

Betablokker eller ACE-hemmer etter hjerteinfarkt hos diabetikere?

TEMA

KNUT GYSTAD

DET MEDISINSKE FAKULTET

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Stud.post 126
Medisinsk Teknisk Forskningssenter
7005 Trondheim

SVEN M. CARLSEN

Email: sven.carlsen@medisin.ntnu.no
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Totalmortaliteten etter hjerteinfarkt er om lag dobbelt så høy for diabetikere som for ikke-diabetikere. ACE-hemmere oppfattes av mange som førstevalg hos alle diabetikere, også som postinfarktbehandling.

Ved hjelp av søk i Medline har vi gjennomgått aktuell litteratur med henblikk på effekten på harde endepunkter ved postinfarktbehandling av diabetikere med betablokkere og ACE-hemmere. Kun studier med behandlingsvarighet på minimum seks uker ble vurdert.

Vi fant i alt åtte postinfarktstudier, hvorav fire med betablokkere og fire med ACE-hemmere, hvor det var gjort subgruppeanalyser av diabetikere.

Betablokkere uten egenstimulerende effekt reduserer trolig totalmortaliteten mer enn det ACE-hemmere gjør. Reduksjonen i totalmortalitet ved betablokkerbehandling var på 56 – 63 %, mens den ved ACE-hemmerbehandling var 12 – 35 %. ACE-hemmere synes å være uten effekt på mortaliteten hos diabetikere som allerede er behandlet med betablokkere.

Betablokkere bør foretrekkes som postinfarktbehandling av diabetikere. Rutinemessig kombinasjonsbehandling med betablokkere og ACE-hemmere er ikke indisert.

Diabetikere har om lag dobbelt så høy mortalitet som ikke-diabetikere ved akutt hjerteinfarkt. Dette gjelder både ved kort- og langtidsoppfølging (1 – 7) og skyldes i stor grad høyere reinfarktfrekvens hos diabetikere enn hos ikke-diabetikere (1, 3, 5, 6) – både fatale og ikke-fatale reinfarkter og tidlige (< 4 uker) og sene (inntil fem år) reinfarkter (6). Årsaken kan være at diabetikere gjennomgående har mer uttalte aterosklerotiske forandringer i koronarkarene, og spesielt distalt i karene. Muligheten for å kompensere for iskemi via kollateralsirkulasjon inn i de iskemiske områdene av myokard er dermed redusert (8, 9). Muligens er dette også årsaken til at diabetikere utvikler større myokardinfarkter enn ikke-diabetikere. Samtidig kan det forklare hvorfor diabetikere har en tendens til å utvikle mer alvorlig hjertesvikt etter infarkt (7, 10). Diabetikere er også mer utsatt for kaliumtap, noe som disponerer for ventrikkelflimmer ved akutt hjerteinfarkt (11, 12).

I denne artikkelen gjennomgår vi postinfarktbehandling med betablokkere og ACE-hemmere med tanke på effekt på harde endepunkter hos type 2-diabetikere. Spesielt ville vi vurdere effekten på totalmortaliteten.

Materiale og metoder

Aktuelle studier ble identifisert via søk på Medline (1980 – 99) og ved gjennomgang av referanselistene i de artiklene vi fant. Vi vurderte kun studier med behandlingsvarighet på minimum seks uker, idet akuttbehandling i sykehus og umiddelbart postinfarkt ligger utenfor rammen for denne artikkelen.

Resultater

I alt åtte randomiserte postinfarktstudier, hvorav fire med betablokkere (1 – 3, 10) og fire med ACE-hemmere (13 – 16), ble identifisert. I alle studiene dreier det seg om subgruppeanalyser av pasienter med diabetes. Primærendepunktene i studiene var hovedsakelig totalmortalitet og reinfarkt.

Betablokkere

Ikke i noen av de fire studiene med betablokkere forekom samtidig ACE-hemmerbehandling i intervensjons- eller kontrollgruppen (1 – 3, 10). I alle de tre studiene med betablokkere uten egenstimulerende effekt var mortaliteten hos diabetikere som var behandlet med betablokkere redusert (1, 2, 10), men kun i én av studiene var reduksjonen signifikant (10). Ikke i noen av disse studiene er det angitt hvor stor andel av diabetikerne som hadde type 2-diabetes, men vi antar at det gjelder minst 80 %. Dette tallet baserer seg på fordelingen av type 1- og type 2-diabetes i befolkningen generelt. I tillegg er det i to av studiene angitt hvor mange av diabetikerne som var behandlet med diett, perorale antidiabetika og insulin (2, 10). Vi antar at alle diett- og tablettbehandlede, samt noen av de insulinbehandlede pasientene, var type 2-diabetikere. I to av studiene finner vi da at minimum 84 – 88 % av pasientene var type 2-diabetikere (2, 10).

Metoprololstudien i Göteborg var en randomisert, prospektiv, dobbeltblind placebokontrollert undersøkelse og innbefattet 120 pasienter med diabetes (1). Pasientene i intervensjonsgruppen fikk metoprolol intravenøst innen 48 timer etter symptomstart, etterfulgt av 200 mg metoprolol daglig i tre måneder. Totalmortaliteten var 7,5 % i betablokkergruppen og 17,9 % i placebogruppen. I denne studien var mortalitetsreduksjonen større hos diabetikere enn hos ikke-diabetikere. Dette samsvarer med andre studier både med betablokkere og ACE-hemmere der pasienter med dårlig prognose, slik diabetikerne har, ser ut til å ha størst nytte av behandlingen (tab 1, tab 2). I Göteborg-metoprololstudien hadde diabetikerne høyere gjennomsnittlig hjertefrekvens enn ikkediabetikerne. Før randomisering hadde diabetikerne gjennomsnittlig 79,6 slag per minutt, mens ikke-diabetikerne hadde 72,4 slag per minutt (1). Det er vel kjent at diabetikere generelt har høyere hjertefrekvens i hvile og ved stillingsendringer (2, 17). Dette er sannsynligvis et uttrykk for autonom nevropati. Hos ikke-diabetikere er det i postinfarktstudier med betablokkere påvist en sterk korrelasjon mellom reduksjon i hjertefrekvens og mortalitetsreduksjon (18). En forklaring kan være at betablokkere reduserer iskemitendensen ved å redusere hjertefrekvensen og dermed oksygenbehovet i myokard (19). Da diabetikere har økt forekomst av takykardi, kan dette forklare hvorfor betablokkere synes spesielt gunstig hos disse. I tillegg viste studien at diabetikere ikke hadde mer bivirkninger av metoprolol enn ikke-diabetikere (1).

Tabell 1

Subgruppeanalyse av diabetikere i postinfarktstudier med betablokkere

Studie	Design	Diabetikere Antall (%)	Behandling	Behandlingsengde (md.)	Totalmor- talitet (%)	Mortalitets- endring (%)	Mortalitetsendring Diabetikere versus ikke diabetikere (%)	Kommen tarer
Malmberg, 1989 (1)	Randomisert Prospektiv Dobbelblind	120 (9)	Metoprolol 15 mg intravenøst innen 48 t, deretter metoprolol 200 mg/d	3	β - blokker 7,5 Placebo 17,9 P = 0,16	- 58	- 58 versus	
Gundersen, 1983 (10)	Randomisert Prospektiv Dobbelblind	99 (5)	Timolol 20 mg/d. Inklusjon 6 – 27 dager etter symptomstart	12 – 33	β - blokker 11,3 Placebo 30,5 p< 0,05	- 63	- 63 versus - 33	
Australian Swedish, 1984 (3)	Randomisert Prospektiv Dobbelblind	34 (6)	Pindolol 7,5 – 20 mg/d. Inklusjon 1 – 21 dager etter symptomstart	24	β - blokker 42,9 Placebo 22,9 P = ikke oppgitt	+87	+87 versus - 8	Egenstimulerende effekt. Eneste med økt mortalitet
Kjekshus, 1989 (2)	Ikke- randomisert Retrospektiv	340 (17)	Propranolol 80 %, 20 % "andre" β - blokkere	12	β - blokker 10,2 ¹ Placebo 23,4 ¹ P = ikke oppgitt	- 56	- 56 versus - 49	
• ¹ Totalmortalitet av hjertesykdom								

Tabell 2

Subgruppeanalyser av diabetikere i randomiserte, prospektive, dobbeltblinde postinfarktstudier med ACE-hemmere

Studie	Diabetikere Antall (%)	Behandling	Behandlings lengde (md.)	Totalmortalitet (%)	Mortalitetsendring (%)	Mortalitetsendring Diabetikere versus ikke-diabetikere (%)	Kommentarer
--------	---------------------------	------------	--------------------------------	------------------------	---------------------------	---	-------------

TRACE, 1996 (13)	101 (6)	Trandolapril 1 mg/d i 2 dager, etterfulgt av 2 mg/d i 4 uker og deretter 4 mg/d. Inklusjon 3 – 17 dager etter symptomstart	24 – 48	Ikke oppgitt	– 35	– 35 versus – 20	
SAVE, 1994 (14)	492 (22)	Kaptopril 50 mg/d. Inklusjon 3 – 16 dager etter symptomstart	42	ACE 29,2 Placebo 32,8 P = ikke oppgitt	– 12	– 12 versus – 20	Størst effekt hos ikke- diabetikere
CONSENSUS II, 1992 (16)	685 (11)	Enalapril 1 mg intravenøst, deretter 2,5 – 20 mg/d. Inklusjon innen 24 t etter symptomstart	0,3 – 6	ACE 13,5 Placebo 16,7 P = ikke oppgitt	– 19	– 19 versus – 8 ¹	Ingen tilleggseffekt av ACE- hemmer ved betablokkerbehandling
SMILE, 1995 (15)	319 (21)	Zofenopril 7,5 – 60 mg/d. Inklusjon innen 24 t etter symptomstart	1,5	ACE 7,2 ² Placebo 16,5 ² P = ikke signifikant	– 56	– 56 versus – 21	Ingen tilleggseffekt av ACE- hemmer ved betablokkerbehandling
¹ Totalpopulasjon ² Totalmortalitet og alvorlig hjertesvikt som samlet endepunkt							

The Norwegian timolol multicenter study var en randomisert, prospektiv, dobbeltblind placebokontrollert undersøkelse (10). I subgruppen på 99 diabetikere hadde minst 88 % type 2-diabetes. Intervensjonsgruppen fikk 10 mg timolol to ganger daglig, og behandlingen startet fra seks til 27 dager etter symptomdebut. Totalmortaliteten etter 12 – 33 måneders behandling var 11,3 % i betablokkergruppen og 30,5 % i placebogruppen. For ikke-fatale reinfarkter var tallene henholdsvis 3,8 % og 21,7 %. På tross av at kun 99 diabetikere deltok i denne studien, fant man signifikant effekt av betablokkerbehandling. Et særtrekk ved studien var at pasientene var relativt gamle sammenliknet med pasienter i andre studier, omkring halvparten var mellom 65 og 75 år. I tillegg hadde svært mange av diabetikerne sykehistorie forenlig med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt (_ 80 %) og angina pectoris (_ 70 %). Oppfølgingstiden var også den lengste (12 – 33 måneder) av alle betablokkerstudiene. Denne studien indikerer, på tross av at utvalget er lite, noe om betablokkernes langtidseffekt etter hjerteinfarkt og at de med fordel kan brukes også hos eldre pasienter. Et tankevekkende funn var at mortaliteten i timololgruppen var den samme for diabetikere som for ikke-diabetikere. Etterlevelsen var god i denne studien, hvor 85 % av diabetikerne i timololgruppen tok mer enn 90 % av medikasjonen.

The effect of pindolol on the two years mortality after complicated myocardial infarction (3) var en randomisert, prospektiv, dobbeltblind, placebokontrollert studie som inkluderte kun 34 diabetikere. Intervensjonsgruppen fikk 7,5 – 20 mg pindolol daglig, og behandlingen startet 1 – 21 dager etter symptomdebut. Totalmortaliteten i betablokkergruppen var 43 %, mens den var 23 % i placebogruppen. Dette er den eneste studien der man benyttet en betablokker med egenstimulerende effekt. Vi antar at den ugunstige effekten av betablokkeren skyldes manglende reduksjon i oksygenbehovet i myokard når hjerterefrekvensen ikke reduseres. Den egenstimulerende virkningen kan ha vært spesielt uheldig, idet studien bare inkluderte diabetikere med infarkt komplisert med hjertesvikt, forstørret hjerte eller arytmier. Totalmortalitet for betablokkergruppen i hele studiepopulasjonen var 17 %, mens den var 18 % i placebogruppen. Sammenlikner man tallene, ser man at betablokkere med egenstimulerende effekt gir mye høyere totalmortalitet for diabetikere enn for hele studiepopulasjonen. I tillegg var etterlevelsen lavere i denne studien enn i timololstudien (10), da kun 54 % tok mer enn 90 % av medikasjonen.

I subgruppeanalysen Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction fikk 80 % av pasientene propranolol og 20 % andre betablokkere (2). Studien var ikke-randomisert og retrospektiv. Minst 84 % av de 340 diabetikerne hadde type 2-diabetes. Etter 12 måneders behandling var totalmortaliteten 10 % i betablokkergruppen og 23 % i placebogruppen. Forekomsten av fatale og ikke-fatale reinfarkter er ikke oppgitt. I denne studien var postinfarktmortaliteten for hele studiepopulasjonen økt med 70 % (17 % versus 10 %, $p < 0,001$) hos diabetikere i forhold til hos ikke-diabetikere. Samtidig er det større mortalitetsreduksjon hos diabetikere enn hos ikke-diabetikere ved betablokkerbehandling. Denne studien kan på grunn av sin retrospektive, ikke-randomiserte design vanskelig tillegges særlig vekt, men den støtter opp under funnene i de to andre studiene med betablokkere uten egenstimulerende effekt (1, 10).

ACE-hemmere

Alle de fire postinfarktstudiene med ACE-hemmere inkluderte et visst antall diabetikere og ikke-diabetikere som brukte betablokkere. I tre av studiene (13, 14, 16) er andelen som brukte betablokkere ved studiestart oppgitt, men det er uklart hvor mange som benyttet betablokkere gjennom hele perioden. I den siste studien brukte 20 % av pasientene betablokkere ved studiestart, og 11 % fortsatte denne behandling gjennom hele perioden (15). Ingen av studiene, som alle var randomiserte, prospektive, dobbeltblinde placebokontrollerte undersøkelser, viste signifikant reduksjon i mortalitet for diabetikere behandlet med ACE-hemmer etter hjerteinfarkt.

CONSENSUS II-studien inkluderte i alt 685 diabetikere. Det er den største ACE-hemmerstudien og også den største postinfarktstudien generelt med hensyn til antall diabetikere (16). Intervensjonsgruppen fikk 2,5 – 20 mg enalapril daglig. Studien ble stoppet før tiden grunnet økt mortalitet blant eldre pasienter med tidlige hypotensive reaksjoner. Dette medførte at

observasjonstiden for randomiserte pasienter varierte fra 18 dager til seks måneder. Totalmortaliteten for diabetikere var 14 % i behandlingsgruppen og 17 % i placebogruppen. Av alle inkluderte pasienter benyttet hele 67 % i placebogruppen og 66 % i behandlingsgruppen betablokkere før inklusjon. Brukere og ikke-brukere av betablokkere ble her randomisert separat. Betablokkerbruken i den diabetiske subgruppen er ikke oppgitt. Et tankevekkende resultat fra totalpopulasjonen er at effekten av ACE-hemmer reduseres eller opphører helt dersom pasientene behandles med betablokkere før og under enalaprilbehandling. Mortaliteten for hele behandlingsgruppen var 10 %, mens den var 8 % for de betablokkerbehandlede i placebogruppen og 9 % for de betablokkerbehandlede i enalaprilgruppen. Trolig var disse forskjellene ikke signifikante. Også i SAVE-studien er mortaliteten lavere for dem som kun får betablokkere i forhold til dem som bare får ACE-hemmere (14). Hvordan forholdene var for diabetikerne, er ikke oppgitt. Men sett i lys av at diabetikere generelt ser ut til å ha bedre effekt av betablokkerbehandling enn ikke diabetikere, er det ikke urimelig å anta at effekten av betablokkerbehandling er likedan i de diabetiske subgruppene i ACE-hemmerstudiene (1, 2, 10).

SAVE-studien inkluderte 492 diabetikere (14). Intervensjonsgruppen ble behandlet med 50 mg kaptopril daglig i 24 måneder. Totalmortaliteten for diabetikerne i behandlingsgruppen var 29 %, i placebogruppen 33 %. For hele populasjonen var totalmortaliteten for dem som verken fikk betablokkere eller kaptopril 28 %. Mortaliteten for dem som fikk kaptopril, men ikke betablokkere, var 24 %, mens mortaliteten for dem som kun fikk betablokkere var 19 % (signifikansverdier ikke oppgitt). Dette er forenlig med funnene i CONSENSUS II, der mortaliteten også var lavere ved monoterapi med betablokkere enn med ACE-hemmer (16). Til forskjell fra CONSENSUS II fant man i SAVE-studien best effekt ved kombinert betablokker- og kaptoprilbehandling. Da var mortaliteten 13 %. Tall for diabetikerne er ikke oppgitt. I SAVE-studien, i motsetning til de tre andre ACE-hemmerstudiene, var mortalitetsreduksjonen ved ACE-hemmerbehandling større for ikke-diabetikere enn for diabetikere. For ikke-diabetikere var reduksjonen 20 % (fra 22 % til 18 %), mens den for diabetikere var 12 % (fra 33 % til 29 %).

SMILE-studien inkluderte 319 diabetikere (15). Intervensjonsgruppen ble behandlet med 7,5 – 60 mg zofenopril (ikke registrert i Norge) daglig i seks uker. Død og alvorlig hjertesvikt var samlet endepunkt. Dette inntraff hos 7 % av diabetikerne i behandlingsgruppen og 17 % i placebogruppen i løpet av studien. Ved start ble betablokkere brukt av 21 % i placebogruppen og av 18 % i behandlingsgruppen, mens henholdsvis 13 % og 10 % fikk betablokkere gjennom hele oppfølgingsperioden på 12 måneder. Blant dem som ble behandlet med betablokkere, men ikke ACE-hemmer, var dødeligheten 8 %, mens den for dem som ble behandlet med både betablokkere og ACE-hemmer var 7 % (ikke signifikant forskjell). For dem som kun ble behandlet med ACE-hemmer, var dødeligheten 7 %. Denne studien er ikke i tråd med funnene i SAVE og CONSENSUS II, der mortalitetsreduksjonen for dem som får betablokkere er større enn for dem som får ACE-hemmere (14, 16). SMILE-studien (15) viser kun små forskjeller, har kort behandlingstid og vesentlig færre diabetikere enn SAVE og CONSENSUS II.

TRACE-studien inkluderte 101 diabetikere (13). Behandlingsgruppen fikk 1 mg trandolapril (ikke registrert i Norge) daglig i 24 – 48 måneder. Mortalitetsreduksjonen hos ACE-hemmerbehandlede diabetikere var om lag 35 % i forhold til placebogruppen, men det er uklart om dette var signifikant. I hele studiepopulasjonen benyttet 16 % av alle pasientene betablokkere ved studiestart. Omlag halvparten av deltakerne sluttet med studiemedikasjonen før perioden var omme.

Diskusjon

Både ACE-hemmere og betablokkere ser ut til å redusere totalmortaliteten hos type 2-diabetikere etter hjerteinfarkt. Man bør imidlertid merke seg at man ikke i noen av ACE-hemmerstudiene finner signifikant mortalitetsreduksjon av ACE-hemmere versus placebo hos diabetikere, og i bare én av betablokkerstudiene er mortalitetsreduksjonen signifikant. Ingen av studiene er prospektive studier av type 2-diabetikere, men subgruppeanalyser av diabetikere i store prospektive studier hvor det ikke er skilt mellom type 1-diabetikere og type 2-diabetikere. Det er få signifikante funn for diabetikerne i studiene. Men de fleste studiene peker i samme retning, og bør, i mangel av hardere data, veilede vårt valg av postinfarktbehandling hos diabetikere. Det er et poeng at det generelt ikke er skilt mellom diabetikere med og diabetikere uten hypertensjon. Likeledes er det stor forskjell i mortaliteten i kontrollgruppene i de forskjellige studiene. Mortaliteten i kontrollgruppene blant betablokker- og ACE-hemmerstudiene varierer imidlertid innenfor samme område, slik at vi antar at dette ikke vesentlig påvirker våre konklusjoner.

ACE-hemmere oppfattes av mange som førstevalg hos alle diabetikere, også som postinfarktbehandling. Dette har trolig sin bakgrunn i markedsføring og teoretiske betraktninger. De forverrer ikke blodsukkerkontrollen hos diabetikere og påvirker ikke lipidnivået negativt (20, 21). I tillegg bedrer de endotelial dysfunksjon (22). ACE-hemmere reduserer også forekomsten av mikrovaskulære komplikasjoner i retina og nyrene hos diabetikere (23 – 25). Men det synes også betablokkere å gjøre, i samme grad som ACE-hemmere (26). Betablokkere kan derimot maskere symptomer på hypoglykemi ved å dempe sympatikusaktiviteten. I tillegg kan de hemme insulinutskillingen og dermed forverre den metabolske kontrollen hos diabetikere. Sistnevnte skyldes redusert sekresjon av insulin via hemming av beta₂-reseptorer i pancreas, noe som er mest uttalt for ikke-selektive betablokkere (10). Det er kjent at behandling med betablokkere øker risikoen for å utvikle diabetes (10).

Vi har funnet at det er en klar tendens til at betablokkere reduserer total mortalitet og reinfarkt mer enn det ACE-hemmere gjør. Mortalitetsreduksjonen i de tre studiene med betablokkere uten egenstimulerende effekt var på 56 – 63 %, mens den i ACE-hemmerstudiene var 12 – 35 %. SMILE-studien hadde riktignok 56 % mortalitetsreduksjon, men den korte behandlings- og oppfølgingstiden på kun seks uker gjør at vi velger ikke å vektlegge den når det gjelder vurderingen av hva man kan oppnå med postinfarktbehandling av diabetikere utenfor sykehus. For hele studiepopulasjonen i SMILE og CONSENSUS II gir ACE-hemmere heller ingen tilleggseffekt hos dem som allerede er behandlet med betablokkere (15, 16). Det kan tenkes flere årsaker til at ACE-hemmere synes å være mindre effektive enn betablokkere. Betablokkerstudiene ble gjennomført i 1980-årene, før moderne lipidsenkende medikamenter var tatt i bruk og da acetylsalisylsyrebruken var lavere enn i dag. ACE-hemmerstudiene pågikk i 1990-årene, den perioden da acetylsalisylsyre og spesielt lipidsenkende medikamenter for alvor ble tatt i bruk. Man kunne anta at dette forklarer noe av den lavere mortalitetsreduksjonen i ACE-hemmerstudiene. Men det er vanskelig å finne støtte for en slik forklaring, da mortaliteten var den samme i placebogruppene i betablokkerstudiene og ACE-hemmerstudiene, selv når man ser mortaliteten i lys av studievarigheten. Man ville forventet generelt lavere mortalitet i placebogruppene i ACE-hemmerstudiene dersom økende bruk av acetylsalisylsyre og lipidsenkende medikamenter samt generelt bedret infarktbehandling skulle forklare den lavere mortalitetsreduksjonen i ACE-hemmerstudiene.

I to av studiene med betablokkere (1, 2) har man undersøkt sammenhengen mellom hjerterefrekvens og prognose etter infarkt. Der fant man en sterk korrelasjon mellom reduksjon i hjerterefrekvens og mortalitetsreduksjon (1, 2). Diabetikerne hadde gjennomgående høyere hjerterefrekvens og bedre effekt av betablokkerbehandling enn ikke-diabetikerne. Dette var tilfellet i to av betablokkerstudiene der man benyttet betablokkere uten egenstimulerende effekt. I studien der man benyttet betablokkere med

egenstimulerende effekt, økte faktisk dødeligheten for diabetikerne i behandlingsgruppen (3). Det synes også som om de betablokkere som reduserer hjertefrekvensen mest, gir størst mortalitetsreduksjon hos diabetikere. Dette kan bety at frekvensreduksjonen er sentral når det gjelder betablokkernes effekt på mortalitet og morbiditet. Betablokkere med egenstimulerende effekt bør derfor ikke brukes av diabetikere.

Diabetikere har oftere hypokalemi enn ikke-diabetikere, noe som disponerer for ventrikkelflimmer ved akutt hjertinfarkt. Noe av den høye mortalitetsreduksjonen hos diabetikere etter hjerteinfarkt kan skyldes at betablokkere beskytter mot ventrikkelflimmer.

Mange har av frykt for å kamuflere hypoglykemi og hemming av katekolaminindusert hepatisk glukoseproduksjon ved hypoglykemi unngått betablokkerbehandling hos diabetikere. De færreste type 2-diabetikere behandles imidlertid med insulin. Blant perorale antidiabetika er det kun sulfonylurea og repaglinid som medfører fare for hypoglykemi, mens behandling med metformin og/eller akarbose ikke medfører fare for dette. Ved insulinbehandling av type 2-diabetikere er også forekomsten av hypoglykemi vesentlig lavere enn hos type 1-diabetikere, og behandling med selektive betablokkere øker ikke hypoglykemitendensen hos diabetikere. Man bør merke seg at i metoprololstudien i Göteborg tolererte diabetikere betablokkere like bra som ikke-diabetikere (1). Dette er viktig, da høy etterlevelse synes å bedre overlevelsen ved betablokkerbehandling. I timololstudien, hvor mer enn 85 % av diabetikerne brukte over 90 % av medikasjonen, fant man den største mortalitetsreduksjonen, hele 63 % (10). Eldre diabetikere får ofte ikke betablokkerbehandling. Det bør derfor fremheves at timololstudien, der omkring halvparten av pasientene var mellom 65 og 75 år, hadde den største mortalitetsreduksjonen (10).

Det synes klart at de negative metabolske effektene av betablokkere på lipidprofil og blodsukkerkontroll er uten betydning når det gjelder effekten på morbiditet og mortalitet. Tilsvarende synes det som ACE-hemmerens positive effekt på insulinresistens, blodsukkerkontroll, lipidnivå, endotelial dysfunksjon og mikrovaskulære komplikasjoner i retina og nyrer, ikke medfører samme mortalitetsreduksjon som betablokkere. Dette illustrerer det meget viktige, og ofte oversette poeng, at medikamenters effekt på risikofaktorer ikke nødvendigvis predikerer deres effekt på morbiditet og mortalitet. Dette bekreftes også av UKPDS-studien, hvor antihypertensiv behandling med atenolol og med kapoten hos hypertensive type 2-diabetikere har likeverdig effekt på harde endepunkter (26). Den studien bekrefter, slik vi også har funnet ved postinfarktbehandling, at betablokkernes positive effekt hos diabetikere mer enn oppveier deres mulige negative effekter på kardiovaskulære risikofaktorer.

I alle ACE-hemmerstudiene inngikk det betablokkerbehandlede pasienter. Andelen betablokkerbehandlede før randomisering varierte fra 16 % til hele 66 %. Det er rimelig å anta at en betydelig andel av disse pasientene også fortsatte med betablokkerbehandlingen etter randomisering. To av de største studiene med ACE-hemmer (14, 16) viste en høyere overlevelse for dem som bare ble behandlet med betablokkere enn for dem som kun fikk ACE-hemmere. Dette gjaldt for hele studiepopulasjonen. Data for de diabetiske subgruppene er ikke oppgitt. Men diabetikere profiterer generelt mer på betablokkerbehandling enn ikke-diabetikerne (tab 1). Mortalitetsreduksjonen var fra 56 % til 63 % for diabetikerne, mens den for ikke-diabetikerne var fra 29 % til 49 %. Man kan derfor mistenke at ACE-hemmere ville kommet enda dårligere ut sammenliknet med betablokkere om data hadde foreligget for diabetikerne i disse to ACE-hemmerstudiene. Det må også nevnes at SAVE-studien, som den eneste, viste at ikke-diabetikere hadde mer gunstig effekt av ACE-hemmerbehandlingen enn diabetikere (14).

Type 2-diabetikere utgjør over 80 % av diabetikerne i de to studiene der vi har hatt mulighet for å vurdere fordelingen av sykdomstype (2, 10). På denne bakgrunn og ut fra fordelingen av diabetikere i befolkningen generelt, antar vi at type 2-diabetikere utgjør over 80 % av diabetikerne i alle de postinfarktstudiene vi har gjennomgått. Vår konklusjon vil derfor i det vesentlige gjelde for type 2-diabetikere. Hvorvidt den vil gjelde også for type 1-diabetikere, er uklart.

Konklusjon

Postinfarktbehandling av diabetikere med betablokkere uten egenstimulerende effekt synes å gi en betydelig mortalitetsreduksjon ved langtidsbehandling. Muligens dreier det seg om en halvering av totalmortaliteten. Betablokkere tolereres like bra hos diabetikere som hos ikke-diabetikere, og eldre synes å ha størst mortalitetsreduksjon. ACE-hemmere reduserer trolig også mortaliteten, men effekten synes liten sammenliknet med betablokkerbehandling. Behandling med ACE-hemmere gir trolig ingen tilleggs effekt hos diabetikere som allerede er behandlet med betablokkere. Betablokkere bør derfor være førstevalg ved postinfarktbehandling av diabetikere.

Kombinasjonsbehandling med betablokkere og ACE-hemmere synes ikke indisert som generell postinfarktbehandling. Behandling med ACE-hemmere er bare indisert hos diabetikerne som ikke tolererer betablokkere, når betablokkerbehandling er absolutt kontraindisert, eller når kombinasjonsbehandling er indisert på spesielle indikasjoner.

LITTERATUR

1. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. Eur Heart J 1989; 10: 423 – 8.
2. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11: 43 – 50.
3. Australian and Swedish Pindolol Study Group. The effect of pindolol on the two years mortality after complicated myocardial infarction. Eur Heart J 1983; 4: 367 – 75.
4. Rytter L, Froelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1985; 8: 230 – 4.
5. Ulvenstam G, Åberg A, Bergstrand R, Johansson S, Pennert K, Vedin A et al. Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. Diabetes 1985; 34: 787 – 92.
6. Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 1988; 9: 259 – 64.
7. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 54: 718 – 21.
8. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis: an overview. Diabetes 1981; 30 (suppl 2): 1 – 7.

9. Rudermann NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 373 – 412.
10. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in diabetic patients surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 1983; 6: 285 – 90.
11. Grunfeld C, Chapell DA. Hypokalemia and diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75: 553 – 4.
12. Nordrehaug JE, Von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 50: 525 – 9.
13. Torp-Pedersen C, Kober J, Carlsen J. Angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation study (TRACE). *Am Heart J* 1996; 132: 235 – 42.
14. Moya LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Europ Heart J* 1994; 15: 2 – 8.
15. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 322: 80 – 5.
16. 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 CONSENSUS II. *N Engl J Med* 1996; 327: 678 – 84.
17. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vivik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208 – 14.
18. Kjekshus JK. Comments – betablockers: heart rate reduction a mechanism of benefit. *Eur Heart J* 1985; 6 (suppl A): 29 – 30.
19. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F – 9F.
20. Lacourcière Y. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. *Hypertension* 1993; 21: 786 – 94.
21. HDS III. Prospective study of therapy of hypertension in type II diabetic patients: Efficacy of ACE inhibition and betablockade. *Diabetic Med* 1994; 11: 773 – 82.
22. Sawicki PT. Do ACE inhibitors offer specific benefits in the antihypertensive treatment of diabetic patients? *Diabetologia* 1998; 41: 598 – 602.
23. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988; 297: 1092 – 5.
24. EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787 – 92.
25. Hjelm M, Mathiesen E. Efficacy of captopril in postponing nephropathy. *BMJ* 1991; 303: 469.
26. UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 713 – 20.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. juli 2026.