiens eller blot uafklaret dyspnoe (9-13).

Metodens slagkraft skyldes bl.a., at størrelsen af de enkelte kavitetens standarddimensioner kan opmåles og relateres til normalmaterialer. Det samme gælder for venstre ventrikels vægtykkelser. Hertil kommer, at venstre ventrikels systoliske pumpefunktion – udtrykt som forkortningsfraktion i én dimension eller som global udvinningsfraktion (EF) – kan kvantiteres ved måling af ændringerne i kammerdimensioner eller volumina fra diastole til systole. Den regionale og globale systoliske pumpefunktion kan endvidere bestemmes ved segmentær analyse af de regionale vægbevægelser (detaljeret beskrivelse af regional wall-motion score bestemmelse og beregning af global pumpefunktion ud fra gennemsnitligt wall-motion index er givet i lærebøger og videnskabelige selskabers retningslinier for ekkokardiografi [14-18]).

Isoleret diastolisk dysfunktion diagnosticeres kvalitativt, når der hos den dyspnøiske patient foreligger fortykkelse af venstre ventrikels væg og forstørret venstre atrium eller retraktiv ventrikelfyldning på grund af perikardieansamling, constrictio cordis eller restriktiv kardiomyopati. Ved Doppler-undersøgelse ses ændringer i det diastoliske blodstrømningsmønster gennem mitralklappen og i lungevennerne. Der kan som regel skelnes mellem diastolisk dysfunktion pga nedsat myokardierelaxation og restriktion, og fyldningstrykket kan estimeres. Doppler-målingerne kan imidlertid være vanskelige at tolke, og de benyttes endnu ikke entydigt standardiseret i klinisk rutine. Medens den systoliske funktion ofte forsøges rummet i én enkelt parameter (EF), er det endnu ikke lykkedes at identificere én sim-

pel parameter til beskrivelse af venstre ventrikels diastoliske funktion.

Endelig er ekkokardiografi velegnet til at diagnosticere morfologiske klapfejl. De venstresidige klapstenoser kan kvantiteres ud fra klaparealet. Belastningen af venstre ventrikel ved aortastenose og ved venstresidig klapinsufficiens afspejles i graden af dilatation og hypertrofi.

Ekkokardiografi er afhængig af undersøgerens baggrund og af det kliniske oplæg. Som regel udføres undersøgelsen fokuseret af undersøgerens syntese af anamnese, stetoskopi samt EKG og thoraxrøntgen. En omhyggelig udført ekkokardiografi vil afsløre, om der foreligger hjerteinsufficiens eller ej; der er ikke publicerede meddelelser om det modsatte, og hvis det kliniske oplæg er tilfredsstillende er der ingen principielle faldgruber. Hovedårsagen til hjerteinsufficiens: perikardiesygdom, klapsygdom, primær myokardiesygdom og herunder systolisk dysfunktion eller isoleret diastolisk funktion vil også fremgå. Derimod kan undersøgelsen ikke afklare, om globalt nedsat systolisk pumpefunktion af venstre ventrikel skyldes myocarditis, dilateret kardiomyopati, diffus iskæmisk hjertesygdom, terminal hypertensiv hjertesygdom m.v. (11).

I en ekkokardiografisk undersøgelse af patienter, som på klinisk grundlag behandlede eller mistænkte for hjerteinsufficiens, fandtes overbehandling hos 45%, som ikke havde hjerteinsufficiens. Under- eller fejlbehandling forekom hos 22% af de behandlede (9). Tilsvarende resultater fandtes i en anden undersøgelse af patienter i primærsektoren (13). Det blev derfor foreslået, at alle patienter med formodet hjerteinsufficiens bør have udført ekkokardiografi til støtte eller afkræftelse af diagnosen og til bestemmelse af karakter og omfang af hjerteinsufficiens (13).

Det er ved ekkokardiografi påvist, at nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel har selvstændig prognostisk betydning i epidemiologiske undersøgelser, i skadestuepopulationer og i blandede populationer af hjertepatienter (19-21).

*Ekkokardiografi og AMI.* Også ved AMI har den ekkokardiografisk bestemte EF prognostisk værdi – i lighed med EF bestemt ved isotopventrikulografi (22-27). En stor dansk undersøgelse (TRACE study) har dokumenteret, at ekkokardiografisk kvantitering af venstre ventrikels systoliske pumpefunktion kan benyttes til identifikation af patienter, som har prognostisk gevinst ved behandling med ACE-inhibitor efter myokardieinfarkt (28). Dette lader sig også gøre på klinisk grundlag (29), og det bør nævnes, at der hos patienter med akut myokardieinfarkt ikke er udført en kontrolleret undersøgelse over den mulige prognostiske gevinst ved ekkokardiografisk vejledt behandling sammenlignet med behandling på baggrund af klinisk klassifikation. Ca. 25% af patienter med akut myokardieinfarkt har imidlertid asymptomatisk myokardieinsufficiens og samme gavn af ACE-inhibitorbehandling som patienter med manifest hjerteinsufficiens, og disse patienter bør identificeres

ved ekkokardiografi (30). Hertil kommer, at ekkokardiografi viser god pumpefunktion hos en fraktion af infarktpatienter med formodet klinisk hjerteinsufficiens. Metoden kan således også forhindre overbehandling.

Ekkokardiografi foreslås derfor som den foretrukne metode til karakteristik af venstre ventrikels pumpefunktion efter myokardieinfarkt (30), og i almindelighed anbefales ACE-inhibitorbehandling, når EF er  $\leq 40\%$ . Det bør dog bemærkes, at der (hverken ekkokardiografisk eller isotopventrikulografisk) endegyldigt er fastsat en grænse, som definerer indikationen for ACE-inhibitorbehandling (31). Hertil kommer metodernes måleusikkerhed og det forhold, at behandlingsbehov eller mangel på samme kan afgøres på klinisk grundlag hos en del patienter (30, 32). Hos en patient med udbredt enzymatisk og elektrokardiografisk Q-tak forvægsinfarkt og klinisk hjerteinsufficiens er indikationen for ACE-inhibitor indlysende med eller uden ekkokardiografi. Hos patienter med første gangs subendokardialt infarkt eller mindre og ukompliceret isoleret inferiort Q-tak infarkt er væsentlig nedsat pumpefunktion en sjældenhed og ekkokardiografi i almindelighed overflødig. Hos alle andre typer af akut myokardieinfarkt er pumpefunktionen som regel uforudsigelig på klinisk grundlag og ekkokardiografi velindiceret. Ved AMI bør ekkokardiografi udføres på vid indikation og altid udføres, når der på klinisk grundlag er mistanke om mekanisk infarktkomplikation (septum- eller papillærmuskelruptur, stor perikardieansamling) eller samtidigt tilstedeværende aortastenose eller -insufficiens. Derudover bør ekkokardiografi udføres hos infarktpatienter med svær hypotension eller shock, især hvis der er diskrepans mellem infarktets forventede ringe omfang og betydende klinisk hjerteinsufficiens.

*Måleusikkerhed.* 95%-sikkerhedsgrensene for ekkokardiografisk bestemt ejection fraction er sammenlignet med invasiv ventrikulografi eller isotopventrikulografi og ved bestemmelse af interobservatorvariabilitet fundet til  $\pm 5-15$  EF%-enheder. 95%-sikkerhedsgrensene for kammerdimensioner er ved ekkokardiografisk reproducerbarhedsundersøgelse i klinisk praksis  $\pm 1$  cm for venstre ventrikel og atrium (15-20% variation!); I videnskabelige undersøgelser foretaget med særlig stor omhu er reproducerbarheden bedre (omkring  $\pm 5\%$ ) (16, 26, 31, 33-37). I TRACE-studiet fandtes i en reproducerbarhedsundersøgelse enighed om behandlingsindikation ud fra EF hos ca. 80% af patienterne (35).

For patienter med klapstenose udgør 95%-sikkerhedsgrensene for de ekkokardiografisk målte klaparealer ca.  $\pm 0,4$  cm<sup>2</sup> (38-41).

*Serieundersøgelser.* Ved ekkokardiografiske serieundersøgelser af patienter med hjerteinsufficiens pga. nedsat systolisk venstre ventrikelfunktion ses – selv efter eklatant symptombedring under antikongestiv behandling, eller under gradvis forværring – kun ingen eller usikre ekkokardiografiske forandringer i venstre ventrikels dimensioner og EF. En patient i lungeødem kan efter få døgn behandling være avanceret til funktions-

klasse-II, medens ekkokardiografi uændret viser svær dilatation af venstre ventrikel og nedsat EF. Denne diskrepans skyldes, at ændringer i venstre ventrikels fyldningstryk, som er afgørende for symptomatologien, kun ledsages af ganske små ændringer i kammervolumina, når ventriklen i forvejen er dilateret (Fig. 3-5). Disse ændringer ligger oftest indenfor måleusikkerheden.

Myocarditis kan i sjældne tilfælde undergå spontan bedring fra svært nedsat EF til normal ventrikelfunktion. Forbedring af EF kan også ses efter revaskularisering af patienter med nedsat systolisk funktion som følge af iskæmi. Hos sådanne patienter kan der derfor være grund til at gentage ekkokardiografien efter nogen tid, både af prognostiske og behandlingsmæssige årsager. Langvarig takykardi kan også medføre nedsat venstre ventrikelfunktion, som kan bedres efter behandling. Af hensyn til risiko for overbehandling forekommer det rimeligt at udføre kontrolekkokardiografi efter nogle måneder hos en patient, der opnår afgørende klinisk bedring, og som fortsat modtager massiv diuretika-behandling.

Patienter med venstresidig klapinsufficiens og asymptomatisk påvirkning af venstre ventrikel følges ofte med ekkokardiografi med henblik på ventrikeloverbelastning, som medfører forringet prognose efter klapsubstitution (42). Hos sådanne patienter må man være opmærksom på den ikke uvæsentlige interobservervariabilitet i relation til venstre ventrikels dimensioner bestemt ved ekkokardiografi (16), og det vil i mange tilfælde være tilrådeligt at supplere med radiologisk serieanalyse af hjertestørrelsen.

### Isotopventrikulografi

Isotopventrikulografi (Multiple Gated Acquisition = MUGA) er en excellent metode til bestemmelse af venstre ventrikels volumina og EF (22, 43, 44). Præcisionen er i videnskabelige undersøgelser højere end for ekkokardiografi. De absolutte værdier for EF er ved MUGA gennemsnitligt noget lavere (8-14%) end ved ekkokardiografi (31). MUGA kan i modsætning til ekkokardiografi også anvendes til bestemmelse af højre ventrikels EF, men den kliniske betydning heraf er endnu utilstrækkeligt belyst. Isotopventrikulografi er også anvendelig til beregning af regurgitationsvolumen og regurgitationsfraktion ved klapinsufficiens, men dette har hidtil vundet begrænset klinisk udbredelse.

Ulemperne ved MUGA er, at undersøgelsen indebærer radioaktiv stråling, at den i almindelighed ikke kan foretages ved sygesengen (kræver mobilt gammakamera), at metoden er mindre egnet ved arytmier (atrieflimren), og vigtigst, at den ikke som ekkokardiografi giver information om vægtykkelser, klapmorfologi og funktion, eller om evt. perikardiesygdom. Hjertesygdommens natur må således fastlægges ved andre undersøgelser. Hertil kommer, at oplysningerne om kammergeometri er mindre fyldstgørende end ved ekkokardiografi.

Ved reproducerbarhedsundersøgelser er 95% sikker-

hedsgrænserne for EF bestemt ved MUGA ca.  $\pm 5$  EF%-enheder eller mindre (43). Ved sammenligning med invasiv ventrikulografi er 95%-sikkerhedsgrænserne under  $\pm 15$  EF%-enheder, og den mindste ændring i den sande EF, der med sikkerhed kan registreres ved isotopventrikulografi er  $\pm 7-14$  EF%-enheder, afhængigt af tidsintervallet mellem de to undersøgelser (43).

Anthracyclinbehandling af maligne sygdomme kan medføre svær og irreversibel reduktion af venstre ventrikels pumpefunktion. Påvirkningen indtræder snigende og forbliver i reglen klinisk uopdaget, indtil der foreligger betydelig nedsættelse af EF. Den gode reproducerbarhed gør isotopventrikulografi særligt egnet til serieundersøgelser af patienter i anthracyclinbehandling. Sådanne undersøgelser bør gennemføres, når grænsen for kardiotoxisk dosis nærmes. Metodens høje præcision betyder også, at den er velegnet til undersøgelse af ny interventioner, idet en gunstig (eller skadelig) effekt vil kunne påvises i mindre populationer, end hvis ekkokardiografi benyttes.

Isotopventrikulografi er endvidere velegnet til undersøgelse af EF hos patienter med AMI, både til prognostisk klassifikation og til identifikation af patienter, som bør behandles med ACE-inhibitor (22, 45). Det er et spørgsmål, om den høje præcision, der karakteriserer metoden, medfører substantielle ændringer i behandling og prognose i forhold til de beslutninger, der kan træffes ud fra klinik og ekkokardiografi.

### Andre undersøgelser

Arbejds-EKG er ikke egnet til at diagnosticere hjerteinsufficiens (46) men kan være værdifuld, når der er tvivl om funktionskapaciteten og til afsløring af iskæmisk baggrund. Et helt normalt arbejds-EKG taler afgørende imod hjerteinsufficiens, men ofte har patienter med lav EF forbløffende høj arbejdskapacitet. Arbejdskapaciteten korrelerer dårligt til EF (47), men flere undersøgelser tyder på, at særlig lav maksimal iltoptagelse under arbejde ( $<14$  ml/kg/min) er en selvstændig prognostisk faktor hos patienter med hjerteinsufficiens og lav EF (48).

Myokardieskintigrafi, belastningsekkokardiografi og positron-emissions tomografi (PET-skanning) kan alle benyttes til afsløring af iskæmi hos den hjerteinsufficiente. I denne sammenhæng har metoderne dog større betydning til detektion af myocardium med nedsat funktion, der kan bedres efter revaskularisering (viable myocardium) (49).

### Invasiv undersøgelse

Koronararteriografi bliver ofte udført hos yngre og midaldrende patienter, selv når der blot foreligger monosymptomatisk hjerteinsufficiens og et ekkokardiografisk billede som ved dilateret kardiomyopati med EF  $\leq 40\%$ . I en del tilfælde og tiltagende hyppigt med stigende alder dækker dette billede over 3-kars koronarsygdom og global, stum iskæmisk myokardiebeskadigelse (11). Såfremt koronararteriografi viser mulighed for revaskularisering, og der er en meget lav udvdrivningsfrak-

tion, vil der typisk blive udført myokardieskintigrafi, dobutaminekkokardiografi, PET-skanning eller en kombination af disse for at opnå information om myokardiets egnethed for revaskularisering. Undersøgelserne bidrager til at afgøre, om myokardiebeskadigelsen er iskæmisk og til at afgøre, om myokardiefunktionen kan forventes bedret efter revaskularisering (såkaldt viability). Der er lineær sammenhæng mellem udstrækningen af myocardium med viability ved PET-skanning og bedring af EF og symptomer postoperativt (50). By-pass operation synes indiceret, når  $\geq 20\%$  af venstre ventrikel myocardium viser tegn på viability (50). Hos patienter med EF  $\leq 30\%$  er risiko i forbindelse med by-pass operation særligt øget (8-10% perioperativ mortalitet [50, 51]), men langtidsoverlevelsen er bedre end ved medicinsk behandling (51). Selv om der ikke er foretaget randomiserede, kontrollerede undersøgelser, forekommer det sandsynligt, at patienter med viability i større områder bidrager til den forbedrede langtidsprognose efter revaskularisering.

Hvis hjertetransplantation overvejes, foretages altid koronararteriografi mhp. potentiel revaskulariserbar koronarsygdom. Koronararteriografi foretages også hos patienter med operationskrævende klapsygdom og mulig uerkendt koronarsygdom (i reglen alle patienter  $\geq 40$ -50 år). Undersøgelsen gennemføres for at afgøre, om klapoperationen skal ledsages af by-pass operation for at mindske risiko for perioperativ myokardieiskæmi.

### Højresidig hjertekateterisation

Forud for eventuel hjertetransplantation gennemføres udover koronararteriografi også højresidig hjertekateterisation mhp måling af den transpulmonale trykgradient (forskul mellem middeltrykket i arteria pulmonalis og middeltrykket målt i indkilingsposition) og lungekarmodstanden. Særligt høje værdier, som kan ses ved svær kronisk hjerteinsufficiens, kontraindicerer transplantation pga risiko for peri- og postoperativt svigt af donorhjerterets højre ventrikel (se nærmere under hjertetransplantation).

Højre-venstresidig hjertekateterisation med simultan trykmåling i venstre ventrikel og gennem lille kredsløb er fortsat afgørende ved diagnosen af constrictio cordis, hvis der er tvivl efter ekkokardiografi.

Biopsi fra højre ventrikel myocardium udføres almindeligvis, når yngre og midaldrende patienter med sværere hjerteinsufficiens har normale koronararterier. Undersøgelsen medfører sjældent afgørende terapeutisk udbytte. Det kan dog være af betydning at diagnosticere myocarditis (som i sjældne tilfælde kan remittere spontant), sarcoidose og aflejrings sygdom (52).

### MR-skanning

MR-skanning (magnetisk resonans) giver principielt samme tomografiske oplysninger som ekkokardiografi, men metoden er karakteriseret ved meget høj præcision og rigtighed ved bestemmelse af ventrikelvolumina, EF

og ventrikelmasse (53). De mange snit, der er nødvendige hertil, kan med de nyeste skannere tilvejebringes på under 15 min, således at tidsfaktoren ikke længere er begrænsende.

Metodens ulemper er omkostninger, mindre egnethed ved arytmie (atrieflimren) og uegnethed for den akut syge patient, hos hvem undersøgelse i sygesengen er påkrævet.

95%-sikkerhedsgrænser for EF bestemt ved MRI er sammenholdt med ekkokardiografi, MUGA og invasiv kontraststof-ventrikulografi omkring  $\pm 15\%$ ; 95%-sikkerhedsgrænserne for dag til dag variationen ved måling af venstre ventrikel muskelmasse  $\pm 32$  g ( $\pm 12\%$  [53]).

Metodens præcision gør den meget anvendelig til studier af nye interventioner, igen fordi disse kan undersøges i væsentligt mindre populationer end nødvendigt med ekkokardiografi. Den kliniske udbredelse er endnu behersket, og det er igen spørgsmålet, om den højere præcision og accuracy -- med de aktuelle behandlinger og behandlingsindikationer -- har nogen indflydelse på patienternes prognose i forhold til de dispositioner, der træffes på baggrund af den mere udbredte ekkokardiografi. Der ligger dog et stort potentiale i MRI af hjertet, og aktuelt er metoden alle andre metoder overlegen til at følge evt. reduktion af venstre ventrikelmasse under behandling af hypertensiv hjertesygdom.

### Sammenfatning

Diagnosen hjerteinsufficiens beror i almindelighed på en kombination af symptomer og objektive tegn på hjerteinsufficiens; asymptomatisk hjerteinsufficiens kan dog kun påvises ved billeddiagnostisk visualisering af nedsat venstre ventrikel funktion. Den kliniske klassifikation i NYHA gruppe I-IV er fortsat en udbredt og værdifuld metode til at angive graden af hjerteinsufficiens.

Hos patienter med veldefineret hjertesygdom (fx tidligere stort arterielt Q-taks AMI) og typisk hjerteinsufficiens, er klinisk undersøgelse, ofte tilstrækkeligt grundlag for terapi. Alle patienter, hos hvem der er tvivl om diagnosen hjerteinsufficiens eller tvivl om årsagen hertil, bør imidlertid af diagnostiske og differentialdiagnostiske grunde have udført EKG og ekkokardiografi og desuden ofte røntgenundersøgelse af thorax.

Ekkokardiografi er den universelle metode til at afgøre, om dyspnø (og/eller ødem) skyldes hjerteinsufficiens, og om årsagen er primær klapsygdom, perikardiesygdom eller myokardiesygdom med overvejende systolisk eller isoleret diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel. Hertil kommer, at metoden som regel med tilstrækkelig sikkerhed kan kvantitere ventrikeldysfunktion, klapsygdom og perikardieansamling. Ekkokardiografi kan dermed som regel danne baggrund for rationel behandling af hjerteinsufficiens og endelig er det væsentligt, at man hos patienter med mistænkt hjerteinsufficiens kan udelukke dette, når ekkokardiografi er normal.

Ekkokardiografi bør hos patienter med AMI udføres på vid indikation, og altid hvis der er klinisk tvivl om

infarkt har medført nedsat systolisk pumpefunktion med uddrivningsfraktion for venstre ventrikel under 40%.

I Danmark udføres årligt 50-60.000 ekkokardiografiske undersøgelser. Dette svarer til ca. 10 undersøgelser pr. 1.000 indbyggere pr. år, men der er stor regional variation spændende fra 3 til 25 undersøgelser pr. 1000 indbyggere pr. år (54). Under hensyn til de her omtalte indikationer for ekkokardiografi og andre etablerede indikationer for undersøgelsen (uafklaret årsag til mislyd, kongenit hjertesygdom, mistanke om endocarditis m.v. (15-17)) sammenholdt med det store antal patienter, som opfylder indikationerne (herunder uafklaret hjerteinsufficiens eller AMI), må det skønnes, at den aktuelle kapacitet for ekkokardiografi er utilstrækkelig.

Invasiv undersøgelse vil ofte blive gennemført hos yngre og midaldrende patienter, når årsagen til moderat eller sværere systolisk svigt af venstre ventrikel forbliver uafklaret trods ovennævnte undersøgelser.

PET-skanning, dobutamin-ekkokardiografi eller myokardieskintigrafi kan bidrage, når der foreligger koronararteriesygdom, som kan revaskulariseres, og som potentielt er ansvarlig for patientens hjerteinsufficiens.

I seriel efterkontrol af diagnostisk udredte patienter med hjerteinsufficiens er symptomatologien (om nødvendigt suppleret med thoraxrtg.) ofte den bedste parameter at følge. Bl.a. under hensyn til måleusikkerheden ændrer det ekkokardiografiske billede sig sjældent signifikant, når der foreligger sværere nedsættelse af venstre ventrikels systoliske pumpefunktion.

Isotopventrikulografi og MR-skanning giver mere præcise oplysninger om kammervolumina og EF end ekkokardiografi, og MR-skanning mere præcise og akkurate oplysninger om venstre ventrikels masse. Med de aktuelle behandlingsmuligheder og indikationer er det dog tvivlsomt, om dette medfører et håndgribeligt terapeutisk udbytte.

#### Litteratur

- Eilen S, Crawford MH, O'Rourke RA. Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. *Ann Intern Med* 1983; 99: 628-30.
- O'Neill TW, Barry M, Smith M, Graham IM. Diagnostic value of the apex beat. *Lancet* 1989; 1: 410-11.
- Gadsbøll N, Højlund-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989; 10: 1017-28.
- Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 133-38.
- Davie A, McMurray J. Investigation of left ventricular dysfunction in acute dyspnoea. A 100% sensitivity would be difficult to achieve. *Br Med J* 1997; 315: 604.
- Gadsbøll N, Højlund-Carlsen PF, Nielsen GG, Berning J, Brunn NE, Hein ES, Marving J, Løngborg-Jensen H, Jensen BH. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: Reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989; 10: 1017-28.
- McKee P, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- Carlson KJ, Lee DC-S, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chron Dis* 1985; 38: 733-9.
- Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, Lense L, Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-12.
- Francis CM, Caruana L, Kearney P et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. *Br Med J* 1995; 310: 634-6.
- Dargie HJ, McMurray JJV. Diagnosis and management of heart failure. *Br Med J* 1994; 308: 321-8.
- Melchior T, Egeblad H. Kardiomegali i intern medicinsk afdeling. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 589-90.
- Berning J, Egeblad H, Godtfredsen J. Differentialdiagnosen ved hjerteforstørrelse. Værdien af ekkokardiografi. *Ugeskr Læger* 1980; 142: 1731-7.
- Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 584-7.
- Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991; 84 (suppl I): I-280.
- Feigenbaum. *Echocardiography*. Lea and Febiger. Philadelphia 1992.
- Egeblad H. *Ekkokardiografi i klinisk praksis*. FADL's forlag. København 1993.
- Berning J, Sandøe E. *Ekkokardiografi*. I: Lorenzen et al. *Medicinsk Kompendium 14*. udgave. København 1994. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, p 903-5.
- Egeblad H, Berning J, Kristensen BØ, Nielsen JR. Arbejdsgruppen om ekkokardiografi. *Ekkokardiografi, generelle rekommandationer*. Dansk Cardiologisk Selskab. København 1994.
- Galderisis M, Lauer MS, Levy D. Echocardiographic determinants of clinical outcome in subjects with coronary artery disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 971-6.
- Sabia P, Abbott RD, Afrookteh Ali et al. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615-24.
- Madsen BK, Egeblad H, Højberg S et al. Prognostic value of echocardiography compared to other clinical findings. Multivariate analysis based on long-term survival in 456 patients. *Cardiology* 1995; 86: 157-62.
- The multicenter postinfarction research group. Risk stratification and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
- Bhatnagar SK, Moussa MAA, Al-Yussuf AR. The role of predischARGE two-dimensional echocardiography in determining the prognosis of survivors of first myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 472-7.
- Helqvist S, Egeblad H, Hansen JF. Det store forvægtsinfarkt. Tidlig prognosticering ved hjælp af ekkokardiografi. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 2139-41.

25. Jaarsma W, Visser CA, van Eenige MJ et al. Predictive value of two-dimensional echocardiographic and hemodynamic measurements on admission with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 187-93.
26. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiography determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 567-76.
27. Berning J, Launbjerg J, Appleyard M. Echocardiographic algorithms for admission and predischARGE prediction of mortality in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1538-44.
28. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen J et al. A Clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
29. The acute infarction Ramipril efficacy (Aire) study investigators. Effect of ramipril on mortality of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
30. Darbar D, Gillespie N, Byrd BF. Can qualitative echocardiography be used to select patients for angiotensin-converting enzyme inhibitors following acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 1996; 17: 1783-6.
31. Ray SG, Metcalfe, MJ, Oldroyd KG et al. Do radionuclide and echocardiographic techniques give a universal cut off value for left ventricular ejection fraction that can be used to select patients for treatment with ACE-inhibitors after myocardial infarction? *Br Heart J* 1995; 73: 466-9.
32. Silver MT, Rose GA, Paul SD et al. A clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994; 121: 750-6.
33. Berning J, Nielsen JR, Launbjerg J et al. Rapid estimation of left ventricular ejection fraction acute myocardial infarction by echocardiographic wall motion analysis. *Cardiology* 1992; 80: 257-66.
34. Albin G, Rahko PS. Comparison of echocardiographic quantitation of left ventricular ejection fraction to radionuclide angiography in patients with regional wall motion abnormalities. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1031-2.
35. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Videbæk R, Egeblad H. An echocardiographic method for selecting high risk patients shortly after myocardial infarction for inclusion in multi-centre studies (as used in the TRACE study). *Eur Heart J* 1994; 15: 1616-20.
36. Ali S, Egeblad H, Saunamäki K, Carstensen S, Steensgaard-Hansen F, Haunsø S. Reproducibility of digital exercise echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16: 1510-9.
37. Ali SA, Egeblad H, Steensgård-Hansen F, Carstensen S, Haunsø S. Echocardiographic Assessment of regional and global left ventricular function. Wall motion scoring in parasternal and apical views versus apical views alone. *Echocardiography* 1997; 14: 313-20.
38. Egeblad H, Berning J, Saunamäki K, Jacobsen JR, Wennevold A. Assessment of rheumatic mitral valve disease. Value of echocardiography in patients clinically suspected predominant stenosis. *Br Heart J* 1983; 49: 38-44.
39. Smith MD, Handshoe R, Handshoe S, Kwan OL, DeMaria AN. Comparative accuracy of two-dimensional echocardiography and Doppler pressure half-time methods in assessing severity of mitral stenosis in patients with and without prior commissurotomy. *Circulation* 1986; 73: 100-7.
40. Galan A, Zoghbi WA, Quinones MA. Determination of severity of valvular aortic stenosis by Doppler echocardiography and relation of findings to clinical outcome and agreement with hemodynamic measurements determined at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1007-17.
41. Hoffmann T, Kasper W, Meinertz T, Spillner G, Schlosser V, Just H. Determination of aortic valve orifice area in aortic valve stenosis by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59: 330-5.
42. Daniel WG, Hood WP, Siart A et al. Chronic aortic regurgitation: Reassessment of the prognostic value of preoperative left ventricular end-systolic dimension and fractional shortening. *Circulation* 1985; 71: 669-80.
43. Høilund-Carlsen PF. Om måling af hjerteventriklernes udrykningsfraktion med isotopkardiografi (disp.). Eget forlag, København 1988.
44. Høilund-Carlsen PF, Lauritzen SL, Marving J, Rasmussen S, Hesse B, Folke K, Godtfredsen J, Chræmmer-Jørgensen B, Gadsbøll N, Dige-Petersen H, Jensen BH. The reliability of measuring left ventricular ejection fraction by radionuclide cardiography: evaluation by the method of variance components. *Br Heart J* 1988; 59: 653-62.
45. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
46. Remes J, Lämsimies E, Pyörälä K. Cardiopulmonary exercise testing has limited value in diagnosing heart failure. *Ann Med* 1991; 23: 521-7.
47. Buch J, Berning J, Egeblad H, Efsen F, Saunamäki K, Wennevold A. Different patterns of hemodynamic abnormalities in patients with ischemic heart disease compared with patients with congestive cardiomyopathy. *Cardiology* 1986; 73: 121-3.
48. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-38.
49. Armstrong WF. "Hibernating" myocardium: Asleep or part Dead?. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 530-5.
50. DiCarli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, Maddahi J. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 3436-44.
51. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. I: Braunwald (Ed) *Heart Disease*. WB Saunders, Philadelphia 1996; p 1326-28.
52. Mortensen SA. Endomyocardial biopsy. Technical aspects and indications (disp.). *Dan Med Bull* 1989; 36: 507.
53. Møgelvang J. Left and right ventricular volumes determined by magnetic resonance imaging (disp.). *Dan Med Bull* 1996; 43: 156-72.
54. Berning J. Ekkokardiografiens betydning for hjertepatienten. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1997; 75: 743-58.

## 5. MEDICINSK BEHANDLING VED KRONISK HJERTEINSUFFICIENS

### Formål med behandlingen

Formålet med medicinsk behandling af kronisk hjerteinsufficiens er dels at lindre symptomerne og forbedre patientens livskvalitet, dels at forlænge patientens liv bl.a. ved at forebygge en yderligere forringelse af venstre ventrikels funktion. Til rådighed står en række medikamina med dokumenteret gavnlige effekt på sympto-

Tabel 5-1. *Medikamentel behandling ved hjerteinsufficiens (systolisk).*

Behandlingsprincip	Effekt		Placering/dokumentation
	Symptomlindring	Livslængende	
Diuretika . . . . .	+	?	Veletableret
<b>Vasodilatation</b>			
ACE-hæmmere . . . . .	+	+	Veletableret+dokumenteret
Angiotensin II-hæmmer . . . . .	+	?	Yderligere afprøvning
Hydralazin/nitrat . . . . .	+	+	Veldokumenteret
Ca-antagonister . . . . .	-	-	Kun på særlig indikation
<b>Inotrop behandling</b>			
Digoxin . . . . .	+	-	Ved sinusrytme: Veletableret, dokumenteret effekt
Dobutamin . . . . .	+	?	Kun under indlæggelse
Ca-sentizisers . . . . .	?	?	Under afprøvning
<b>Antiarytmika</b>			
Digoxin . . . . .	+	?	Ved atrieflimren
Amiodaron . . . . .	+	-	Ved symptomgivende takykardi
Øvrige antiarytmika . . . . . (+)		-	Kun på særlig indikation, og med forsigtighed
<b>β-blokkere</b>			
Vasodilaterende . . . . .	?	?	Under afprøvning
ikke-vasodilaterende . . . . .	?	?	Under afprøvning
<b>Adjuverende behandling</b>			
Q-10 . . . . .	?	?	Under afprøvning

mer og livslængde, og yderligere nye lovende behandlingsprincipper er under klinisk afprøvning overfor hjerteinsufficiens forårsaget af systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (Tabel 5-1).

### Diuretisk behandling

Alle patienter med hjerteinsufficiens og symptomer på væskeretention i form af lungestase/ødem og/eller generende perifere ødemer bør behandles med diuretika (1, 2), samtidig bør NSAID-præparater undgås, da de virker natrium- og væskeretinerende.

Diuretika øger salt og vandudskillelsen gennem nyrerne. Tillige nedsættes venstre ventrikels fyldningstryk og volumen (4). Herved lindres de symptomer, der er forårsaget af væskeophobningen.

Det er vigtigt, at patienten hverken under- eller overbehandles med diuretika. Behovet for diuretisk behandling kan variere hos den enkelte patient. Det er derfor hensigtsmæssigt at instruere patienterne i regelmæssigt at veje sig og oplære dem i selv at reducere henholdsvis øge dosis af diuretika, når vægten går fx 1 kg under eller over en fastsat »idealvægt«. Patienter i diuretisk behandling bør nedsætte saltindtaget i den daglige kost for at reducere behovet for diuretika. Ved meget svær hjerteinsufficiens med lav natriumkoncentration i blodet er det endvidere hensigtsmæssigt, at patienterne holder deres daglige perorale væskeindtag under 2 liter. Svigt af den diuretiske behandling ved svær hjerteinsufficiens kan undertiden skyldes forringet absorption af perorale medikamina og kan nødvendiggøre indlæggelse til kortvarig intravenøs behandling med diuretika eventuelt som kontinuerlig infusion (5). Enkelt dosis intravenøst bør ikke overstige 80-120 mg furosemid (2-3

mg bumetanid) (6). Thiaziddiuretika medfører en relativt svag og protraheret øgning i diuresen varende 6-12 timer. Thiaziddiuretika bør anvendes til patienter med let til moderat væskeretention. Den fraktionelle natriumudskillelse kan maksimalt øges med ca. 10%. Hvis der ikke er tilstrækkelig effekt af en dosis på 2-4 tabletter dagligt (eksempelvis bendroflumethiazid 50 mg dgl), bør i stedet anvendes loop-diuretika. Endvidere skal man være opmærksom på, at thiaziddiuretika er ineffektive ved en nedsat nyrefunktion med glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml pr. minut (3).

Loop-diuretika (furosemid, bumetanid) har en kraftig diuretisk effekt med maksimal virkning efter ca. 1 time og varende 4-6 timer efter tabletindtagelse. Derudover findes retard furosemidpræparater, der kan gives i maksimal dosis på 120 mg/døgn, hvilket svarer til furosemid 80 mg/døgn. Loop diuretika bør anvendes til patienter med behov for større diuretisk effekt, end der kan opnås med thiaziddiuretika. Startdosis vil typisk være furosemid 40 mg × 2-3 (svarende til bumetanid 1 mg × 2-3), og dosis justeres, til der er opnået tilstrækkelig diuretisk effekt. Fordeling af døgnosis varieres individuelt. Nogle patienter foretrækker kun at indtage diuretika om morgenen, mens andre befinder sig bedre, hvis dosis er fordelt over flere gange i døgn. Ved svær hjerteinsufficiens og/eller samtidig betydende nyreinsufficiens kan det være nødvendigt med meget høje doser f.eks. furosemid 250 mg × 3 (3, 6).

Kombination af loop-diuretika og thiaziddiuretika virker synergistisk (3), og har derfor en meget kraftig diuretisk effekt. Denne kombination kan være nødvendig ved svær hjerteinsufficiens med udtalt væskeretention men medfører øget risiko for udvikling af elektrolytfor-

styrrelser og andre bivirkninger (7). Kaliumtilskud i form af kaliumkloridtabletter eller mikstur er næsten altid påkrævet ved diuretisk behandling. Man bør tilstræbe, at serumkalium holder sig over 4 mmol pr. liter (8).

Kaliumsparende diuretika i form af spironolakton eller amilorid kan hensigtsmæssigt anvendes sammen med både thiaziddiuretika og loop-diuretika hos patienter, der ellers har behov for et meget stort kaliumtilskud, eller hvor der er mistanke om sekundær hyperaldosteronisme (9).

Bivirkninger ved behandling med thiaziddiuretika og loop-diuretika er især elektrolytforstyrrelser i form af hypokaliæmi, hyponatriæmi og i sjældnere tilfælde hypomagnesiæmi (8). Ved behandling med spironolakton og amilorid er der risiko for hyperkaliæmi specielt ved påvirket nyrefunktion. Overbehandling med diuretika kan medføre dehydrering og deraf følgende hypotension, træthed og reduceret nyrefunktion. Især ved behandling med thiaziddiuretika kan der tillige forekomme hyperurikæmi med risiko for arthritis urica og provokation af ikke insulinkrævende diabetes mellitus. Patienter i diuretisk behandling bør jævnligt have målt S-Na, K og kreatinin. Hyppigheden individualiseres afhængigt af tilstandens sværhedsgrad og stabilitet. Ved forekomst af bivirkninger uden samtidig forekomst af stasefænomener bør dosis af diuretika reduceres. Ved hypokaliæmi og samtidige stasefænomener bør kaliumtilskud og behandling med kaliumsparende diuretika øges. Ved hyponatriæmi og samtidig tegn på væskere-tention (såkaldt fortyndingssyndrom) bør den perorale væskeindtagelse reduceres eventuelt helt ned til 1 liter per døgn og den diuretiske behandling fortsættes. Indikationer og principper for behandling af magnesiummangel ved kronisk hjerteinsufficiens er ikke klarlagte endnu (8). Ved lavt serummagnesium og især ved samtidig forekomst af terapieresistent hypokaliæmi og normal nyrefunktion kan et peroralt magnesiumtilskud på 15-30 milliækvivalenter per dag forsøges. Den kliniske effekt er dog ikke endnu med sikkerhed dokumenteret (8).

### **ACE-hæmmere og andre vasodilatorer**

#### *ACE-hæmmere*

ACE-hæmmerbehandling har en dokumenteret livsforlængende og tillige symptomlindrende effekt ved et meget bredt spektrum af hjerteinsufficiens (10-20) strækkende sig fra asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel (14-16) til svær symptomatisk hjerteinsufficiens (10-13). Den absolutte effekt er dog størst hos de patienter, der er mest syge. I CONSENSUS I studiet, der omhandlede patienter med svær hjerteinsufficiens i NYHA gruppe IV, blev dødeligheden reduceret fra 52% til 36% inden for 1 års behandling med enalapril (10). Smith og Egger (17) har beregnet at man skal behandle 2 patienter i et år for at forhindre 1 dødsfald. Til sammenligning angives at man skal behandle 75 patienter i NYHA gruppe II-III i et år for at forhindre 1 dødsfald indenfor 1 år (fald i dødelighed: 16 til 12%) (11, 17). Ved kliniske

tegn på hjerteinsufficiens efter et akut myokardieinfarkt skal der behandles 22 patienter i et år for at forhindre 1 dødsfald (dødelighed 19 vs. 15%) (13), mens der tilsvarende skal behandles 66 patienter, hvis der kun foreligger asymptomatisk ventrikeldysfunktion (dødelighed 11,5 vs. 10,3%) (15) eller 125-200 patienter, hvis alle behandles uselektret efter et myokardieinfarkt (18, 19).

Behandling med ACE-hæmmere bevirker en venøs og arteriel vasodilatation, hvoraf følger nedsat fyldningstryk og dilatation af venstre ventrikel. Derudover mindskes udvikling af hypertrofi af venstre ventrikel og af perifere kar (20, 21). Effekten sker primært via hæmning af reninangiotensinsystemet, og tillige af de øvrige aktiverede neurohormoner ved hjerteinsufficiens (22).

På baggrund af ovenstående bør ACE-hæmmerbehandling iværksættes hos alle patienter med symptomer på hjerteinsufficiens og nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (<40%) med henblik på at lindre symptomerne og forlænge overlevelsen (10-13). Endvidere bør ACE-hæmmerbehandling tilbydes asymptomatiske patienter med påvist nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel til 35-40% med henblik på at hindre udvikling af klinisk manifest hjerteinsufficiens og deraf følgende øget mortalitet og morbiditet (14-16). Ved insufficiens af mitral- og/eller aortaklapper kan de abnorme blodstrømningsforhold medføre, at venstre ventrikels uddrivningsfraktion er relativ høj trods symptomer på hjerteinsufficiens. Hos sådanne patienter må start af ACE-hæmmerbehandling bero på en individuel vurdering. Ofte vil disse patienter have gavn af perifer vasodilatation, der beforder den fremadrettede blodstrøm. Først og fremmest skal operativ behandling dog overvejes.

Præparatvalg. Gunstig effekt på hjerteinsufficiens er dokumenteret for en række forskellige ACE-hæmmere: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril og trandolapril m.fl. (10-16, 18, 19, 20). Der er derfor formentlig tale om en klasseeffekt, og et enkelt præparat kan ikke siges at have særlige fordele frem for andre. I stedet må man anbefale, at den enkelte læge vælger at skaffe sig god klinisk erfaring med brug af en eller to forskellige ACE-hæmmere.

Kontraindikationer, bivirkninger, interaktioner. Aortastenose, mitralstenose, kendt carotisstenose, nyrearteriestenose, graviditet og amning er kontraindikationer. Svimmelhed, hypotension, hoste og reduceret nyrefunktion er de hyppigste bivirkninger. Hyperkaliæmi kan udvikles specielt ved samtidig indgift af kaliumsparende diuretika, kaliumtilskud og/eller nyreinsufficiens. Angioneurotisk ødem er en sjælden komplikation men livstruende, og indicerer øjeblikkelig seponering. Kvalme, diare, muskelkramper og udslæt er sjældnere bivirkninger. Det samme gælder toksisk hepatitis og neutropeni, der kræver seponering. Samtidig indgift af NSAID præparater bør undgås, da de modvirker den vasodilaterende effekt af ACE-hæmmere (21).

Dosis og forsigtighedsregler. Det er tilrådeligt at starte ACE-hæmmer med en lav dosis (f.eks. 6,25 mg Capo-

ten eller 2,5 mg enalapril) og derefter gradvist optitrere dosis afhængig af blodtryksreaktion, kliniske bivirkninger specielt svimmelhed og ændringer i serumkreatinin. Særlig forsigtighed bør udvises ved lavt serumnatrium og højt serumkreatinin (8). Risikoen for initialt blodtryksfald kan formindskes ved at reducere diuretikadosis inden start af ACE-hæmmerbehandling. Man bør stille mod at opnå en slutdosis svarende til de doser, der er anvendt i de kliniske studier, det vil sige captopril 50 mg × 3, enalapril 10 mg × 2, ramipril 5 mg × 2, lisinopril 10 mg × 1, perindopril 4 mg × 1, trandolapril 4 mg × 1 (10-16, 19, 20). Hvorvidt en lignende gavnlige effekt kan opnås med lavere dosis er uvis, idet der aldrig er udført egentlige dosisrespons undersøgelser. Spørgsmålet ventes nærmere afklaret, når ATLAS undersøgelsen, der sammenligner lavdosis med højdosis lisinopril hos 3.000 patienter, afsluttes om ca. 1 år. Indtil da må man anbefale, at patienter, der ikke tåler fuld dosis, behandles med den maksimale dosis, de kan tolerere uden betydende bivirkninger. Under ACE-hæmmerbehandling bør serumværdier for natrium, kalium og kreatinin jævnlige kontrolleres. Værdierne bør foreligge forud for behandlingen og under dosisøgning gennemføres med få dage til få uges interval afhængigt af S-kreatinin. En relativ stigning i serumkreatinin på ca. 20% efter start af behandling ses ofte og kan accepteres. Store stigninger bør medføre pausering, forsigtig genoptagelse med nedsat dosis evt. seponering.

Såfremt den kliniske hjerteinsufficiens og/eller dysfunktionen af venstre ventrikel er opstået som følge af et akut myokardieinfarkt, bør behandling med ACE-hæmmer iværksættes, når patientens tilstand er stabil og gerne inden for få dage efter infarktets opståen (16, 18, 19). Behandlingen startes peroralt, ikke intravenøst (24).

### Angiotensin II receptor antagonist

Angiotensin II receptor antagonist ser ud til at have samme hæmodynamiske effekt ved hjerteinsufficiens som ACE-hæmmer bortset fra, at den ikke har nogen bradykininforstærkende effekt (25). En nylig publiceret undersøgelse ELITE (26) har vist gavnlige effekt af losartan sammenlignet med capoten ved hjerteinsufficiens. Undersøgelsen omfattede 722 patienter >65 år med hjerteinsufficiens i NYHA gruppe II-IV og uddrivningsfraktion <40%. Patienterne blev behandlet med losartan (50 mg dgl.) eller capoten (50 mg × 3) i 48 uger. Dødeligheden var signifikant reduceret i losartangruppen (4,8% vs. 8,7%, p=0,035) og færre ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger (12,2% vs. 20,8%, p=0,002), men der var ingen forskel med hensyn til ændringer i nyrefunktion, NYHA gruppe eller hospitaliseringer. Mortalitet var dog ikke et prædefineret endepunkt i studiet.

På baggrund af ovenstående kan behandling med losartan anvendes til patienter med hjerteinsufficiens, der ikke tåler ACE-hæmmer. Startdosis bør være 12,5 mg dgl., stigende til slutdosis på 50 mg dgl. over et par uger (25). Resultatet af større klinisk kontrollerede undersøgelser afventes før endelig stillingtagen til, hvilken plads

Angiotensin II antagonist bør have i behandlingen af hjerteinsufficiens, herunder om det bør vælges før ACE-hæmmer eller evt. i kombination. Resultater afventes fra flere igangværende studier omhandlende angiotensin II antagonist versus ACE-hæmmer (SPICE, ELITE II) og Angiotensin II antagonist kombineret med ACE-hæmmer versus ACE-hæmmer (RESOLVD, VAL-HEFT).

### Hydralazin/isosorbiddinitrat

Patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens, der ikke tåler behandling med ACE-hæmmer kan i stedet sættes i behandling med kombinationen hydralazin/isosorbiddinitrat (27). Hydralazin med eller uden isosorbiddinitrat kan endvidere forsøges som supplement til patienter, der har symptomer trods ACE-hæmmerbehandling, med henblik på at optimere det hæmodynamiske respons (28, 29), selv om den kliniske effekt ikke er regelret afprøvet i en randomiseret undersøgelse.

Behandling med hydralazin/isosorbiddinitrat mindsker symptomerne ved hjerteinsufficiens og nedsætter dødeligheden, sidstnævnte dog mindre effektivt end ACE-hæmmer (12, 27). Virkningen består i kombineret venøs og arteriel vasodilatation, hvorved fyldningstrykket til venstre ventrikel nedsættes, og slagvolumen øges (30). Dosis bør principielt være den samme, som er anvendt i de kliniske forsøg på 300 mg hydralazin og 160 mg isosorbiddinitrat pr. døgn (27-30). Startdosis hydralazin 37,5 mg × 4 dgl. og isosorbiddinitrat 20 mg × 4 dgl. Optimal dosis kendes dog ikke, da der ikke er udført en dosisresponsundersøgelse. Man må derfor anbefale, at patienter, der ikke tåler ovennævnte dosis, behandles med den maksimale dosis, som de kan tolerere uden uacceptable bivirkninger. For at undgå udvikling af nitroglycerintolerance bør isosorbiddinitrat måske administreres således, at der er et »nitrofit interval« på ca. 10 timer pr. døgn, selv om kombination med hydralazin måske mindsker risikoen for udvikling af tolerance (31).

Bivirkninger. Især hovedpine på grund af isosorbiddinitrat samt svimmelhed og hypotension. Disse bivirkninger svinder ved dosisreduktion. Risikoen for at udvikle arthritis og andre lupuslignende syndromer ved langtidsbehandling med hydralazin er lille (12, 29).

### Nitroprussid og Nitroglycerin

Intravenøs infusion med Nitroprussid og i mindre grad med Nitroglycerin (32) medfører en effektiv venøs og arteriel vasodilatation med virkning både på venstre ventrikels preload og afterload. Præparaterne er velegnet som led i intensiv behandling af akut forværring af hjerteinsufficiens. Dosis skal titreres under tæt monitorering af patientens blodtryk og kliniske tilstand i øvrigt (33).

### Calciumantagonister

Calciumantagonister er effektive vasodilatatorer, men

bør ikke desto mindre anvendes med forsigtighed og indtil videre kun på særlig indikation ved hjerteinsufficiens. En række calcium-antagonister felodipin, diltiazem, nifedipin og nisoldipin kan medføre symptomforværring og endda øget mortalitet måske på grund af den negative inotrope effekt (34-39). Den nyere calciumantagonist amlodipin har imidlertid vist sig at være veltoleret af patienter med hjerteinsufficiens uden påvirkning af kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet i negativ eller positiv retning (40). Amlodipin kan derfor anvendes til symptombehandling af fx angina pectoris eller hypertension hos patienter med hjerteinsufficiens. I den danske undersøgelse DAVIT II (41) viste verapamil behandling en gunstig effekt på reinfarkt og død efter akut myokardieinfarkt. Effekten var koncentreret hos patienter uden hjerteinsufficiens under den akutte episode og uden diuretisk terapi. Fem af de deltagende centre har imidlertid lavet et pilotstudium over kombinationsbehandling med trandolapril og verapamil hos post-infarkt patienter med hjerteinsufficiens.

Resultatet var en signifikant reduktion i cardiac events i den gruppe, der fik verapamil + trandolapril sammenlignet med den gruppe, der alene fik trandolapril (42). På basis af dette planlægges nye studier af kombinationsbehandlingen verapamil og trandolapril, som måske kan ændre indikationen for calciumantagonistbehandling ved hjerteinsufficiens.

### **β-blokker behandling**

Sværere hjerteinsufficiens har tidligere været opfattet som en absolut kontraindikation for behandling med betablokerende medikamenter. Imidlertid har det vist sig, at behandlingen kan være gunstig trods relativ svær hjerteinsufficiens. β-blokkere kan opdeles i 3 grupper: 1) non-selektive β-blokkere, 2) β1-selektive β-blokkere og 3) nonselektive β-blokkere med andre virkninger, herunder vasodilaterende -og antioxidativ effekt.

Betablokade ved hjerteinsufficiens har været undersøgt i mere end 20 år (43) med rapportering af bedring i symptomer og arbejdskapacitet samt forværring af tilstanden ved seponeringsforsøg. Der foreligger nu større randomiserede, placebo-kontrollerede undersøgelser som imidlertid ikke endeligt har afklaret placeringen af dette behandlingsprincip overfor kronisk hjerteinsufficiens (44). Dog synes nyere undersøgelser af β-blokkere med supplerende egenskaber, herunder vasodilatation, at være lovende.

#### *Undersøgelser af selektive β1-blokkere*

I CIBIS undersøgelsen (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) (45), et placebo-kontrolleret studie af 641 patienter i overvejende NYHA klasse III og med LVEF <40% fandtes signifikant mindre morbiditet som følge af β-blokker behandling. Færre patienter i bisoprololgruppen blev indlagt med hjerteinsufficiens (placebo/bisoprolol: 90/61, p <0,01) og flere patienter havde bedring af symptomerne svarende til mindst én NYHA

klasse (placebo/bisoprolol: 48/68, p=0,04) efter et follow-up på 1,9 år. Der var ingen signifikant forskel med hensyn til mortaliteten i de to grupper.

I MDC undersøgelsen (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial; placebo-kontrolleret studie omfattende 383 patienter (46)), fandtes heller ingen forskel i mortaliteten. Imidlertid var der færre patienter i metoprololgruppen, der fik behov for hjertetransplantation.

#### *Undersøgelser af non-selektive β-blokkere med supplerende egenskaber*

Carvedilol er en non-selektiv β-blokker, der også blokerer α-receptorerne medførende vasodilatation, og som i eksperimentelle undersøgelser tillige har en antiproliferativ og en antioxidativ effekt. Betydningen heraf er dog ikke nærmere dokumenteret i klinisk sammenhæng.

Nogle randomiserede undersøgelser med carvedilol tyder på bedring af symptomer og arbejdskapacitet samt bedring af de hæmodynamiske forhold ved hjerteinsufficiens (47, 48). I en større undersøgelse omfattende 415 patienter (Australia-New Zealand Carvedilol Trial [47]) fandtes imidlertid ingen bedring i symptomatologi eller arbejdskapacitet. Derimod fandtes en øgning af EF med 5,3%, samt en reduktion på 26% af det kombinerede endepunkt død og hospitalisering.

I US Carvedilol Heart Failure Study (50) blev 1.094 patienter med hjerteinsufficiens inkluderet i en randomiseret dobbelt-blind undersøgelse af denne β-blokker (N=696) overfor placebo (N=398). Patienter i slutstadiet af hjerteinsufficiens blev udelukket. Konventionel behandling skulle have været forsøgt i mindst 2 måneder og kriterierne for inklusion omfattede endvidere: LVEF <35% og hjertefrekvens >68/min. Patienterne fik alle i en run-in periode open-label carvedilol 6,25 mg × 2 dgl. i 2 uger. 103 patienter gennemførte ikke denne carvedilol challenge, pga. bivirkninger hos 67 (5,6%) - heraf 17 (1,4%) med forværret hjerteinsufficiens og 7 døde (0,6%) inden randomisering. Den hyppigste bivirkning af carvedilol var svimmelhed. Undersøgelsen havde et kompliceret design, idet patienterne blev stratificeret i 4 behandlingsgrupper på basis af resultatet af en 6 min. gangtest (51-53).

Studiet blev stoppet af safety-monitoring board pga. signifikant lavere mortalitet i carvedilol-gruppen efter en median behandlingsvarighed på 6,5 måneder (range 1 dag - 15,1 måneder). Mortaliteten i placebo- og carvedilol-grupperne var 7,8% henholdsvis 3,2% (65% risikoreduktion [95% sikkerhedsgrænser 39-80%, p<0,001]). Der fandtes også en mindsket morbiditet bedømt ved 27% reduktion i hyppigheden af hospitalsindlæggelser i carvedilol-gruppen.

Resultaterne er lovende, men indvendinger mod studiet er opdelingen i flere undergrupper med varierende carvedilol dosering, uens materialestørrelser i carvedilol vs. placebo-gruppen og kort behandlingsvarighed. Undersøgelsen var designet overvejende som et safety-studie og ikke som et egentligt mortalitetsstudie. Mortalitet var således ikke et præspecificeret endepunkt.

Konklusion. På det nuværende udviklingstrin må man fortsat betragte betablokade ved hjertereinsufficiens som et princip under klinisk afprøvning (54). Resultaterne af store igangværende mortalitetsundersøgelser afventes, herunder COMET (carvedilol versus metoprolol).

Det bør indtil videre opfattes som en kardiologisk specialopgave at iværksætte behandlingen ved hjertereinsufficiens under tæt klinisk kontrol og forsigtig optitrering af dosis evt. under indlæggelse. Behandlingen kan især overvejes hos patienter med stabil, symptomatisk hjertereinsufficiens og takykardi på trods af optimal konventionel behandling. Man kan forvente symptomatisk forringelse hos mange patienter i starten under optitreringen. Traditionelle kontraindikationer må overholdes, herunder relativ bradykardi.

Særlig agtpågivenhed må udvises hos patienter med terminal hjertereinsufficiens eller svær progredierende hjertereinsufficiens (NYHA III-IV), hvor betablokade kan være problematisk.

### Præparatvalg og dosis

β-blokker	Startdosis	Max. vedligeholdelse
Bisoprolol . . . . .	1,25 mg/dgl.	2,5-5 mg/dgl.
Carvedilol . . . . .	3,125-6,25 mg 2 × dgl.	25-50 mg 2 × dgl.
Metoprolol . . . . .	5 mg 1-2 × dgl.	50 mg 3 × dgl.

### Digoxin og andre inotrope stoffer

Digoxin virker antiarytmisk og reducerer ventrikelfrekvensen ved atrieflimren og atrieflagren. Digoxin har endvidere en positiv inotrop effekt. Digoxinbehandling ved hjertereinsufficiens påvirker ikke mortaliteten, men kan mindske symptomforværring og deraf følgende hospitaliseringer (55). Digoxinbehandlingen kan medføre øget arbejdskapacitet (56). Hjertereinsufficienspatienter, der har været i langtidsbehandling med digoxin har risiko for forværring af symptomerne ved ophør med behandlingen (57-59).

En nylig afsluttet randomiseret klinisk undersøgelse omfattende over 7.000 patienter med hjertereinsufficiens sammenlignede effekten af digoxin med placebo givet i tillæg til ACE-hæmmere og diuretika (55). Digoxinbehandling påvirkede ikke den samlede mortalitet men medførte reduktion i hospitalsindlæggelser forårsaget af forværret hjertereinsufficiens. Totalantallet af hospitaliseringer blev reduceret med 6%.

Sagt på en anden måde skulle 1.000 patienter behandles med digoxin i et år for at spare 9 hospitaliseringer. På baggrund af ovenstående anbefales det, at hjertereinsufficienspatienter med atrieflimren/flagren og hurtigt ventrikelfrekvens behandles med digoxin. Digoxin kan endvidere øge funktionsniveauet hos patienter med sinusrytme og hjertereinsufficiens hvis de fortsat har symptomer trods terapi med vasodilatorer og diuretika. Effekten er størst, og kan derfor især anbefales hos patienter

med en meget lav EF og svær hjertereinsufficiens (55, 59).

Digoxin har en halveringstid på 36-48 timer ved normal nyrefunktion og kan derfor doseres én gang i døgn. Vedligeholdelsesdosis er normalt mellem 0,125 og 0,375 mg/dag og bør afhænge af nyrefunktion, vægt og alder (se nomogram i Lægeforeningens Medicinfortegnelse [60]).

Bivirkninger er madlede, diareer, gulsyn, konfusion hos ældre og arytmier i form af ventrikulære ekstrasystoler eventuelt ventrikulære takykarytmier, sinoatrialt og atrioventrikulært blok og undertiden atrioventrikulær funktionel takykardi. Måling af serumdigoxin er af begrænset værdi med hensyn til at monitorere effekten af behandlingen men er værdifuld ved mistanke om digoxinforgiftning.

Andre perorale inotrope præparater herunder beta-agonister og fosfodiesterasehæmmere bør ikke anvendes til længerevarende behandling af hjertereinsufficiens, da de kan medføre øget dødelighed (61-63). Vesnarinon givet i lav dosis på 60 mg pr. dag har vist at have en gunstig effekt på mortaliteten i en enkelt undersøgelse (63), men den gavnlige effekt bør bekræftes i større studier, før man kan anbefale klinisk anvendelse. Calciumsensitizer, der øger myokardiets følsomhed overfor intracellulært calcium, er under klinisk afprøvning (64), og deres fremtidige placering i behandlingen af hjertereinsufficiens er endnu uafklaret.

Korterevarende eller periodisk intravenøs infusion med dobutamin (65, 66) kan forsøges anvendt til patienter med svær terapieresistent hjertereinsufficiens. Indtil videre må man herhjemme anbefale, at en sådan behandling sker under indlæggelse i koronarafsnit/intensivafsnit.

### Antiarytmisk behandling

Atrieflimren/flagren med hurtig ventrikelfrekvens forringer funktionen af venstre ventrikel, øger patienternes symptomer og bør derfor om muligt konverteres til sinusrytme. Hvis dette ikke kan opnås, bør ventrikelfrekvensen reduceres passende (67). Som antiarytmisk behandling anbefales digoxin. Som anført tidligere bør calciumantagonister i form af verapamil og diltiazem anvendes med forsigtighed ved hjertereinsufficiens. Det samme gælder brug af klasse 1 antiarytmika på grund af risiko for proarytmi (68) og negativ inotrop effekt (69). Betablokkere er effektive til at blokere ventrikelfrekvensen og for sotalols vedkommende tillige til at konvertere til sinusrytme. På grund af den negative inotrope effekt og for sotalol endvidere en proarytmisk virkning bør præparaterne bruges med forsigtighed. Man må formode, at risikoen ved at anvende antiarytmika ved hjertereinsufficiens er mindst hos patienter med et højt funktionsniveau og relativt velbevaret venstre ventrikelfunktion og størst hos patienter i NYHA gruppe IV. Hos sidstnævnte patientgruppe anbefales derfor udover digoxin at anvende amiodaron, der er effektiv og veltolereret ved atrieflimren (70).

Asymptomatiske ventrikulære ekstrasystoler forekommer hyppigt hos patienter med hjertheinsufficiens og er forbundet med højere dødelighed (71). Det er endnu ikke lykkedes at finde en antiarytmisk behandling, der forbedrer denne prognose. Reduktion af ventrikulære arytmier efter akut myokardieinfarkt med encainid eller flecainid medførte øget dødelighed (68). Behandling med amiodaron hos patienter med hjertheinsufficiens har derimod ikke påvirket mortaliteten i negativ retning (72, 73). I et enkelt studium blev dødeligheden endda nedsat fra 41,4% til 33,5% ( $p=0,024$ ) (74). På baggrund af ovenstående bør asymptomatiske ventrikulære ekstrasystoler ikke behandles. Ved symptomgivende ventrikulære tachyarytmier bør amiodaron vælges som antiarytmikum (75). Ved livstruende ventrikulære takyarytmier ved hjertheinsufficiens bør patienterne konfereres med et invasivt center med henblik på en eventuel elektrofysiologisk undersøgelse eller implanterbar defibrillator (76).

#### Antikoagulation og antitrombotisk behandling

K-vitamin antagonistbehandling. Incidensen af arteriel tromboembolisme og apopleksi hos patienter med hjertheinsufficiens ligger i de største studier på omkring 2,0-2,4% pr. år (77). En del af disse tilfælde optræder hos patienter, der har samtidig atrieflimren og derfor en betydelig embolirisiko. Sidstnævnte patienter bør antikoaguleres med K-vitamin antagonist med tilstræbt INR-niveau på 2,0-3,0 (78). Patienter med venstre ventrikulær dysfunktion efter et akut myokardieinfarkt har en årlig risiko på 1,5% for at udvikle en apopleksi (71). Risikoen er 1,86 gange større, hvis venstre ventrikels uddrivningsfraktion er  $\leq 28\%$ , end hvis den er  $\geq 35\%$ . Antikoagulationsbehandling har effekt og anbefales derfor af nogle ved dysfunktion af venstre ventrikulær efter akut myokardieinfarkt (78, 79). Hos andre patienter med hjertheinsufficiens og sinusrytme foreligger der ikke kontrollerede undersøgelser, som dokumenterer effekt af antikoagulationsbehandling. Risikoen for tromboembolier er dog på 1,8-2,5% per år (80). På denne baggrund kan antikoagulation hos sådanne patienter overvejes (78).

Acetylsalicylsyre. Patienter med symptomatisk eller asymptomatisk hjertheinsufficiens på basis af iskæmisk hjertesygdom bør behandles med acetylsalicylsyre 75-150 mg dagligt (66). Acetylsalicylsyre hæmmer i nogen grad, via prostaglandinhæmning, ACE-hæmmernes vasodilaterende effekt (81), hvorfor fremtidig tromboocythæmmende behandling måske vil blive med andre præparatyper.

#### Coenzym Q10 og kronisk hjertheinsufficiens

Coenzym Q10 (CoQ10) er en essentiel, lipofil substans der har en nøglefunktion i den oxidative fosforylering ved dannelsen af ATP. CoQ10 har endvidere i kraft af sin kemiske struktur (benzoquinon-kernen) en antioxidant funktion.

Forstyrrelser i energiproduktionen med ATP-deplete-

ring på grund af mitokondriedysfunktion kan måske spille en overordnet rolle for udviklingen af hjertheinsufficiens («The energy-starved heart»), (82).

Indholdet af CoQ10 i myokardiet er fundet reduceret ved hjertheinsufficiens, såvel postmortelt som peroperativt hos patienter med klapsygdom og i biopsimateriale fra patienter med dilateret kardiomyopati. Det nedsatte CoQ10 indhold synes korreleret til sværhedsgraden af tilstanden (83), og er beskrevet ved forskellige årsager til hjertheinsufficiens (84-87), fraset i en enkelt undersøgelse (88).

Baggrunden for nedsat CoQ10 indhold i myokardiet kan måske være et øget CoQ10 forbrug ved ATP-syntesen pga. øget neuroendokrint respons. Endvidere kan behovet for endogene antioxidanter (herunder CoQ10) være øget. Endelig kan der være tale om nedsat CoQ10 syntese hos patienter som behandles med statiner (HMG-CoA reductase hæmmere) (89).

#### Kliniske undersøgelser

Præliminære åbne kliniske undersøgelser med CoQ10 ved hjertheinsufficiens (ofte ca. 100 mg dgl.) gav for mere end 10 år siden lovende resultater, idet patienterne angav symptomforbedring uden betydende bivirkninger (90, 91).

I perioden 1985-95 gennemførtes en række randomiserede undersøgelser af CoQ10 ved hjertheinsufficiens. I disse dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser blev der fundet forbedring af bl.a. symptomer, funktionskapacitet og livskvalitet uden ledsagende bivirkninger (Tabel 5-2). Kun i én af undersøgelserne, der omfattede 25 patienter (92), fandtes ingen signifikant effekt af CoQ10. I denne undersøgelse inkluderedes patienter i NYHA klasse I, og patienterne havde relativt bevaret ventrikelfunktion (gennemsnitlig LVEF 40%, minutvolumen 5 l/min.).

I en multicenterundersøgelse (93) inkluderedes 641 patienter i to parallelle grupper (CoQ10/placebo: 319/322), der blev fulgt i et år. Patienter der fik CoQ10 forbedrede deres NYHA klassifikation og signifikant færre i CoQ10 gruppen blev genindlagt p.g.a. forværring af hjertheinsufficiens (CoQ10/placebo: 73/118,  $p<0,001$ ) – med progredierende åndenød (97/198) eller med lungeødem (20/51), begge  $p<0,001$ .

I en skandinavisk undersøgelse (94) af 79 patienter med hjertheinsufficiens (NYHA II-IV) blev patienterne randomiseret under hensyn til diagnoserne iskæmisk eller non-iskæmisk hjertesygdom og med hensyn til allerede iværksat behandling med ACE-hæmmer. Undersøgelsen indebar overkrydsning mellem 100 mg CoQ10 og placebo, som blev givet hver i 3 mdr. Den maksimale arbejdstolerance steg signifikant (6%) i CoQ10 perioden. Ved anvendelse af »Borg skala« til vurdering af symptomerne under arbejdstesten, fandtes signifikant bedre score med hensyn til dyspnø og træthed i benene ved afslutning af arbejdstesten under CoQ10 perioden.

Selvom forbedringen af arbejdskapaciteten forekommer talmæssigt beskedent, er den af samme størrelses-

Tabel 5-2. *Dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser med CoQ10 ved kronisk hjerteinsufficiens.*

Litteratur I. forfatter	Patient- antal	Design	Diagnose	NYHA-klasse før randomisering	Q10 dosis (mg/dag)	Beh. varig- hed (mdr.)	Resultater af CoQ10 behandling versus placebo
Langsjoen, 1985	19	Overkrydsning	DCM	III-IV	100	6	EF↑ (p<0,0001) SV↑ (p<0,01) Forbedret fysisk kapacitet
Judy, 1986	14	Overkrydsning	DCM	IV	100	6	EF↑, SV↑, CO↑, EDVI↓ (p<0,01)
Rossi, 1991	20	Parallellgrupper	IHD	Uoplyst	200	3	Arbejdskapacitet ↑ (p<0,05)
Serra, 1991	20	Overkrydsning	IHD + HHD	II-III	60	2	SV↑ (p<0,01), CO↑ (p<0,05) Arbejdskapacitet ↑ (p<0,01)
Hofman-Bang, 1995	79	Overkrydsning	DCM + IHD	II-IV	100	6	EF (volume load)↑ (p<0,05) Arbejdskapacitet↑ (p<0,05) Livskvalitet score↑ (p<0,016)
Permanetter, 1992	25	Overkrydsning	DCM	I-III	100	8	Ingen effekt
Morisco, 1993	641	Parallell grupper	Blandet ætologi	III-IV	100-150	12	Hospitalsindlæggelser↓ (p<0,01) Ve. sidig hjerteinsuff.↓ (p<0,001) NYHA Klasse↓
Poggesi, 1991	18	Overkrydsning	DCM+IHD	II-III	100	4	EF↑ (p<0,01), FS↑ (p<0,01) PEP/LVET↓ (p<0,05)
Morisco, 1994	6	Overkrydsning	DCM+IHD	II-IV	150	2	EF↑ (p<0,05) SV↑, CO↑ (p<0,05)

orden som registreret i undersøgelser med ACE-hæmmere (95). Samtidig er bedringen registreret hos patienter, der allerede har udnyttet effekten af traditionel behandling.

Resultaterne af livskvalitetsundersøgelser i samme studie (94) viste signifikant bedring under behandling med CoQ10 (fysisk aktivitet, generel tilfredshed med livet og total score for livskvalitet).

Konklusion. Resultaterne af de foreliggende kontrollerede undersøgelser tyder på, at CoQ10 (100-200 mg/dag) måske kan opnå en plads som adjuverende behandling ved kronisk hjerteinsufficiens (se appendix 8). Yderligere kontrollerede kliniske undersøgelser er indicerede, herunder med ventrikelfunktion og mortalitet som primære endepunkter.

### Medicinsk behandling ved hjerteinsufficiens forårsaget af diastolisk dysfunktion

Målet ved medicinsk behandling af diastolisk hjerteinsufficiens er at mindske venstre ventrikels fyldningstryk og deraf følgende stasefænomener, men samtidig at bevare og helst forbedre den diastoliske fyldning af venstre ventrikel for at opretholde et acceptabelt minutvolumen (96-98). Værdien af medicinsk behandling ved diastolisk hjerteinsufficiens herunder påvirkningen af morbiditet og mortalitet er sparsomt eller slet ikke belyst ved klinisk kontrollerede undersøgelser. Valg af behandling må derfor bero på en individuel vurdering af den enkelte patient med hensyn til symptomer, ætologi og behandlingseffekt.

β-blokkere nedsætter hjertefrekvensen såvel i hvile som under anstrengelse. Derved forlænges diastolen og venstre ventrikels fyldning. β-blokkere kan tillige mindske en eventuel tilgrundliggende myokardieiskæmi og

måske der igennem forbedre den aktive relaxation af ventriklen.

Calciumantagonister specielt verapamil og diltiazem kan ligeledes øge den diastoliske fyldningstid ved at nedsætte hjertefrekvensen. Diltiazem og verapamil fremskynder venstre ventrikels relaxation. Verapamil forbedrer således venstre ventrikels diastoliske funktion ved hypertrofisk kardiomyopati (99) og hypertensiv hjertesygdom (100).

Diuretika kan ophæve pulmonal og perifer væskeophobning og sænke venstre ventrikels fyldningstryk. De skal anvendes med forsigtighed, idet overbehandling kan føre til betydende fald i slagvolumen (101).

Nitroglycerinpræparater sænker venstre ventrikels fyldningstryk gennem venøs dilatation og kan måske tillige forbedre venstre ventrikels relaxation ved at forbedre den koronare mikrocirkulation (102, 103). Den arterielle vasodilatation kan dog medføre symptomatisk blodtryksfald og hos patienter med hypertrofisk obstruktiv hjertesygdom, forværring af den intraventrikulære gradient.

ACE-hæmmere kan forventes at være gavnlige ved diastolisk dysfunktion, idet angiotensin II forsinket kardiomyocyt relaxation (104) og påvirker den diastoliske trykvolumenrelation i uheldig retning (101). Et enkelt korttidsstudium viste dog ingen effekt af lisinopril på den diastoliske funktion hos patienter med diastolisk hjerteinsufficiens (105). ACE-hæmmernes hæmmende effekt på hypertrofi, remodellering og fibrose i myokardiet ved hypertensiv og iskæmisk hjertesygdom (106) kan dog tænkes at være gavnlig hos visse patienter. Man skal dog være opmærksom på at ACE-hæmmere pga arteriel vasodilatation kan fremkalde lipotomi.

Antiarytmika og antikoagulation anvendes på samme

indikationer og efter samme principper som ved systolisk dysfunktion. Det er vigtigt at reducere hjertefrekvensen ved takykardi, hvor specielt den diastoliske funktion er lidende.

Blandt ovennævnte præparater udgør behandling med betablokkere og calciumantagonister i dag en vel-etableret behandling ved myokardiehypertrofi og hjerteinsufficiens. Diuretika anvendes ved manifest stase. Vasodilation bør anvendes med stor forsigtighed og er kontraindiceret ved hypertrofisk kardiomyopati.

### Non-farmakologisk behandling ved hjerteinsufficiens

Patienter med hjerteinsufficiens bør anbefales at følge de almene regler for sund levevis, herunder at undlade tobaksrygning, begrænse alkoholindtagelse til 1-2 genstande dagligt og undgå/reducere overvægt for ikke at belaste eller beskadige hjertet yderligere. Patienterne bør begrænse saltindtagelsen og ved sværere hjerteinsufficiens tillige væskeindtagelsen på grund af tendensen til salt- og væskeretention ved hjerteinsufficiens.

Ved svær manifest hjerteinsufficiens og udtalte stasefænomener anbefales fortsat sengeleje, men med hurtig mobilisering, så snart tilstanden bedres. Alle andre patienter med stabil hjerteinsufficiens anbefales regelmæssig fysisk aktivitet. Ved hjerteinsufficiens og inaktivitet påvirkes den perifere cirkulation og iltoptagelse, muskulaturen atrofiere, og fibersammensætningen ændres, hvilket formentlig medvirker til at nedsætte patienternes funktionsniveau (107,108). Ved fysisk træning kan skeletmuskulaturens funktion og struktur bevares eller genopbygges, og patientens livskvalitet forbedres (109, 110). Ved fysisk aktivitet/træning bør der tages hensyn til patientens funktionsniveau, og voldsom overanstrengelse skal undgås. Selv svært syge patienter i NYHA-funktionsklasse III-IV kan dog gennemføre og have væsentlig gavn af træningsprogrammer, der tager udgangspunkt i træning af mindre afgrænsede muskelgrupper (111, 112).

### Litteratur

- Cody RJ. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure. Research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 165A-71A.
- Hampton JR. Results of clinical trials with diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: S68-72.
- Brenner BM ed. *The Kidney*. WB Saunders Company Philadelphia 1996.
- Raftory EB. Hemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart Jr* 1994; 72: S44-7.
- Brater DC. Diuretic resistance: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cardiology* 1994; 84 (suppl 2): 57-67.
- Brater DC. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: S40-3.
- Oster JR, Epstein M, Smoller S. Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 1983; 99: 405-6.
- Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia, hypokalemia and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128: 564.
- Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3A-11A.
- CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Group (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
- SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen C et al. A clinical trial of the ACE inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- Smith GD, Egger M. Who benefits from medical interventions? *Br Med J* 1994; 308: 72-4.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
- GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 126: 798-806.
- Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Sharkey SW, Colin JN. Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting-enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1994; 69: 548-53.
- Lonn EM, Yusuf S, Ika P et al. Emergency role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
- Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988; 77: 721-30.
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 669-85.
- Crozier I, Ikram H, Awan N, et al. Losartan in heart failure: Hemodynamic effect and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-7.

26. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. On behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
27. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
28. Massie BM, Packer M, Hanlon JT, Combs DT. Hemodynamic responses to combined therapy with captopril and hydralazine in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 338-44.
29. Cohn JN. Treatment of infarct related heart failure. Vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1994; 8: 119-22.
30. Pierpont GL, Cohn JN, Franciosa JA. Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure: hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest* 1978; 73: 8-13.
31. Gogia H, Mehra A, Parikh S, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1575-80.
32. Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, Cattaneo SM, Goldberg RJ, Unverferth DV. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin and nitroprusside in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 48: 1115-23.
33. Heesch, C. M., Hatfield, B. A., Marcoux, L., et al.: Predictors of pressure and stroke volume response to afterload reduction with nitroprusside in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 951-4.
34. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized double-blind overcross study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954-61.
35. Barjon JN, Rouleau J-L, Bichet D, Juneau C, De Champlain J. Chronic renal and neurohumoral effect of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 9: 622-30.
36. Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, Nattel S, Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
37. The multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
38. Litter WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure: UK Study Group. *Br. Heart J* 1995; 73: 28-33.
39. Francis GS, Calcium channel blockers and congestive heart failure. *Circulation* 1991; 83: 336-8.
40. Packer M, Christopher MOC, Ghali JK, Presoler ML, Carson PE, Belkin RN, et al.: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
41. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil in mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II) *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
42. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemgaard K, Pedersen-Bjergaard O, Mortensen LS, DAVIT Study Group. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril - versus trandolapril alone. *Am J. Cardiol* (in press).
43. Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
44. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC* 1997; 30: 27-34.
45. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
46. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB et al. for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
47. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Mealey PC, Taylor DO, Volkman K, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
48. Metra M, D'Aloia A, Panina G, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of acute and chronic carvedilol on resting and exercise hemodynamics of patients with idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 21(suppl A): 114A.
49. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *NEJM* 1996; 334: 1349-55.
51. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD et al. for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-99.
52. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
53. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
54. ACC/AHA TASK FORCE REPORT. Guidelines for the evaluation and management of heart failure, *JACC* 1995; 26: 1376-98.
55. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
56. DiBianco R, Shabetai R, Kostruk W, Moran J, Schlant RC, Wright R, for the Milrinone Multicenter Trial Group. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320: 677-83.
57. Packer M., Gheorghide M., Young JB, Costantini PJ,

- Adams KF, Cody RJ et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
58. Uretsky BF, Young JB, Shahid FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly ML. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
  59. Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF, et al. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 42-8.
  60. Lægeforeningens Medicinfortegnelse. 19. udgave. Lægeforeningens forlag, København 1996.
  61. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; i: 489-93.
  62. Packer M, Carver JR, Rodeheffer, RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
  63. Feldman AM, Bristow MR, Parmeley WW et al.: Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N. Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
  64. Hagemeyer F. Calcium sensitization with pimobendan: Pharmacology, hemodynamic improvement, and sudden death in patient with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 551-66.
  65. Teboul JL, Graini L, Boujdaria F et al.: Cardiac index vs oxygen-derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. *Chest*. 1993; 103: 81-5.
  66. Sacher HL, Sacher ML, Landau SW et al.: Outpatient dobutamine therapy: The rhyme and the riddle. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32: 141-7.
  67. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, and Wood DW: Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 1570-3.
  68. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
  69. Gottlieb, SS, Kukin ML, Medina N, et al.: Comparative hemodynamic effects of procainamides tocainide and encainide in severe chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81: 860-4.
  70. Middlekauff, H. R., Wiener, I., and Stevenson W. G.: Low-dose amiodarone for atrial fibrillation. *Am J. Cardiol.* 1993; 72: 75F-81F.
  71. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: V15-V16.
  72. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PD et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
  73. Julián DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
  74. Doval HC, NUL DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R et al. for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
  75. Horowitz LN, Greenspan AM, Spielman SR et al: Usefulness of electrophysiologic testing in evaluation of amiodarone therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 367-71.
  76. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1353-61.
  77. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV-angiocoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-8.
  78. Godtfredsen J, Hansen MS, Husted SE, Hjelms E, Jespersen J. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme. En rapport udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Kardiologisk Selskab for Klinisk Kemi 1997.
  79. Loh E, Sutton MJ, Wun CCC, Roulean JJ, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
  80. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawin MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm. Evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *JACC* 1997; 29: 1074-81.
  81. Cleland JFG, Bulpitt CJ, Falk RH, Findlay IN, Oakley CM, Murray G, Poole-Vilsons PA, Prentice CRM, Sutton GC: Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-219.
  82. Katz AM. *Physiology of the heart*. Raven Press, New York 1984, pp. 397-418.
  83. Folkers K, Vadhanavittit S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 901-4.
  84. Nobuyoshi M, Saito T, Takahira H, Yamano Y, Kanazawa T. Levels of Coenzyme Q10 in biopsies of left ventricular muscle and influence of administration of coenzyme Q. In: *Biochemical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Folkers K, Yamamura Y (eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1984; 4: 221-9.
  85. Kitamura N, Yamaguchi A, Otaki M, Sawatani O, Minoji T, Tamura H et al. Myocardial tissue level of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure. In: *Biochemical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Folkers K, Yamamura Y (eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1984; 4: 243-52.
  86. Littarru GP, Ho L, Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q10 in human heart disease. Part I & II. *Int J Vit Nutr Res* 1972; 42: 294-305 & 413-34.
  87. Mortensen SA. Endomyocardial biopsy. Technical aspects and indications. *Dan Med Bull* 1989; 36(6): 507-32.
  88. Sehested J, Heidt P, Hetzer R. Normal levels of coenzyme Q10 in patients awaiting cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2365-7.
  89. Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG CoA reductase inhibitors. *Molec Aspects Med* 1997; 18: S137-S144.
  90. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Long-term efficacy of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 521-3.

91. Mortensen SA. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Clin Investig* 1993; 71: 116-23.
92. Permanetter B, Rossy W, Klein G, Weingartner F, Seidl KF, Blomer H. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13: 1528-33.
93. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig* 1993; 71: 134-6.
94. Hofman-Bang C, Rehnquist N, Swedberg K, Wiklund I, Åström H for the Q10 study group. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 1995; 1: 101-7.
95. Townend JN, Littler WA. Angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: how good are they? *Br Heart J* 1993; 69: 373-5.
96. Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1689-97.
97. Iriarte MM, Olea JP, Sagastagoitia D, Molinero E, Murga N. *Am J Cardiol* 1995; 76: 43D-47D.
98. Ruzumma P, Gheorghide M, Bonow RO. Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 1995; 11: 269-75.
99. Gilligan DM, Chan WJ, Joshi J et al. A double-blind, placebo controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1672-9.
100. Setaro J, Zaret BL, Schulman DS, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.
101. Alderman EL, Glantz SA. Acute haemodynamic interventions shift the diastolic pressure-volume curve in man. *Circulation* 1976; 54: 662-71.
102. Smith ER, Smiseth OA, Knigma I, Manyari D, Belenkie I, Tyberg JV. Mechanism of action of nitrates: role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. *Am J Med* 1984; 76A: 14-21.
103. Grocott-Mason R, Anning P, Evans H, Lewis MJ, Shak AM. Modulation of left ventricular relaxation in isolated ejecting heart by endogenous nitric oxide. *Am J Physiol* 1994; 267 (Heart Res Physiol 36): H1894-13.
104. Neyses L, Vetter H. Isolated myocardial cells: a new tool for the investigation of hypertensive heart failure. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 4): S99-102.
105. Lang CC, Mc 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: 15-19.
106. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin system. *Circulation* 1991; 83: 1948-65.
107. Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80: 769-81.
108. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-27.
109. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988; 78: 506-15.

110. Coats AJS, Adampoulos S, Radaelli et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
111. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL et al. Skeletal muscle heart failure. *J Clin Invest* 1990; 19: 568-74.
112. Gordon A, Tyni-Lenné R, Persson H et al. Markedly improved skeletal muscle performance with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1996; 19: 568-74.

## 6. HJERTETRANSPLANTATION

I løbet af de sidste 30 år er hjertetransplantation udviklet til rutinebehandling af visse patientkategorier i terminalstadiet af hjerteinsufficiens. Resultaterne er især forbedret via tidlig rejektionsdiagnostik (myokardiebiopsi) og effektiv immunosuppressiv behandling (ciclosporin).

Der er i dag på verdensplan udført mere end 40.000 hjertetransplantationer på ca. 300 centre. I Danmark er der efter indførelsen af hjernedøds-kriteriet i 1990 foretaget hjertetransplantation på omkring 200 patienter til dato. Hjertelungetransplantation er foretaget på knap 20 patienter.

Ifølge det internationale register, der styres af International Society for Heart and Lung Transplantation, har 30 dages mortaliteten efter hjertetransplantation ligget omkring 9-10% i flere år (1). 1 års overlevelsen er omkring 85%; 5 års overlevelsen omkring 70% og 10 års overlevelsen omkring 50%. Livskvaliteten bedres markant efter operationen og langt hovedparten bliver rehabiliterede til et normalt funktionsniveau (85% i NYHA klasse I og 13% i NYHA klasse II efter 2 år) og kan leve en normal tilværelse.

### Indikationer for hjertetransplantation

Hjertetransplantation er indiceret hos patienten med svær, irreversibel hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III-IV) hos hvem livsudsigten og livskvaliteten er uacceptabel trods konventionel behandling. Patienternes biologiske alder overstiger herhjemme sjældent 60 år og patienterne skal være raske fraset hjertesygdommen og reversible konsekvenser heraf. Patienterne skal være indforstået med den livslange efterbehandling og kontrol, og tæt kontakt mellem patient og specialafdeling skal være mulig.

De hyppigste grundsygdomme (ca. 90%) er dilateret kardiomyopati og iskæmisk hjertesygdom. Knap 10% har klapsygdomme, kongenitte hjertesygdomme eller sjældne myokardiesygdomme. Intraktabel angina pectoris hos patienter med relativt bevaret pumpefunktion er ikke anerkendt som indikation for hjertetransplantation. Patienter med malign ventrikulær arytmi og acceptabel pumpefunktion bør primært vurderes med henblik på ICD-enhed (Intra Cardiac Device, dvs. implanterbar defibrillator).

### Kontraindikationer

Der foreligger en række absolutte/relative kontraindi-

Tabel 6-1. *Hjertetransplantation (HTX) kontraindikationer.*


---

Transpulmonal middelgradient >15 mm Hg
Lungekarmodstand over 6 Wood enheder (4 Wood enheder efter vasodilatation)
Pulmonalt systolisk tryk over 60 mm Hg
Irreversibelt nyre- eller leversvigt (Kreatinin clearance <40 ml/M) (Bilirubin >25; Alat >2 × norm. værdi)
Systemsygdomme der vil begrænse levetiden after HTX (sklerodermi, systemisk LED)
Cancersygdomme
Diabetes mellitus med senkomplikationer
Alkohol/medicin misbrug
Svær psyko-social instabilitet
Aktiv infektion (relativ kontraindik.; behandles)
Ulcussygdom i aktiv fase (relativ kontraindik.)
Nyligt lungeinfarkt (temporær kontraindik.)
Galdestenssygdom (temporær kontraindik.; opereres)
Adipositas (relativ kontraindik.)

---

kationer for hjertetransplantation som er anført i Tabel 6-1.

### Udredning af potentielle recipienter til hjertetransplantation

Henvielse til nærmere udredning og stillingtagen til evt. hjertetransplantation bør overvejes hos patienter der opfylder nedenstående kriterier:

- 1) Hjertereinsufficiens sv. til NYHA funktionsgruppe III eller IV med progression på trods af adækvat hjertereinsufficiensbehandling.
- 2) Betydelig nedsat pumpefunktion (med LVEF <25% ved ekkokardiografi [eller MUGA]).
- 3) Passende biologisk alder.
- 4) Ingen konkurrerende sygdomme, jfr. kontraindikationer.

Tabel 6-2 viser en oversigt over udredningsprogrammet, som i et vist omfang kan foretages på den henviende afdeling.

Tabel 6-2. *Oversigt over udredningsprogram til hjertetransplantation.*


---

a) <b>Kardiopulmonal vurdering - sygdommens sværhedsgrad</b>
Ekkokardiografi; evt. isotopventrikulografi (MUGA)
Hø.-sidig hjertekateterisation, cardiac output, TPG, PVR
Ve.-sidig hjertekateterisation med koronararteriografi
Hø.-sidig myokardiebiopsi (ved normale koronararterier)
Lungefunktion; lungeskintigrafi ved mistanke om lungeemboli
Evt. ergometri (funktionskapacitet, iltoptagelse)
b) <b>Øvrige organfunktioner - latente sygdomme</b>
Nyrefunktion (chrom-EDTA clearance)
Marvfunktion, leverfunktion
Koagulationsstatus, lipider, glukose
Virus-serologi (sædvanligvis: HIV, HbsAg, HCV, CMV, EBV, VZV, Herpes)
Mikrobiologi (anden), LAT, MPT, Toxoplasmose
Tandstatus
Blodtype, lymfocytotoksiske antistoffer, vævstype

---

Den invasive udredning af patienterne foretages på de 5 kardiologiske centre, men den endelige stillingtagen til egnethed for transplantation foretages på Rigshospitalet og Skejby Universitetssygehus. Patienter, der er accepteret på ventelisten, placeres i 3 statusgrupper:

*Statusgruppe 0:* Patienter med mekanisk kredsløbsstøtte.

*Statusgruppe 2:* Øvrige patienter, der er accepteret, fraset:

*Statusgruppe 3:* Patienter der midlertidigt ikke kan transplanteres (f.eks. pga. infektion).

*Statusgruppe 1* er udgået - anvendtes tidligere om patienter på i.v.-inotrop terapi.

Patienter, på den aktive venteliste, skal opholde sig her i landet og udstyres med personsøger, således at de når som helst kan kontaktes.

Ved donormelding vurderer centret hvilke patienter, der er mest transplantationskrævende (jfr. statusgrupperne), og ved udvælgelsen matches efter ABO-blodtype og størrelsen (legemsoverfladen).

Der accepteres en afvigelse ±10% med hensyn til vægten. Ved forhøjet lungekarmodstand hos recipienten er det vigtigt ikke at underdimensionere donorhertet. Hvis recipienten har lymfocytotoksiske antistoffer i serum, skal der udføres en »cross-match« overfor donor-lymfocytter, og kun hvis testen er negativ kan transplantation finde sted. I denne situation er yderligere en recipient indkaldt, som er stand-by til transplantation. Der tages ved matchningen ikke hensyn til rhesus systemet eller vævstypen.

### Postoperativ behandling og kontrol

Alle patienter følges i det tidlige transplantationsforløb på de to transplantationscentre, som livslangt foretager kontrollen af egne landsdelspatienter. Efter 6 mdr. kan kontrollen af de øvrige landsdelspatienter (ved ukompliceret transplantationsforløb) evt. overgå til det henviende kardiologiske center, hvis de rutinemæssige myokardiebiopsier kan vurderes patoanatomisk. Dette gælder dog ikke, hvis recipienterne er mindre børn, eller hvis der er tale om transplantation af flere organer. Endelig skal patienter med kompliceret forløb, f.eks. vedvarende rejektion, eller svære infektioner, mistanke om malign sygdom eller koronarsygdom i graften henvises til transplantationscentrene.

Patienterne er sædvanligvis i permanent 3-stofs immunosuppressiv behandling med ciclosporin, azathioprin og prednisolon. Ved lægekontakt i det senere transplantationsforløb er det vigtigt at være opmærksom på interaktioner (specielt ciclosporin) og behandlinger, der potentielt kan forværre nyrefunktionen. Den specialafdeling, der følger patienten, bør kontaktes ved enhver uafklaret tilstand, som kan kræve speciel diagnostik eller behandling.

### Tidlige komplikationer

Korttidsresultaterne af hjertetransplantation afhænger i

betydelig grad af donor selektionen, adækvat matchning og behandlingen af de tidlige postoperative komplikationer. Hæmodynamikken er ofte præget af trykbelastning af hø. ventrikel pga. den forhøjede lungekarmodstand. Dette kan i enkelte tilfælde kræve mekanisk cirkulationsstøtte (assist device) i nogle dage før hø. ventrikel er kompenseret. En vis nyrefunktionsnedsættelse er sædvanligvis til stede som følge af hjerteinsufficiens, og nyrefunktionen forværres ofte yderligere efter den ekstrakorporale cirkulation og starten på ciklosporin. Ved anvendelse af såkaldt induktionsbehandling umiddelbart peri- og postoperativt med anti-thymocytglobulin (ATG) eller antilymfocytglobulin (ALG) kan man vente med optitrering af ciklosporin indtil nyrefunktionen er tilfredsstillende og derved evt. undgå dialysebehandling. Selvom der ikke er generel enighed om værdien af behandling med ATG/ALG skal det tilføjes, at denne terapi måske kan forsinke fremkomsten af tidlige rejektioner og muligvis formindske antallet af disse ved at inducere en delvis tolerans overfor graften (2).

### Rejektionsmonitorering og behandling

Symptomerne på rejektion er ofte vage eller fraværende, men kan dog omfatte bl.a.: Hjertebanken eller uregelmæssig puls; uforklaret dyspnø eller træthed; lavt eller højt blodtryk; pludselig vægtøgning eller ankelødemer. I senforløbet bør opmærksomheden være rettet mod koronarsygdom og lymfomer.

Der udføres rutinemæssigt myokardiebiopsier for at overvåge fremkomsten af akutte rejektioner. Cellulære rejektioner ledsaget af begyndende myocytolyse (= moderate rejektioner) behandles med steroidpuls terapi. Ved terapivigt eller sværere rejektioner behandles med ATG/ALG eller monoklonale antistoffer (OKT3). Risikoen for rejektion er størst indenfor det første halve år. De første 6 uger tages biopsier ugentligt, herefter med én til flere måneders interval. Efter de første 2 år er rejektion uhyre sjældent og biopsier tages årligt eller udelades helt.

### Infektionsprofylakse og behandling

I forbindelse med transplantationen gives samme antibakterielle profylakse som til andre patienter, der hjer-teopereres. Postoperativt startes profylakse mod candida og herpes og ved toksoplasmose-mismatch også profylakse overfor toksoplasmose. Nogle centre giver rutinemæssigt profylakse mod pneumocystis carinii samt CMV profylakse ved mismatch (dvs. hvis patienten er CMV-negativ og får et organ fra en CMV-positiv donor) eller ved risiko for reaktivering hos en CMV-positiv patient. Ganciklovir er hovedmidlet til behandling af CMV sygdom.

### Sene komplikationer

Infektion og rejektion er hovedårsagerne til morbiditeten og mortaliteten inden for de første 3-6 måneder efter hjertetransplantation. Cirka 66% af patienterne ud-

vikler behandlingskrævende arteriel hypertension, ca. 37% hyperlipidæmi og 20% nyrefunktionsnedsættelse med tiden. Efter det første år og senere i forløbet er der en tiltagende hyppighed af koronarsygdom i transplan-tatet (se nf) og også en vis forekomst af malignitet, sidstnævnte med en hyppighed på knap 4% efter 1 år og 5% efter 2 år. Næsten halvdelen af de maligne tilfælde er hudtumorer, og en trediedel er lymfoproliferative tilstande af Ebstein-Barr virus type eller B-celle lymfomer.

Behandlingsstrategien af lymfomerne omfatter mindskning, evt. halvering, af immunopressionen, og hvis ikke dette giver tilfredsstillende respons, også supplerende kemoterapi.

### Koronarsygdom i transplatatet

Det der truer hovedparten af patienterne på længere sigt er den accelererede udvikling af koronarsygdom med en prævalens på 10% efter 1 år og 50% efter 5 år (3, 4). Morfologisk er den typiske manifestation en diffus, koncentrisk og longitudinel forsnævring af koronar-karrene. Der er samtidig en betydelig mangel på udvikling af kollateraler. Baggrunden er ukendt, men sygdommen kan opfattes som en kronisk endotelrejektion i et aterogent miljø. Man håber således at kunne forebygge forandringerne ved at modificere risikofaktorerne (behandling af hyperlipidæmi, hypertension, diabetes mellitus og adipositas). Flere centre anvender trombocytantiaggregerende midler (salicylat og/eller dipryridamol).

Hjertet er sædvanligvis kronisk denerveret og angina pectoris er et sjældent symptom således at de kliniske iskæmiske manifestationer af koronarsygdommen er stumme myokardieinfarkter, hjerteinsufficiens og pludselig død.

I de tilfælde, hvor forandringerne er segmentære kan revaskularisation med PTCA/CABG komme på tale med en acceptabel proceduremæssig succes rate (5). Er sygdommen udbredt er eneste behandlingsmulighed retransplantation, som imidlertid giver en dårligere overlevelsesprognose sammenlignet med 1. operation (2). Pga. de begrænsede donor ressourcer kommer retransplantation sjældent på tale i dag.

### Litteratur

1. Renlund DG, O'Connell JB, Bristow MR. Strategies of immunosuppression in cardiac transplantation. *Semin Thor Cardiovasc Surg* 1990; 2: 181-8.
2. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report - 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 561-70.
3. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patients: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-40.
4. Ardehali A, Drinkwater DC, Laks H, Drake TA. Cardiac allograft vasculopathy. *Am Heart J* 1993; 126: 1498-1502.
5. Halle AA, Wilson RF, Massin EK, Bourge RC, Stadius ML, Johnson MR et al. Coronary angioplasty in cardiac trans-

plant patients. Results of a multicenter study. *Circulation* 1992; 86: 458-62.

## 7. DIAGNOSE OG BEHANDLING AF AKUT HJERTEINSUFFICIENS

*Definition.* Akut hjerteinsufficiens er en tilstand med hastigt (minutter til timer) indsættende cirkulatorisk svigt betinget af kardial dysfunktion, klinisk præsenterende sig som lungeødem og/eller kardiogent shock.

Ved lungeødem forstås massiv væskeophobning i lungevævet af kardial genese medførende svær dyspnø. Ved kardiogent shock forstås akut hjerteinsufficiens med systolisk blodtryk mindre end ca. 85 mm Hg resulterende i nedsat vævsperfusion og medførende perifer vasokonstriktion og oliguri.

*Årsager.* De vigtigste årsager til akut hjerteinsufficiens er dekompenisering af kronisk hjertelidelse pga arytmi (særligt atrieflimren), terapivigt, svær arteriel hypertension og akut myokardieinfarkt. Anteriore infarkter kan medføre udtalt systolisk svigt af venstre ventrikel med udvikling af lungeødem og hypotension. Inferiore infarkter, der involverer højre ventrikel, kan føre til kardiogent shock uden lungeødem. Akut operationskrævende klapsygdom og ventrikelseptumruptur skal ligesom perikardieansamling altid overvejes. Akut lungeemboli er en vigtig differentialdiagnose.

*Diagnose og klinik* baseres på en kombination af det kliniske symptombillede og objektive tegn på kardial dysfunktion. På grund af den akut dårlige prognose skal diagnostiske og terapeutiske procedurer udføres simultant, og det er vigtigt at identificere en eventuel korrigerbar udløsende eller forværende faktor (f.eks. hypoksi, arytmi, myokardial iskæmi, klapfejl).

Ved lungeødem præsenterer patienten sig klinisk med subakut/akut opstået dyspnø og takchypnø, angst, svedende, og ofte med central og perifer cyanose på grund af aktiveret sympaticus. Patienten sidder op foroverbøjet, hiver efter vejret eventuelt med hoste og blodigt ekspektorat, i svære tilfælde blodtingeret skumsvamp. Der er takykardi. Blodtrykket er ofte højt evt. normalt, eller lavt ved komplicerende kardiogent shock. Den sympaticusinitierede hypertension medfører stigning i afterload hvilket belaster venstre ventrikel yderligere og en *circulus virtuosus* er etableret. Respirationen er larmende og ved stetoskopi høres grove og fine rallelyde eventuelt kombineret med ronchi. Hjertelydene er hyppigt svære at høre på grund af de pulmonale bilyde.

Ved kardiogent shock er patienten akut medtaget, med kold fugtig klam hud og ofte sløret sensorium. Det systoliske blodtryk er lavt. Pulsen er hurtig og svag, og ved primær svigt af venstre ventrikel er der desuden hyppigt komplicerende lungeødem. Ved isoleret svigt af højre ventrikel er der sjældent lungeødem.

*Differentialdiagnoser.* Ved lungeødem overvejes bronchopneumoni, astma bronchiale, bronchitis og lungeødem af anden årsag. Ved kardiogent shock overvejes hypovolæmi, sepsis, anafylaksi, neurogent og endo-

krint shock og dissekerende aortaaneurysme med perforation.

*Prognose.* Kardiogent chok er fortsat en meget alvorlig tilstand med en mortalitet på 65-80% (1, 2). Prognosen er bl.a. afhængig af om en eventuel udløsende faktor kan korrigeres. Incidensen af kardiogent shock ved AMI er efter den trombolytiske æra reduceret fra ca. 20% til ca. 8% (2, 3, 4, 5).

### Undersøgelser

*Anamnese:* Specielt lægges vægt på kendt iskæmisk hjertesygdom, hypertension, klaplidelse, arytmi, kardiomyopati.

*Symptomer:* Patienten er akut medtaget og præget af dyspnø, angst og evt smerter.

*Objektivt:* Pulsen er hurtig og ofte svag. Blodtrykket er lavt ved kardiogent shock. Det kan være højt, normalt eller lavt ved lungeødem. Eventuel halsvenestase, kardial mislyd, cyanose, pulmonale bilyde, perifere ødemer og hepatomegali registreres. Patienten er præget af perifer vasokonstriktion med kølig og evt. fugtig hud.

*EKG:* Et normalt EKG er sjældent ved primær kardial ætiologi. Rytmen vurderes (sinustakykardi, atrieflimren, ventrikulær takykardi, blok). Venstresidigt grenblok er hyppigt. ST-elevation kan ses på baggrund af AMI eller aneurisme, ST-depression kan skyldes iskæmi eller kronisk belastning. SI, QIII eller højresidigt grenblok ses ved lungeemboli. Venstresidig hypertrofi ses ved aortastenose, hypertensiv hjertesygdom, iskæmisk hjertesygdom eller kardiomyopati. QRS konfigurationen er sjældent diagnostisk vejledende.

*Blodprøver:* Hæmoglobin, hæmatokrit, leucocytter, natrium, kalium, kreatinin, a-punktur. Ved mistanke om AMI bør koronarenzymer måles.

*Ekkokardiografi:* Når den akutte behandling er iværksat, bør ekkokardiografi udføres akut, med mindre tilstanden i forvejen er velkarakteriseret. Ekkokardiografi er det vigtigste diagnostiske redskab og hyppigt en forudsætning for rationel behandling. Undersøgelsen giver mulighed for at bedømme venstre ventrikels funktion, venstre ventrikel hypertrofi, alvorlige klaplidelser, dilatation af højresidige kamre (lunge-emboli) og perikardieansamling.

*Thoraxrøntgen:* Er især vigtig af hensyn til pulmonale differentialdiagnoser.

### Behandling

Nasal Ilt: 5-10 l pr. minut.

Morfin: 2-5 mg. i.v. Morfin har foruden den analgetiske effekt også en vasodilaterende virkning hvorved preload reduceres, og den negative effekt af forhøjet endogent katekolaminspejl afdæmpes, hvilket reducerer afterload.

Arytmier har ofte hæmodynamisk betydning. Digoxin er indiceret ved atrieflimren/flagren med hurtig ventrikelaktion, og har desuden en mindre positiv inotrop effekt. Amiodaronbehandling eller DC-konvertering kan gives ved hæmodynamisk betydende tackya-

rytmier. Bradyarytmier kan søges behandlet med krontrope stoffer, fx isoprenalin, men kræver ofte anlægelse af temporært pacekateter eller Zoll pacemaker.

Monitorering. Patienterne kræver intensiv overvågning. Ideelt monitoreres patienterne med kontinuerlig EKG og blodtryksmåling, og især ved kardiogent shock og multifarmaci, også central trykmåling i det lille kredsløb via Swan Ganz kateter, centralt venetryk, oxy-metri, central- og perifer temperaturmåling samt time-diureser.

Det er vigtigt, at der formuleres tilsigtede hæmodynamiske behandlingsmål og at volumenterapi, inotropika og eventuel vasodilaterende behandling kontinuerligt justeres. Typisk bør man stile mod systolisk blodtryk over 90 mm Hg, et middel arterieblodtryk (MAP) over 65 mm Hg, diurese over 100 ml/time, pulmonalt indkilingstryk (PCWP) 12-20 mm Hg og en perifer modstand (SVR) fra 700-1.500 dynes/sekund/cm.

### Behandling af kardiogent lungeødem

Behandlingsmålet er at reducere lungestasen uden at nedsætte slagvolumen eller øge hjertes iltbehov. Strategien består i reduktion af preload og specielt ved hypertension reduktion af afterload. Vasodilatation er, i modsætning til kardiogent chok, den primære behandling. Det diastoliske tryk må dog ikke reduceres for meget af hensyn til den koronare perfusion (6).

Nitroglycerin: Der gives straks 0,5 mg. sublingualt eventuelt gentaget efter 10 minutter. Afhængig af effekt opsættes nitroglycerininfusion forudsat blodtrykket er over 90 mm Hg. Startdosis er 0,2 mg/kg/minut som kan optitreres til maksimalt 25 mg/kg/minut. Nitroglycerin reducerer preload og i mindre grad afterload, hvorved venstre ventrikels slutdiastoliske tryk reduceres og det myokardiale iltbehov mindskes (7). Samtidig dilateres koronarkarrene. Blodtryk bør ikke reduceres til under 100 mm Hg.

Loop diuretika: Der gives furosemid 40-80 mg eller bumetamid 1-2 mg intravenøs. Kan gentages efter behov og eventuelt efterfølges af kontinuerlig infusion (furosemid 10-40 mg/time, bumetamid 0,2-1,5 mg/time). Den gunstige effekt af loop diuretika er venedilatation hvorved preload reduceres (8), mens den diuretiske effekt først indtræder efter ca. en time.

### Supplerende behandling

Morfin, nitroglycerin og loop diuretika reducerer afterload moderat. Tilstande som svær hypertension, svær aorta- og mitralinsufficiens kan imidlertid være refraktære overfor ovennævnte behandling. I sådanne tilfælde kan man forsøge mere specifikt afterload reducerende behandling. Indholdet af 10 mg nifedipin kapsel gives sublingualt og kan eventuelt gentages efter ca. 15 minutter. Hvis der fortsat er lungeødem og højt systolisk blodtryk, kan man forsøge infusion af natriumnitroprusid initialt 0,1 mg/kg/minut. Effekten af specifik afterload reducerende terapi er ofte uforudsigelig, og spe-

cielt ved AMI eller hypertensiv krise kan der komme uhensigtsmæssigt svært blodtryksfald.

Ved lungeødem, lavt blodtryk og nedsat systolisk pumpefunktion bør behandlingen suppleres med inotropika, fx i form af dopamin 5-15 mikrog/kg/minut (se nedenfor).

Overtryksventilation i respirator kan blive nødvendig ved stigende pCO<sub>2</sub> eller faldende pO<sub>2</sub> og ved medikamentelt refraktært lungeødem.

### Behandling af kardiogent shock

Inotropika: Hos patienter med kardiogent chok uden komplicerende volumendepletion er der indikation for positiv inotropibehandling. Dette er også indiceret ved højre ventrikelsvigt hvis væsketerapi ikke er tilstrækkelig.

Dobutamin: Stimulerer både beta 1 og beta 2 adrenerge receptorer resulterende i henholdsvis positiv inotropi og lettere vasodilatation (9, 10). Start dosis er 2-5 mikrog/kg/minut, med øgning til 10 (20 mikrog/kg/minut). Den maksimale dosiseffekt er individuel. Dosisøgning over 10 mikrog/kg/minut resulterer ikke i yderligere stigning i minutvolumen men medfører uhensigtsmæssig øget iltforbrug (11). Dobutamin kan gives i perifer vene.

Dopamin: I små doser (1-3 mikrog/kg/minut) stimuleres de dopaminerge receptorer, hvorved nyrerarterierne dilateres, og den glomerulære filtration og natriurese øges. En effekt heraf på morbiditet eller mortalitet er dog aldrig dokumenteret hos patienter i kardiogent shock (12, 13). Ved dosisøgning til 4-7 mikrog/kg/minut stimuleres Beta-1 receptorerne via frigørelse af noradrenalin fra de sympatiske neuroner, og der opnås øget inotropi. Hyppige bivirkninger er takykardi og arytmie. Ved yderligere dosisøgning til 15 mikrog/kg/minut vil alfareceptorerne påvirkes og medføre perifer karkontraktion. Dette er sjældent hensigtsmæssigt ved det kardiogene chok men hvis den systemiske vaskulære resistance er relativ lav (under 800 dynes/sekund/cm (5)) kan det være en brugbar dosering. De høje og middelhøje dopamin doser administreres via centralt venekateter.

Volumenterapi. Ved inferiore infarkter, der inddrager højre ventrikel, og hvor ekkokardiografi ikke viser væsentlig nedsat venstre ventrikelfunktion, gives volumenterapi, med mindre der er betydelig lungestase. Der infunderes isoton natriumklorid ca. 500 ml i første halve time under måling af det centrale venetryk, der ikke bør overstige ca. 18 mm Hg. Diuretika og vasodilaterende behandling hos patienter med højre ventrikelfarkt bør ikke gives til patienter i kardiogent shock før tryk og vævsperfusion (nyrefunktion) er genoprettet med volumenterapi.

### Overflyttelse til specialafdeling

Både for lungeødem og kardiogent shock gælder at hvis patienten ikke responderer positivt på ovennævnte behandling, og hvis patienten er transportabel og tilstan-

den potentielt reversibel bør man konferere med landsdelcenter med henblik på overflytning og evt. anlægelse af aorta-ballonpumpe.

#### Litteratur

1. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al. The in-hospital development of cardiogenic chok after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors: the MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 40-6.
2. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Cardiogenic chok after acute myocardial infarction: incidence and mortality from a community-wide perspective, 1977 to 1988. *N Engl J Med* 1991; 325: 1117-22.
3. Scheidt S, Ascheim R and Killip T: Shock after acute myocardial infarction: A clinical and hemodynamic profile. *Am J Cardiol* 1970; 26: 556-60.
4. Califf RM and Bengtson JR: Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994; 330: 1724-9.
5. Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, et al: Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-1 trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 668-75.
6. Chatterjee K, Parnley W W, Ganz W et al. Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 28: 1183-8.
7. Williams JF, Glick G and Brawnwald E: Studies on cardiac dimensions in intact un anesthetized man. V. Effects of nitroglycerin. *Circulation* 1965; 32: 767-73.
8. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 288: 1087-94.
9. Binkley PF, Van Fossen DV, Nunziata E, et al: Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1127-33.
10. Leier CV: Current status of non-digitalis positive inotropic drugs. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1206, G.
11. Teboul JL, Graini L, Boujdaria F, et al: Cardiac indeks vs oxygen-derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. *Chest* 1993; 103: 81-89.
12. Vendegna TR and Anderson RJ: Are dopamine and/or dobutamine renoprotective in intensive care unit patients? *Crit Care Med* 1994; 22: 1893-9.
13. Thompson BT and Cockrill BA: Renal-dose dopamine: A siren song? *Lancet* 1994; 344: 7-11.

#### APPENDIKS. Beslutningsdiagram for diagnostik og behandling af kronisk hjerteinsufficiens

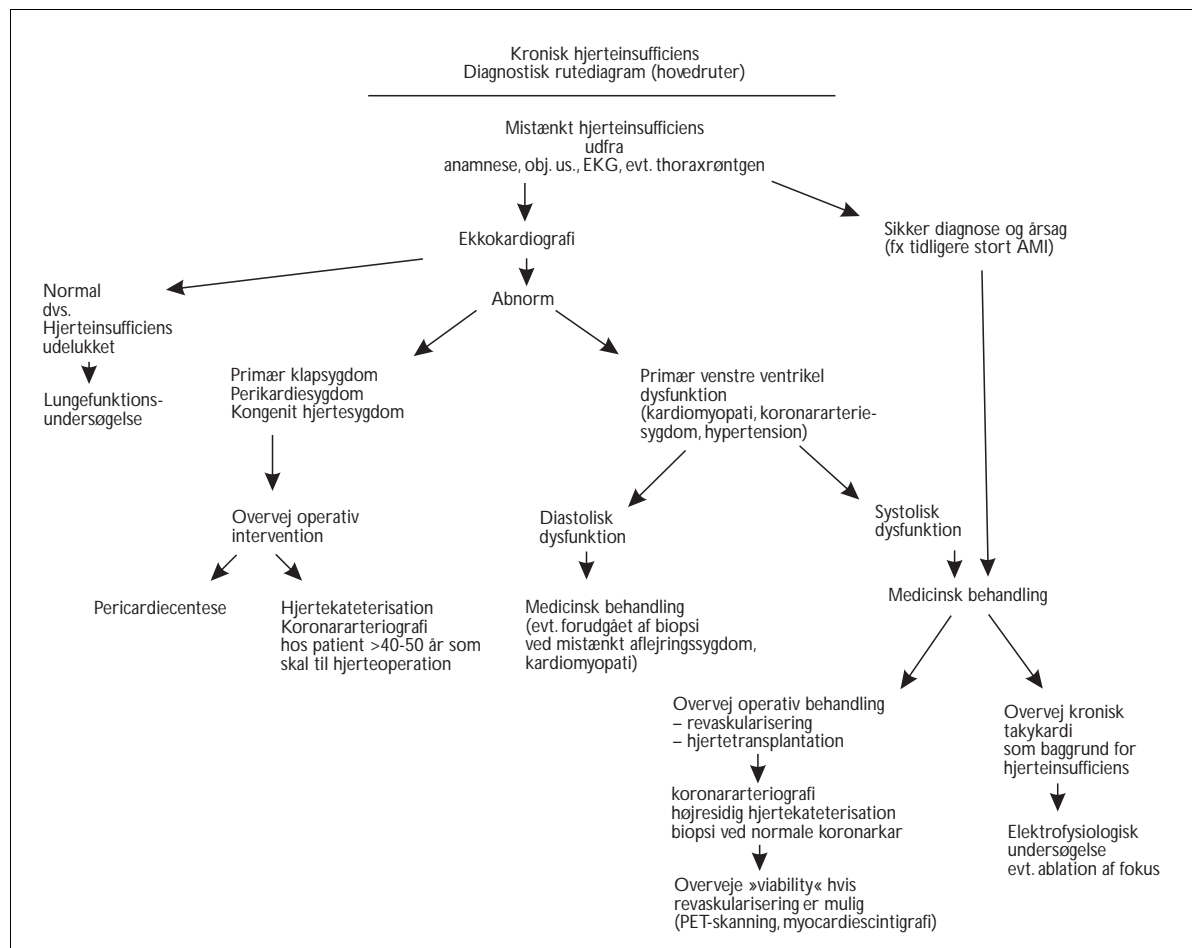


Fig. 8-1.

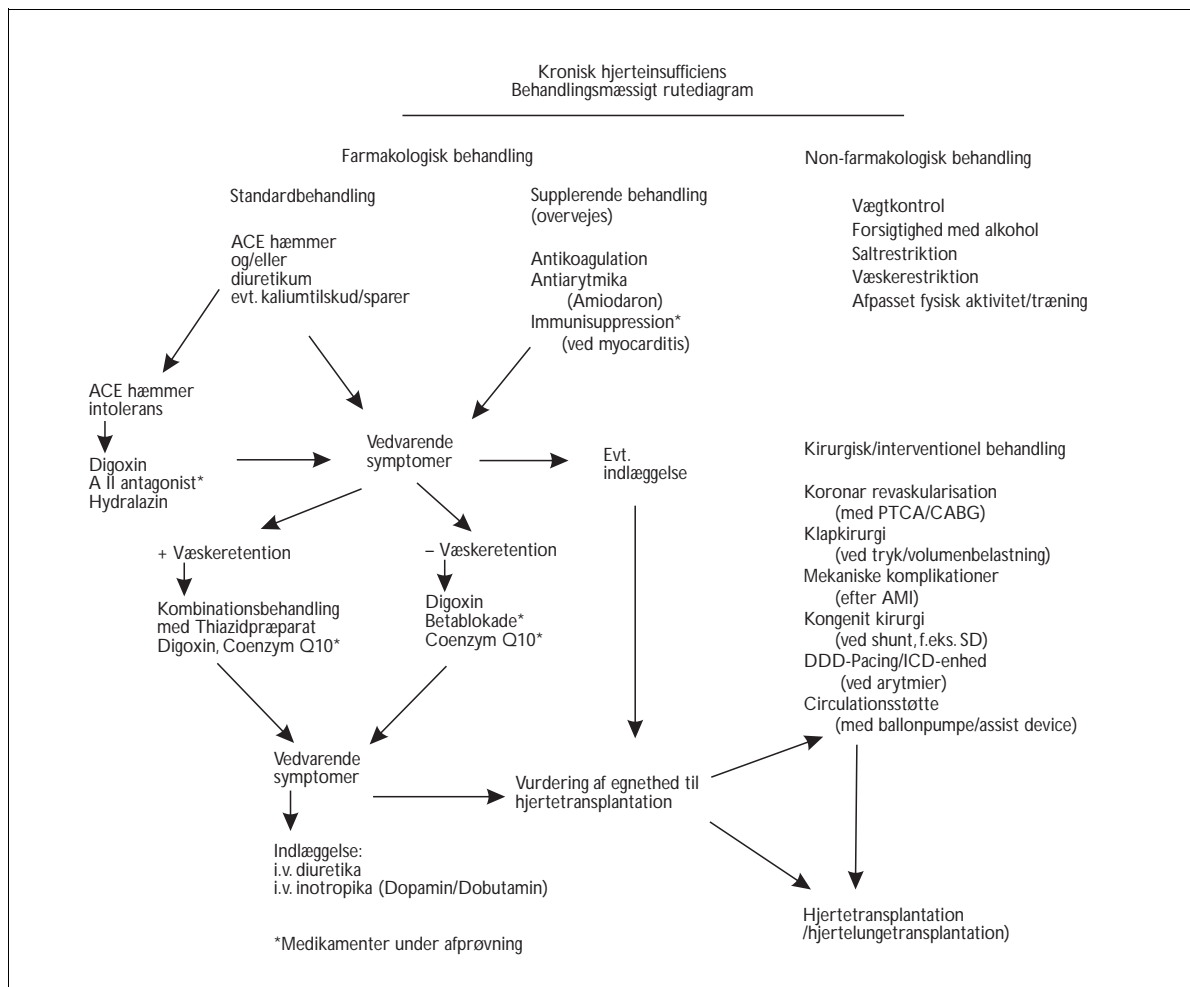


Fig. 8-2.