

Markku Pentikäinen ja Heli Tolppanen

Beetasalpaajat sydämen diastolista vajaatoimintaa sairastavien hoidossa

Beetasalpaajat ovat tärkeä lääkeryhmä hoidettaessa rytmihäiriöitä, sydämen systolista vajaatoimintaa ja oireista sydänlihaskemiamia, ja niitä käytetään myös muun muassa kohonneen verenpaineen hoitoon ja migreenin estoon. Beetasalpaajilla hoidetaan usein potilaita, joilla on diastolinen vajaatoiminta (täyttö- vajaatoiminta, heart failure with preserved ejection fraction HFpEF), vaikka näyttö hyödyllisyydestä on hyvin niukka. Diastolisessa vajaatoiminnassa vasemman kammion täyttö on häiriintynyt, ja vastoin vanhaa totuutta hitaasta sykkeestä ei ole hyötyä vaan paremminkin haittaa. Lisäksi diastoliseen vajaatoimintaan liittyy usein vaimea sykkeen tiheneminen rasituksessa (kronotrooppinen inkompetenssi), mikä vaikeuttaa tilannetta. Kokeellisissa tutkimuksissa beetasalpaajan purkaminen ja sykkeen tihentäminen tahdistinta säätämällä on parantanut suorituskykyä diastolisessa vajaatoiminnassa. Koska beetasalpaajien hyöty sydäninfarktinkin jälkeen on osoittautunut vähäiseksi, tulee beetasalpaajien käyttöä diastolisessa vajaatoiminnassa arvioida kriittisesti.

Suurimmalla osalla sydämen diastolista vajaatoimintaa sairastavista potilaista on lääkelistallaan beetasalpaaja. Perusteenä voivat olla liitännäissairaudet, esimerkiksi eteis- ja kammiooperäiset rytmihäiriöt (etenkin eteisvärinä tai eteislepatus, lisälyöntisyys), kohonnut verenpaine, sepelvaltimotauti tai sairastettu sydäninfarkti. Tässä katsauksessa tarkastelemme kriittisesti beetasalpaajien hyötyjä ja haittoja sydämen diastolisessa vajaatoiminnassa.

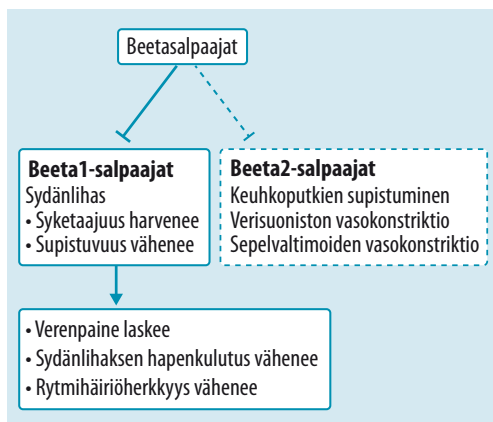
Beetasalpaajat lääkeaineryhmänä

Luonnollisten (adrenaliini, noradrenaliini ja dopamiini) ja synteettisten (muun muassa isoprenaliini, dobutamiini) katekoliamiinien vaikutukset välittyvät sydämeen ja verisuoniin solukalvoilla sijaitsevien adrenergisten alfa- ja beetareseptorien kautta. Verisuonien alfareseptorien aktivaatio aiheuttaa vasokonstriktiota. Sydänlihaksessa on valtaosin beeta1-reseptoreita, joiden aktivaatio lisää sydämen supistusvoimaa ja syketaajuutta. Beeta2-reseptoreita on etenkin perifeeristen verisuonien ja

keuhkoputkien seinämissä sekä vähäisemmässä määrin sydänlihaksessa ja sepelvaltimoiden seinämissä. Beeta2-reseptorien aktivaatio aiheuttaa verisuonten ja keuhkoputkien dilataatiota ([KUVA 1](#)). Sokkitilassa luontaiset katekoliamiinit ylläpitävät verenkiertoa edellä mainittujen vaikutusten avulla, ja sokkia voidaan hoitaa myös farmakologisesti katekoliamiineilla.

Sympaattisen hermoston aktivaatio lisää sydämen supistusvoimaa ja syketaajuutta, ja verisuonten supistuminen lisää vasemman kammion systolista ja diastolista kuormitusta. Sydämen hapentarve ja rytmihäiriöherkkyys lisääntyvät, ja pitkittyessään kompensatiomekanismi lisää sydämen työkuormaa ja pahentaa vajaatoimintaa. Jatkuvasti suurentuneet katekoliamiinipitoisuudet johtavat sydämen beeta1-adrenergisten reseptorien vähentymiseen ja toiminnan huonontumiseen ja myös sitä kautta vajaatoiminnan pahentumiseen (1).

Beetasalpaajat estävät katekoliamiinien vaikutuksia. Ennustevaikutus systolisen vajaatoiminnan (HFrEF) hoidossa on osoitettu



KUVA 1. Beetasalpaajien vaikutus sydämen vajaatoiminnassa.

bisoprololilla, metoprololilla ja karvedilolilla sekä nebivololilla, jota on Suomessa käytetty vähemmän. Bisoprololi ja metoprololi ovat vahvasti selektiivisiä beeta1-adrenergisille reseptoreille, karvediloli vaikuttaa myös beeta2-reseptoreihin ja alfareseptoreihin ja lisäksi on kuvattu sen antioksidatiivisia ja muita oheisvaikutuksia (2). Nebivololi estää selektiivisesti beeta1-reseptoreita ja aiheuttaa vasodilataatiota muun muassa aktivoimalla beeta2-reseptoreita (3).

Diastolisen vajaatoiminnan patofysiologia

Sydämen diastolisessa vajaatoiminnassa vasemman kammion supistuminen on säilynyt normaalina, mutta laajentuminen diastolen aikana on rajoittunut, mikä johtuu sydänlihaksen huonosta aktiivisesta relaksaatiosta tai huonosta passiivisesta myötäävyydestä. Diastolista vajaatoimintaa aiheuttavat muun muassa sydänlihaksen paksuuntuminen kohonneen verenpaineen tai infiltraation seurauksena, sydänlihaksen iskemia, vasemman kammion jäykistyminen fibrotisoitumisen vuoksi (kohonnut verenpaine, tulehdukset, sädehoito) ja erityistapauksessa sydänpussin jäykistyminen (konstriktio) muun muassa reumasairauksien tai tulehduksen (tärkeimpänä tuberkuloosi) vuoksi. Huonon relaksaation ja myötäävyyden vuoksi vasemman kammion täyttyessä kammionsisäinen paine nousee voimakkaasti

(**KUVA 2**), mikä rajoittaa kammion täyttymistä (pienentynyt iskutilavuus) ja aiheuttaa keuhkokongestion kohonneen täyttöpaineen seurauksena.

Pitkään jatkunut vasemman kammion korkea täyttöpaine johtaa vasemman eteisen laajentumiseen, joka puolestaan altistaa eteisvärinälle. Usein juuri eteisvärinän ilmaantuminen johtaa sydäntutkimuksiin, joissa paljastuu vasemman kammion diastolinen vajaatoiminta. Pitkään jatkuessaan vasemman puolen vajaatoiminta johtaa usein myös sydämen oikean puolen painetasen kohoamiseen, etenkin jos keuhkoverisuoniston reaktio on vasokonstriktio, joka aiheuttaa keuhkoverenkierron vastuksen suurenemisen (yhdistynyt pre- ja postkapillaarinen pulmonaalihypertensio). Kun idiopaattinen pulmonaalihypertensio on harvinainen sairaus, sydämen diastolinen vajaatoiminta on pulmonaalihypertension yleisin aiheuttaja ja tärkein erotusdiagnosi mutta vaativa todettava.

Beetasalpaajat diastolisen vajaatoiminnan yhteydessä

Satunnaistettujen ja havainnoivien tutkimusten perusteella beetasalpaajista on ennusteellista hyötyä sydämen vajaatoiminnassa, kun sydämen systolinen toiminta on selvästi tai vain hieman heikentynyt (4–6). Jos sydämen systolinen toiminta kuitenkin on normaalia, kuten diastolisessa vajaatoiminnassa, hyötyä niistä ei ole tai ne ovat jopa haitallisia (4,7–9). Vain yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa nebivololilääkityksestä havaittu hyöty sydämen vajaatoimintaa sairastavien valikoimattomien potilaiden hoidossa ei rajoittunut systolista vajaatoimintaa sairastaviin (10).

Osalla diastolista vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vaimea sykkeen tiheneminen rasituksessa eli kronotrooppinen inkompetenssi, jota beetasalpaajahoido saattaa vaikeuttaa entisestään. Tuoreessa kokeellisessa työssä tällaisten potilaiden suorituskykyä vertailtiin beetasalpaajahoidon aikana ja noin kahden viikon lääketauon jälkeen (11). Tutkimuksessa havaittiin, että maksimaalinen hapenottokyky spiroergometriassa parani beetasalpaajatauon

aikana 15 % (14,1 vs 12,3 ml/kg/min), ja tämä välittyi osaltaan sykkeen paremman tihenemisen myötä (127 vs 97/min). Potilaat raportoivat myös paremman elämänlaadun Minnesota Living with Heart Failure -elämänlaatukyselyssä.

Beetasalpaajat sydäninfarktin jälkeen

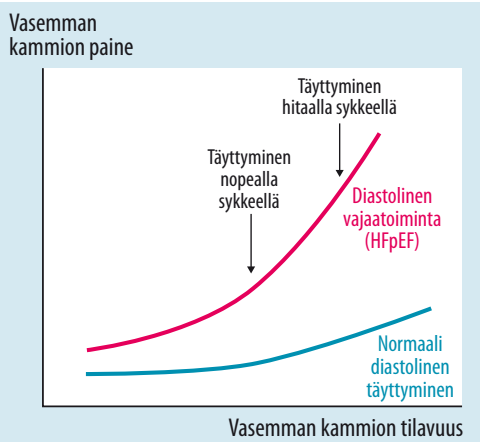
Vanhoissa tutkimuksissa beetasalpaajien on osoitettu vähentävän kuolleisuutta sydäninfarktin jälkeen (12–14). Näissä tutkimuksissa potilaiden revaskularisaatio ei kuitenkaan ollut nykyaikaista ja sydäninfarktin jälkeen potilaille jäi systolinen sydämen vajaatoiminta. Sen sijaan meta-analyysi beetasalpaajatutkimuksista osoitti, ettei vastaavaa hyötyä ole havaittu uudemmissa tutkimuksissa, joissa potilaita on hoidettu nykyaikaisella reperfuusiolla (15).

Uudessa satunnaistetussa REDUCE-AMI-rekisteritutkimuksessa sydäninfarktin sairastaneet potilaat, joiden ejektiofraktio oli normaali (yli 50 %), satunnaistettiin joko lumelääke- tai beetasalpaajahoitoon (metoprololi tai bisoprololi). Seurannassa ryhmät eivät eronneet sydäninfarktien tai kuolemien osalta (16). Lisäksi juuri julkaistussa satunnaistetussa AβYSS-tutkimuksessa beetasalpaajan tauottaminen kuusi kuukautta sydäninfarktin jälkeen ei vaikuttanut kuolleisuuteen, sydän- tai aivoinfarktien määrään tai elämänlaatuun, kun potilailla ei ollut kliinistä sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion ejektiofraktio oli vähintään 40 % (63 %:lla potilaista sairastettu ST-nousuinfarkti), joskin tauottaminen lisäsi hoitojaksoja rintakipuoireiston vuoksi (17).

Kokonaisuutena beetasalpaajalääkityksestä ei ole selvää ennustenayttöä sepelvaltimotaudin yhteydessä tai sydäninfarktin jälkeen, ellei vasempaan kammioon ole kehittynyt merkittävää vauriota.

Beetasalpaajat eteisvärinäpotilaiden hoidossa

Yleisyydestään huolimatta eteisvärinäpotilaat ovat olleet aliedustettuina beetasalpaajien tehoa selvittäneissä vajaatoimintatutkimuksissa



KUVA 2. Vasemman kammion täyttyminen diastolisessa vajaatoiminnassa. Jäykässä sydänlihaksessa tilavuuden lisääntyminen nostaa nopeasti kammion sisäistä painetta, mikä rajoittaa täyttymistä (pienentyneet iskutilavuus) ja aiheuttaa oireita (keuhkokongestio). Nopeammalla sykkeellä painetaso jää matalaksi (ja potilas oireettomaksi) ja syke kompensoi hieman pienemmän iskutilavuuden.

(sekä systolinen että diastolinen), ja näyttö beetasalpaajien hyödyistä on ristiriitaista (18,19). Suuressa yksittäisten potilaiden tietoja hyödyntävässä meta-analyysissä beetasalpaajien (karvediloli, bisoprololi, metoprololi ja nebivololi) käyttö eteisvärinässä olevien vajaatoimintapotilaiden hoidossa johti ejektiofraktion paranemiseen mutta ei parempaan ennusteeseen (4).

Kliinisessä työssä beetasalpaajia käytetään eteisvärinäpotilaiden rytmien- ja sykkeenhallinnassa hyvän turvallisuusprofiilinsa ansiosta. Optimaalinen syketaajuus eteisvärinässä, etenkin vajaatoimintapotilaiden kannalta, on kuitenkin edelleen epäselvä. Eteissupistuksen puuttuessa eteisvärinässä tarvitaan jonkin verran nopeampi syke kuin sinusrytmissä ylläpitämään sydämen minuuttitilavuutta. Toisin kuin sinusrytmin, eteisvärinän yhteydessä syketaajuuden harventamisesta ei ole selvää ennustehyötyä, kunhan syke ei ole liian nopea ja aiheuta takykardiomyopatiaa (20,21).

Satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat jaettiin löyhän sykkeenhallinnan ryhmään (tavoite alle 110/min, toteutunut leposykkeen keskiarvo 93/min tutkimuksen alussa ja 85/min lopussa) ja tiukan sykkeenhallinnan ryhmään (tavoite alle 80/min, toteutunut lepo-

Ydinasiat

- ▶ Sydämen diastolisessa vajaatoiminnassa vasemman kammion täyttyminen häiriintyy huonon relaksaation tai myötäävyyden vuoksi.
- ▶ Beetasalpaajista ei ole osoitettu olevan hyötyä sydämen diastolisen vajaatoiminnan hoidossa, ja hidas syke voi heikentää suorituskykyä.
- ▶ Eteisvärinässä diastolisen vajaatoiminnan yhteydessä ei tule pyrkiä normaaliin (alle 70/min) sykkeeseen.
- ▶ Diastolinen vajaatoiminta tulee huomioida tahdistinten ohjelmoinnissa.

sykkeen keskiarvo 76/min tutkimuksen alussa ja lopussa). Ryhmien ennusteet eivät eronneet, mutta tiukan sykkeenhallinnan ryhmässä oli enemmän bradykardiasta johtuvia häiritäpahtumia ja tahdistintarvetta (20,22). Voidaan ehkä ajatella, että sinusrytmissä tihentynyt syke kuvastaa lisääntyntä sympaattista aktiivatiota, jota beetasalpaajilla voidaan hillitä ja näin vaikuttaa vajaatoiminnan sairaudenkulkuun, kun taas eteisvärinässä syke on ensisijaisesti riippuvainen eteis-kammiosolmukkeen yksilöllisistä johtamisominaisuuksista eikä suoraan kuvasta sympaattista aktiivisuutta. Nykyinen eurooppalainen hoitosuositus sallii lyhemmän syketaavoitteen, jos sillä oireet pysyvät kurissa eikä kehity takykardiomyopatiaa (23).

Hyvän turvallisuusprofiilinsa takia beetasalpaajat ovat myös ensisijainen lääkeaineryhmä hoidettaessa diastolista vajaatoimintaa sairastavan potilaan oireista (eteis- tai kammiooperäistä) lisälyöntisyyttä.

Tahdistinsäädöt diastolisessa vajaatoiminnassa

Tiheämpi syketaajuus parantaa sydämen supistumiskykyä eli kontraktiiviteettia ja nopeuttaa relaksaatiomekanismeja parantamalla kalsiumin käsittelyä. Kun kokeellisissa eteistahdistustutkimuksissa tihennettiin eteistaajuutta arvoon 125/min asti, relaksaatio nopeutui ja

diastolista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vasemman kammion täyttöpaineet laskivat jopa normaaleihin lukemiin (24,25), mikä sopii vasemmanpuoleiseen siirtymään tilavuuspainekäyrällä (KUVA 2).

Toissa vuonna julkaistiin pienehkö yhden keskuksen etenevä tutkimus, jossa oireiset diastolista vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla oli tahdistin (52 % asennettu sairas sinus-oireyhtymän ja 36 % eteis-kammiokatkoksen vuoksi), satunnaistettiin tavanomaiseen tahdistustaajuuteen (levossa 60/min) tai nopeampaan henkilökohtaisesti optimoituun tahdistustaajuuteen (levossa keskimäärin 75/min) (26). Potilailla oli käytössään uudentyyppinen johtoratatahdistin, johon ei liittytotunnaiseen oikean kammion tahdistukseen liittyvää epäsymmetristä kammiodien supistumista ja sen tuomaa pumppaustehon heikkenemistä. Vuoden seurannan jälkeen nopeampaan tahdistustaajuuteen satunnaistetut potilaat raportoivat merkittävästi paremman elämänlaadun, heidän proBNP-arvonsa olivat pienemmät, tahdistimen mittaama fyysinen aktiivisuus oli suurempaa ja heillä esiintyi vähemmän eteisvärinää kuin tavanomaiseen tahdistustaajuuteen satunnaistetuilla potilailla. Naiset ja vaikeaa diastolista vajaatoimintaa sairastavat potilaat hyötyivät eniten nopeammasta syketaajuudesta.

Lopuksi

Beetasalpaajat ovat edelleen tarpeellisia lääkkeitä muun muassa rytmihäiriöiden ja sydämen systolisen vajaatoiminnan hoidossa. Lisäksi beetasalpaajat ovat tehokkaita vähentämään iskeemisiä oireita sepelvaltimotaudissa, jos revaskularisaatiomahdollisuuksia ei ole. Uusien tutkimusten valossa beetasalpaajien käytölle ei vaikuta olevan tarvetta sydämen diastolisen vajaatoiminnan hoidossa eikä myöskään sydäninfarktin jälkeen, jos vasempaan kammioon ei ole kehittynyt selvää vauriota tai arpea. Eteisvärinän yhteydessä beetasalpaajia usein tarvitaan takykardiomyopatian estämiseksi, mutta syke saa jäädä sinusrytmiä selvästi nopeammaksi. Riittävä syke pitää huomioida myös diastolista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tahdistinten ohjelmoinnissa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. von Lueder TG, Kotecha D, Atar D, ym. Neurohormonal blockade in heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:19–24.
2. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Masie BM, ym. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPENNICUS. *J Card Fail* 2003;9:354–63.
3. Wernhart S, Papatheanasiou M, Rassaf T, ym. The controversial role of beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacol Ther* 2023;243:108356.
4. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, ym. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26–35.
5. Meyer M, Du Fay Lavallaz J, Benson L, ym. Association between β -blockers and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: current insights from the SwedeHF registry. *J Card Fail* 2021;27:1165–74.
6. Park CS, Park JJ, Hwang IC, ym. Myocardial strain to identify benefit from beta-blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2022;9:1248–57.
7. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, ym. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916598.
8. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, ym. Beta-blocker use and heart failure outcomes in mildly reduced and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2023;11:893–900.
9. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, ym. Contemporary use and implications of beta-blockers in patients with HFmrEF or HFpEF: the DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 2024;12:631–44.
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, ym. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
11. Palau P, de la Espriella R, Seller J, ym. β -blocker withdrawal and functional capacity improvement in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2024;9:392–6.
12. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. Norwegian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1981;304:801–7.
13. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, ym. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823–7.
14. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–14.
15. Bangalore S, Makani H, Radford M, ym. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939–53.
16. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, ym. Beta-blockers after myocardial infarction and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372–81.
17. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, ym. Beta-blocker interruption or continuation after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2024;391:1277–86.
18. Kotecha D, Holmes J, Krum H, ym. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–43.
19. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, ym. β -blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002597.
20. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, ym. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–73.
21. Sartipy U, Savarese G, Dahlström U, ym. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:471–9.
22. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20–9.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ym. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4–131.
24. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, ym. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051–60.
25. Silverman DN, Rambod M, Lustgarten DL, ym. Heart rate-induced myocardial Ca²⁺ retention and left ventricular volume loss in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017215.
26. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, ym. Effect of personalized accelerated pacing on quality of life, physical activity, and atrial fibrillation in patients with pre-clinical and overt heart failure with preserved ejection fraction: the myPACE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:213–21.

MARKKU PENTIKÄINEN, LKT, dosentti, kardiologi, osastonylilääkäri

HUS Sydän- ja keuhkokeskus

HELI TOLPPANEN, LT, kardiologi, osastonlääkäri

HUS Sydän- ja keuhkokeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Markku Pentikäinen: Apuraha (Janssen), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Medafcon, Nordic Infucare, Novartis, Pfizer, Vifor Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), muut sidonnaisuudet (Orion)

Heli Tolppanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Vifor Pharma)