

kräver stora specialkunskaper. Traditionellt har specialisering av sjuksköterskor accepterats inom vissa utvalda sektorer av sjukvård, t ex barmorska inom förlossningsvården.

Behovet av specialiserat kunnande torde numera vara lika stort inom kardiologin med viktiga sjuksköterskeuppgifter inom intensivvård och rehabilitering. Det är orimligt att denna specialistutbildning till största delen sker internt på klinikerna. En specialistutbildning för hjärtsjuksköterskor bör komma till stånd vid vårdhögskolorna.

Ekonomiskt lönsamt

Det är en stor fördel om vissa sjuksköterskor kan åta sig ett ansvar för en patient under hela rehabiliteringsperioden. Det är också värdefullt om en sjuksköterska kan ta ett övergripande ansvar för en avgränsad sektor inom vården, t ex infarkt-rehabilitering. Det räcker inte med en sjuksköterskeinsats bestående av avgränsade tjänstgöringspass utan långsiktigt engagemang i patienter och vårdprogram.

Sjukvårdens resurser är starkt begränsade, men ett ordentligt rehabiliteringsprogram för patienter efter hjärtinfarkt och kranskärl-operation är angeläget och blir enligt våra erfarenheter ekonomiskt mycket lönsamt. Den nuvarande uppdelningen av samhällets utgifter för ett sjukdomsfall i en pott för vård och en pott för sjukförsäkringskostnader är mycket diskutabel.

Vår undersökning tyder på att psykosociala aspekter på rehabilitering är viktiga. Hippokrates framhöll betydelsen av naturen för läkning av sjukdom. En utflyttning av rehabilitering från akut-sjukhusmiljön till närbelägna furuskogar eller annan »läkande» natur får vara en avslutande vision.

Referenser

1. Wiklund I, Sanne H, Vedin A, Wilhelmsson C. Determinants of return to work one year after a first myocardial infarction. *Journal of Cardiac Rehabilitation* 1985; 5: 62-72.
2. Israelsson B, Alm C, Håkansson M. Social rehabilitering av kranskärlpatienter. *Läkartidningen* 1993; 90: 4100-2.
3. Stern MJ, Pascale L, McLoone JB. Psychosocial adaptation following an acute myocardial infarction. *Journal of Chronic Disease* 1976; 29: 513-6.
4. Hinohara S. Psychological aspects in rehabilitation of coronary heart disease. *Scand J Rehabil Med* 1970; 2: 53-9.
5. Wenger NK. Rehabilitation of the coronary patient: status 1986. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29: 181-204.
6. Smith RG, O'Rourke DF. Return to work after a first myocardial infarction. A test of multiple hypotheses. *JAMA* 1988; 259: 1673-7.
7. McGee HM, Graham T, Crowe B, Horgan JH. Return to work following coronary artery bypass surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *European Heart Journal* 1993; 14: 623-8.

BETABLOCKAD MOT HJÄRTSVIKT

Nya rapporter visar gynnsamma effekter

Långtidsbehandling med betablockerare vid hjärtsvikt är ett möjligt terapeutiskt alternativ. Det finns anledning att överväga denna behandling i alla stadier av hjärtsvikt. Karvedilol utgör ett tillägg i behandlingsarsenalen, och det återstår att se om karvedilols specifika egenskaper kommer att utveckla hjärtsviktbehandlingen utöver de gynnsamma effekter som andra betablockerare tycks kunna medföra. Dessa frågor kan endast besvaras i randomiserade jämförande studier.

Under den senaste tioårsperioden har stora framsteg nåtts när det gäller behandling av hjärtsvikt. Såväl symptom, sjukdomsprogress som överlevnad har kunnat påverkas genom att behandling med ACE-hämmare introducerats [1].

En skandinavisk undersökning, CONSENSUS I [2], har här kommit att inta en central plats vad gäller denna gynnsamma utveckling. Denna studie, som publicerades 1987, visade att behandling av svår hjärtsvikt med enalapril medförde att överlevnad och symptom förbättrades påtagligt. Flera andra studier har kunnat fastställa betydelsen av ACE-hämmare.

Trots dessa gynnsamma resultat fortsätter dödligheten att vara hög vid hjärtsvikt. En förklaring skulle kunna vara ACE-hämmarnas avsaknad av effekt på ventrikulära arytmier [3]. Beroende på patientmaterial kan den årliga mortaliteten variera mellan 10 och 50 procent. Ytterligare behandlingsmöjligheter behövs därför.

20 års erfarenhet av metoprolol vid IDCM

Betablockerare har sedan de introducerades på 1960-talet varit förknippade med en uppfattning att de kan försämra patienter med hjärtinfarkt. Trots denna uppfattning introducerades metoprolol vid idiopatiskt dilaterad kardiomyopati (IDCM) av oss under 1970-talet [4, 5].

Avsikten var att motverka den ökade adrenerga aktivitet som förelåg vid hjärtsvikt. Sambandet mellan förhöjd sympatikusaktivering och dålig prognos är väl dokumenterat [6, 7]. Kronisk sympatikusaktivering har, förutom negativa effekter på myokardfunktion, också ogynnsamma effekter på kärlkonstriktion och verkar proarytmiskt. Dessa effekter ger underlag för hypotesen att motverkan av kronisk sympatikusaktivering med betablockerare kan förbättra prognosen vid hjärtsvikt.

De gynnsamma effekter av betablockad som har observerats på myokardfunktion efter hjärtinfarkt [8] stöder denna uppfattning. Vi har under 20 års tid dokumenterat värdet av metoprolol vid IDCM [4, 5, 9-11]. Nyligen har också denna indikation godkänts för metoprolol i Finland och Nederländerna. Metoprolol har också givit signifikant gynnsamma effekter på symptomatologi, arbetsförmåga samt myokardfunktion vid ischemisk kardiomyopati [12].

Studier av karvedilols effekter

Karvedilol är en icke-selektiv betablockerare med kärldilatation, som förmedlas via alfa-1-receptorantagonism. Vidare talar djurexperimentella data för att karvedilol även har antioxiderande egenskaper samt antiproliferativa effekter. Nyligen presenterades preliminära data från fyra större randomiserade, placebo-kontrollerade studier utförda i USA på 194 patienter och en numera publicerad studie på 415 patienter genomförd i Australien-Nya Zeeland (ANZ).

Uppföljningstiden i dessa studier var 6-18 månader. De amerikanska studierna var tillsammans avsedda att möjliggöra en analys av överlevnadseffekter.

Författare

KARL SWEDBERG
docent, chefsöverläkare, medicinkliniken, Östra sjukhuset, Göteborg

FINN WAAGSTEIN
docent, överläkare, Wallenberg-laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

Var för sig var de upplagda för att studera effekter på symtom, arbetsförmåga och morbiditet i likhet med ANZ-studien. Majoriteten av dessa patienter behandlades dessutom med diuretika, ACE-hämmare och digoxin.

Signifikant riskreduktion

I de amerikanska studierna hade patienterna en medelålder av 58 år. De hade symtom motsvarande NYHA (New York Heart Association)-klass II–IV, och deras hjärtsvikt var av varierande etiologi [13–16]. Patienterna rekryterades till var och en av fyra studier beroende på hur lång gångsträcka de klarade vid ett sexminuters gångtest. Studierna hade ett gemensamt ingångsprotokoll, och en oberoende säkerhetskommitté övervakade dödligheten i karvedilol- och placebogruppen.

Minskad dödlighet

De fyra amerikanska studierna visade att dödligheten minskade från 31 döda av 398 patienter (7,8 procent) i placebogruppen till 22 av 696 patienter (3,2 procent) i karvedilolgruppen, en relativ riskreduktion på 65 procent, vilket var högeligen signifikant ($P < 0,001$) trots det relativt lågt antalet dödsfall (51 patienter) i studierna.

Effekten på mortaliteten var oberoende av etiologin till hjärtsvikten. Den minskade dödligheten tycktes vara dosrelaterad med en signifikant större effekt på patienter som fick en slutdos av karvedilol 25 mg \times 2 än på dem som erhöll lägre dos ($P < 0,001$).

Denna observerade minskning i dödlighet motsvarar vad som observerats i analyser från postinfarktstudier med metoprolol, där Stockholmsstudien visade att patienter med stora infarkter hade en mortalitetssänkning på 52 procent vid treårsuppföljning [17]. I Göteborgsstudien med metoprolol hade patienter med svikt under akuta infarktfasen en mortalitetssänkning efter sex månader på 50 procent [Herlitz J, pers medd].

Förbättrade inte arbetsförmågan

I de amerikanska studierna medförde karvedilol att färre patienter blev försämrade, och färre hospitaliseringar inträffade på grund av hjärtsvikt. Symtomen förbättrades också av karvedilol hos patienter med måttlig till svår svikt. Karvedilol ökade vänsterkammarens ejektionsfraktion med omkring 7 procentenheter, vilket är mer än vad som noterats med ACE-hämmare på liknande patientmaterial och i enlighet med resultat från studier med metoprolol och bucindolol.

I motsats till de amerikanska studierna förelåg lätt försämring av symtomen

i Australien–Nya Zeeland-studien. Denna studie hade dock endast sexmånadsuppföljning och omfattade endast patienter med ischemisk hjärtsjukdom, vilket möjligen kan förklara skillnaden. En annan studie av patienter med svårare svikt, i huvudsak patienter med dilaterad kardiomyopati, visade dock en signifikant klinisk förbättring i karvedilolgruppen efter 14 veckor; dessutom förbättrades den submaximala arbetsförmågan mätt som sexminuters gångtest [18].

I motsats till t ex metoprolol [11] förbättrade karvedilol inte den maximala arbetsförmågan. En förklaring till detta skulle kunna vara att beta-2-receptorerna inte uppregleras med karvedilol, men väl med metoprolol. De gynnsamma effekterna av betablockerare på hjärtfunktionen i vila kan motverkas av en sänkt maximal hjärtfrekvens under maximalt arbete för vissa betablockerare. Det är möjligt att mätning av submaximal arbetsförmåga, så som det kommer till uttryck i sexminutsgångtestet, ger en kliniskt mera relevant beskrivning av hur patienten upplever sin situation.

Ökad ejektionsfraktion

ANZ-studien rekryterade 415 patienter med en medelålder av 67 år, alla med ischemisk hjärtsjukdom och 90 procent i funktionsklass I–II [19, 20]. Denna studie visade en reduktion av hospitaliseringar men inga effekter på symtom eller försämrade svikt. Antalet dödsfall i ANZ-studien efter 18 månader var 26 i placebogruppen och 20 i karvedilolgruppen, en icke-signifikant riskreduktion på 23 procent. Liksom i andra studier med betablockerare förelåg en signifikant ökning av ejektionsfraktion.

Antioxiderande effekter

Karvedilol är således, förutom en oselektiv betablockerare med alfablockerande egenskaper, också förenad med andra effekter. I vilken utsträckning de antioxiderande och antiproliferativa effekterna, påvisade med höga doser i djurförsök, har betydelse vid de lägre doser som används vid hjärtsvikt är dock oklart.

Det är möjligt att de antioxiderande egenskaperna kan skydda hjärtmuskeln från ischemi. Fria fettsyror frisätts vid sympatikusaktivering vid exempelvis akut hjärtinfarkt. De skadliga effekter som fria fettsyror ger på ischemiskt myokard kan kanske motverkas av dessa antioxiderande egenskaper utöver vad som tidigare har visats med andra betablockerare. Antiproliferativa egenskaper kan också ha betydelse för att motverka hypertrofi och hyperplasi av glatt muskulatur i kärlvägg. En klinisk

studie med karvedilol efter perkutan transluminal koronarangioplastik i syfte att motverka restenos har dock inte konfirmerat denna effekt [21].

Fler studier krävs

Ytterligare studier behövs för att klarlägga de bakomliggande mekanismerna för den gynnsamma effekten av betablockerare vid svikt. Mycket basal forskning har utförts beträffande karvedilol, och en rad egenskaper har påvisats utöver rent receptorblockerande effekter. Huruvida dessa egenskaper helt saknas hos andra betablockerare och huruvida de för karvedilol speciella egenskaperna motsvaras av signifikanta kliniska effekter återstår att visa i jämförande studier med andra betablockerare vid hjärtsvikt, hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom.

För att utröna betydelsen av betablockaden i sig jämfört med dessa ytterligare egenskaper behövs jämförande studier mellan dessa droger. Effekterna av betablockad på äldre patienter över 75 år med hjärtsvikt, vilka utgör en stor behandlingsgrupp, har inte uppmärksamats i tidigare betablockadstudier. En viktig praktisk fråga som återstår att besvara är om det alltid är nödvändigt att kombinera betablockerare och ACE-hämmare för att få en tillfredsställande klinisk effekt.

I SAVE (survival and ventricular enlargement)-studien såg man framför allt effekt på mortalitet hos de patienter som fick ACE-hämmare (captopril) i kombination med betablockerare [22]. Våra tidiga resultat från 70-talet och tidiga 80-talet före ACE-hämmarnas era talar för att goda resultat kan uppnås med betablockerare enbart. Å andra sidan kanske den kraftiga aktiveringen av såväl sympatikus som angiotensin–reninsystemet vid medelsvår och svår svikt kräver kombinationsbehandling. Dessa frågeställningar bör besvaras i nya prospektiva studier.

Försiktig behandling med små doser

Det måste understrykas att behandling med betablockerare vid hjärtsvikt måste genomföras försiktigt och helst av läkare med erfarenhet av hjärtsvikt. Varken karvedilol eller metoprolol är ännu godkänt för behandling av hjärtsvikt, men bägge preparaten finns i Sverige godkända för behandling av hypertoni och metoprolol även för angina pectoris och postinfarktbehandling.

Till skillnad från behandling vid dessa godkända indikationer skall hjärtsviktbehandling initieras med små doser. För metoprolol rekommenderar vi startdoser i storleksordningen 5–12,5 mg, vilka skall titreras veckovis uppåt. Karvedilol har i de nämnda studierna

använts i doser om 3,125–6,25 mg × 2, vilket justerats uppåt i veckointervall.

Risker med biverkning av hypotension och försämrad svikt kan inträffa om för stora doser används för snabbt. Rätt titrerad är dock behandlingen förenad med en tolerabilitet jämförbar med behandling med ACE-hämmare. Därutöver gäller givetvis vanliga kontraindikationer för betablockerare.

Säkert terapeutiskt alternativ

Sammanfattningsvis finns nu klara tecken på att långtidsbehandling med betablockerare är en säker behandling av patienter med hjärtsvikt om den genomförs på rätt sätt. Betablockerare har hittills använts vid symtomatisk hjärtsvikt. Effekt på mortalitet har endast kunnat påvisas vid medelsvår till svår hjärtsvikt, sannolikt på grund av att hittills genomförda studier har saknat statistisk styrka för att visa effekt på lättare hjärtsvikt. Effekt på hjärtfunktion, symtom och morbiditet har emellertid också kunnat påvisas vid lättare svikt.

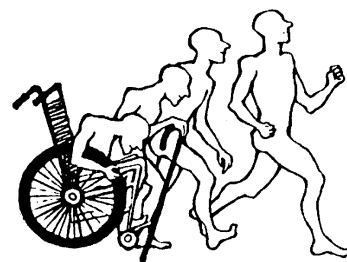
Det tycks föreligga skillnader mellan selektiva och icke-selektiva betablockerare vad gäller livskvalitet hos friska individer [23]. Huruvida detta har betydelse vid hjärtsvikt kan endast evalueras i jämförande studier mellan selektiva och icke-selektiva betablockerare. Frågan om betablockerare har förebyggande effekter vid nedsatt myokardfunktion hos patienter som saknar symtom på hjärtsvikt återstår också att besvara.

Referenser

1. Collaborative Group on ACE-inhibitor trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitor on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
3. Pratt CM, Gardner M, Pepine C, Kohn R, Young JB, Greenberg B et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1244-9.
4. Waagstein F, Hjalmarson Å, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022.
5. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 2: 1374-6.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Wexler JP, Budner N, Lense L et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
7. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L for the CONSENSUS Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive

heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.

8. Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 1993; 71 :39.
9. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-33.
10. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80: 551-63.
11. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler M, Silver M et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
12. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-50.
13. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Fowler MB, Gilbert EM et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1-395.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
15. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger R et al. Multicenter oral carvedilol heart failure assessment (MOCHA): a six-month dose-response evaluation in class II-IV patients. *Circulation* 1995; 92: 1-142.
16. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein J, Liang C, Goldschief DA, Freeman I et al. Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise tolerance in chronic heart failure: results of the PRECISE trial. *Circulation* 1995; 92: 1-143.
17. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-506.
18. Australia–New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-b-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
19. Sharpe N, MacMahon M on behalf of the Australia–New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of 12 months treatment with carvedilol on left ventricular function and exercise performance in patients with heart failure of ischemic etiology. *Circulation* 1995; 92: 1-394.



REHABILITERING

*Särtryck av en serie i
Läkartidningen 1993–94*

Rehabilitering betyder i vanligt språkbruk återanpassning till ett normalt liv. Ofta används dock begreppet i den snävare betydelsen återanpassning till yrkeslivet.

Det finns ingen skarp gräns mellan att behandla och rehabilitera. Allt kliniskt arbete syftar ytterst till att främja ett normalt och självständigt liv.

En rad olika aspekter på rehabilitering i vid bemärkelse redovisades i Läkartidningen under 1993–1994. De 27 artiklarna har nu samlats i ett 96-sidigt häfte med färgomslag. Det kan beställas med kuponen nedan.

Pris 85 kronor. Vid 11–50 ex 77 kronor, vid högre upplagor 73 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Rehabilitering

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19