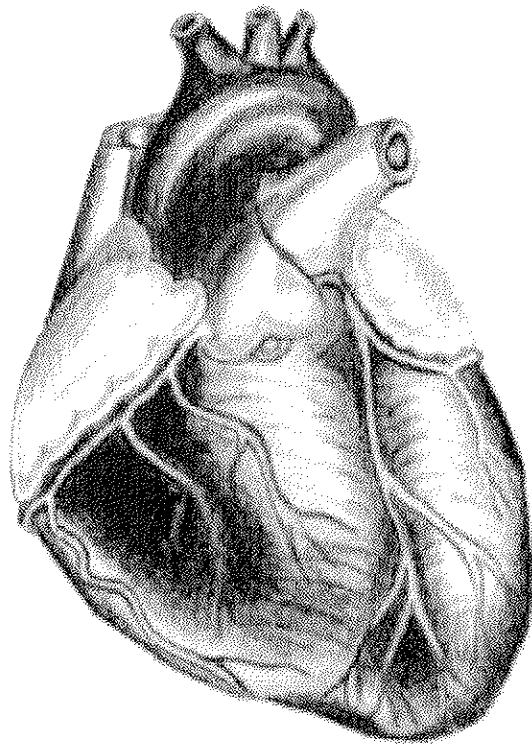


BEHANDLING AV  
**HJERTESVIKT**  
GJENNOM TIDENE



5.årsoppgave i stadium IV - Medisinstudiet ved Univeristetet i Tromsø  
Utrbeidet Tromsø august-2002 av

**Bjørn Waagsbø kull-97**

Veileder: Pål Tande

# 1. FORORD

Det er et faktum at kronisk hjertesvikt representerer en stor utfordring for dagens helsearbeidere. Ikke minst fordi hjertesvikt har en økende prevalens og insidens i befolkningen. Det er også på det rene at gjennom tidene, har behandlingen av denne tilstanden hatt en rivende og dramatisk utvikling, med betydelig innsats fra forskere gjennom mange årtier. Imidlertid har resultatene fra store studier de siste årene, gjort de tidligere konklusjonene og dermed den medikamentelle intervensjonen til skamme.

Der er også et faktum at dagens leger ikke i tilstrekkelig grad tilegner seg den nye kunnskapen som til stadighet presenteres i vitenskapelig litteratur. Ukjent av hvilken grunn. En mulig forklaring kan nok være at behandlingen av hjertesvikt de siste årene har vært gjennom en formidabel revisjon, og hvor nye studier viser at medikamenter som tidligere var kontraindisert, nå i aller høyeste grad har dokumentert effekt. Dette gjelder for eksempel administrasjon av beta-blokkere til hjertesviktpasienter.

I denne oppgaven har jeg sett nærmere på hjertesviktbehandlingen gjennom historien, fra tidlig på 1900-tallet til dagens situasjon. Moderne tider fra 1980-tallet og utover overrepresentert med relevant litteratur og får dermed sin rettmessige vekt i oppgaven. Dette for å gjøre oppgaven aktuell og anvendbar med tanke på behandling av sviktpasienter i dag. Men jeg har også samlet endel litteratur av eldre årgang som kan være med på å belyse hvordan sviktbehandlingen har utviklet seg.

Jeg har også satt fokus på patofysiologi, som ligger til grunn for dagens hjertesviktforståelse. Også her har jeg vandret tilbake i tid, og sett litt på hvordan forskerne tidlig på 1900-tallet gikk fram for å gradvis kartlegge myocyttenes funksjon under varierende forhold og sykdom. Dette inkluderer de første forsøkene som Frank og Starling gjorde, som etter hvert avdekket hjertemuskulaturens respons på øket returnerende blodvolum, og de mer moderne forståelsene av hvordan tilsynelatende gunstige kompensasjonsmekanismer etter hvert heller virker mot sin hensikt, og forverrer dermed sviktsituasjonen.

## 2. INNHOLDSFORTEGNELSE

1. FORORD.....	2
2. INNHOLDSFORTEGNELSE.....	3
3. INNLEDNING.....	5
3.1 BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVE.....	5
3.2 BESKRIVELSE AV MATERIALE.....	6
3.3 ANVENDTE METODER.....	6
4. BAKGRUNN.....	7
4.1 DEFINISJONER.....	7
4.2 INNDELING AV HJERTESVIKT.....	8
4.3 FOREKOMST.....	9
4.4 ÅRSAKER TIL HJERTESVIKT – KORT PRESENTASJON.....	12
4.4.1 Isjemisk hjertesykdom.....	13
4.4.2 Hjerteklaffsykdom.....	19
4.4.3 Hjertemuskelsykdom.....	21
4.4.4 Hypertensjon.....	22
4.4.5 Medfodt hjertesykdom.....	23
4.4.6 Andre vesentlige årsaker.....	23
4.5 IDENTIFISERING AV HJERTESVIKTPASIENTEN.....	24
4.5.1 Anamese.....	24
4.5.2 Klinisk bilde.....	24
4.5.3 Hjelpemidler i det diagnostiske arbeidet.....	26
5. HJERTESVIKT I TIDLIGE TIDER.....	28
5.1 BEHANDLING AV HJERTEINSUFFISIENSEN TIDLIG I FORRIGE ÅRHUNDRE.....	28
5.2 MEDIKAMENTELL HJERTESVIKTBEHANDLING.....	31
5.3 OBERVASJONER AV PASIENTER – FOKUS PÅ PATOFYSIOLOGI.....	32
5.4 HJERTE- ELLER KRETSLØPSINSUFFISIENS.....	32
6. PRØVING OG FEILING UTOVER 1900-TALLET.....	33
6.1 AVDEKKING AV FORVÆRRENDE FAKTORER.....	33
6.2 FRANK OG STARLING-FORSØKENE: FOKUS PÅ PRELOAD.....	34
6.3 DOWNING OG SONNENBLICK-FORSØKENE: FOKUS PÅ AFTERLOAD.....	34
6.4 HJERTESVIKTBEHANDLINGEN I NORGE ETTER ANDRE VERDENSKRIG.....	35
7.1 STORE STUDIER KOMMER IGANG.....	36
7.2 FOKUS PÅ ACE-HEMMERE.....	36
7.3 FOKUS PÅ BETA-RESEPTORBLOKKADE.....	37
7.4 FOKUS PÅ ANGIOTENSIN-II-RESEPTORBLOKKADE.....	39
8. DAGENS HJERTESVIKT-FORSTÅELSE.....	40
8.1 MODERNE TENKNING OMKRING HJERTEFYSIOLOGI OG HJERTESVIKT.....	40
8.1.1 Systolisk dysfunksjon.....	44
8.1.2 Diastolisk dysfunksjon.....	47
8.2 KOMPENSASJONSMEKANISMER.....	48
8.3 HJERTESVIKTENS PATOFYSIOLOGI – DEN VONDE SIRKELEN.....	53
8.4 KLASIFISERING AV SVIKTPASIENTEN.....	54
9. BEHANDLINGSREGIMER I DAG.....	55
9.1 BEHANDLINGSMÅL.....	55
9.2 IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING.....	56
9.2.1 Saltrestriksjon.....	56

9.2.2	Væskerestriksjon .....	56
9.2.3	Alkoholforbruk .....	57
9.2.4	Røyking .....	57
9.2.5	Fysisk aktivitet og fedme, og seksuell aktivitet .....	58
9.2.6	Nervøse plager .....	59
9.2.7	Elektrolyttforstyrrelser .....	60
9.2.8	Reiser .....	60
9.2.9	Vaksinasjoner .....	60
9.3	MEDIKAMENTELL BEHANDLING .....	60
9.3.1	Vasodilatasjon .....	61
9.3.2	Diuretika .....	63
9.3.3	Positivt inotrope medikamenter .....	64
9.3.4	Betablokkade .....	65
9.3.5	Angiotensin-II-reseptorblokkade .....	66
9.3.6	Aldosteronantagonisme .....	66
9.4	SÆRSKILT BEHANDLING .....	67
9.4.1	Antitrombotika og statiner .....	67
9.4.2	Antikoagulasjon .....	67
9.4.3	Antiarytmika .....	68
10.	KIRURGISK HJERTESVIKTBEHANDLING .....	68
10.1	INVASIV BEHANDLING .....	68
10.2	HJERTETRANSPLANTASJON .....	69
10.3	SVIKTBEHANDLING MED MEKANISKE HJERTER .....	69
11.	MORGENDAGENS HJERTESVIKTBEHANDLING .....	70
12.	LITTERATURLISTE .....	72

## 3. INNLEDNING

### 3.1 Bakgrunn for valg av oppgave

Hjertesvikt er vanlig, alvorlig, komplisert og er gjenstand for intens forskning. Mange vil dø av progredierende svikt, mens andre dør av akutt oppståtte arytmier i svikt-hjertet. Dødeligheten av hjertesvikt er like stor som for de fleste kreftformer, og det er beregnet at omtrentlig 20-30 % av sykehussengene på medisinske avdelinger er belagt med sviktpasienter (1). Dette betyr at man som behandlende helsearbeider, daglig står overfor store utfordringer.

En multinasjonal studie fra 1999 utarbeidet av britiske og nederlandske forskere, konkluderer med at det er store forskjeller mellom europeiske land når det gjelder bruk av medikamenter ved hjertesvikt (2). Ingen av forskjellene kunne tilskrives kliniske forhold, økonomi eller nasjonale retningslinjer for behandling av hjertesvikt. En annen stor studie peker på det faktum at sviktpasienter ikke får optimal behandling, og at leger ikke tar hensyn til dokumentasjon av ny og effektiv behandling som har tilkommet de siste 10-20 årene, men fortsetter behandling etter gamle vaner (3).

I dag er det en rivende utvikling innen de fleste medisinske fagområder, også innen kardiologi og omkring hjertesvikt. Litteraturen er overveldende og publikasjonene teller mange. Det kreves med andre ord store ressurser for å holde seg oppdatert innenfor feltet. Jeg har tidlig i studietiden fattet interesse for kardiologi og hjertesvikt, og jeg har personlig sett behovet for en detaljrik kunnskap omkring noe som opptrer så ofte, arter seg så alvorlig, og som har en behandlingsstrategi og et behandlingspotensiale som til enhver tid utvikler seg videre, utover og lengre. Jeg synes derfor det både er nødvendig og viktig, å gå i gang med et omfattende arbeide som dette, når sjansen byr seg. Og, for å komme et steg videre, har jeg den bestemte mening at ved å ta ett eller flere steg tilbake, så vil dette føre meg framover. Med det mener jeg at hjertesviktens rivende utvikling bedre kan forstås gjennom opprulling av forhistorien, fram til nå.

Arbeidet med oppgaven har vært en tankevekker på den måten at enkelte avsløringer fra studier har overraskende resultater. Men først og fremst merker jeg, med dette arbeidet, tendensen til en gryende interesse for nettopp dette emnet. Det har vært inspirerende og svært interessevekkende.

### **3.2 Beskrivelse av materiale**

Materialet har vært omfattende. For det meste inkluderer dette vitenskapelig originallitteratur som er presentert i nasjonale og internasjonale tidsskrifter. I tillegg kommer en betydelig mengde faglitteratur innen emnene kardiologi, hemodynamikk og medisinsk historie. Jeg har også benyttet databaserte søkemotorer som Medline og diverse originale hjemmesider for foreninger, kollegier og universiteter på internett.

En rekke artikler er hentet fra Tidsskriftet for den norske lægeforening, European Heart Journal, Circulation, British Medical Journal, The Lancet og American Journal of Medicine.

Blant faglitteraturen har jeg funnet mye støtte i "Medisinsk Kompendium", skrevet av danskene Lorenzen, Bendixen og Ebbe Hansen, "Pathophysiology of Heart Disease" av Leonard S. Lilly og "The Heart" skrevet av R. Schlant og R. Alexander. I tillegg kommer en rekke spesialbøker på emnet blant annet "A Colour Atlas of Heart disease" av L. Shapiro og K. Fox, og "Atlas of Heart Diseases – Heart Failure: Cardiac function and dysfunction" av W. Colucci.

### **3.3 Anvendte metoder**

Som sagt har jeg stor tro på at dersom ny kunnskap skal erverves, må gammel kunnskap tas med i betraktningen. Det er derfor på det rene at et prosjektarbeid som dette bringer meg tilbake til kildene, nemlig litteraturen. Jeg har derfor samlet et ikke ubetydelig antall originallitteratur i form av artikler og bøker som kan hjelpe meg å plassere hjertesvikt på en tidslinje. Et slikt litteraturstudium innebærer en rekke kilder og referanser, og mye av arbeidet har gått med til å verifisere de faktiske forhold rundt litteraturen.

Med utgangspunkt i en historisk oppdatering av emnet hjertesvikt, kreves det betydelige mengder litteratur. Og det skulle jo vise seg at denne litteraturen ikke akkurat var vanskelig å oppspore, men desto vanskeligere å systematisere.

Jeg har derfor i arbeidet mitt valgt å presentere oppgaven inndelt i kapitler som representerer epoker innen utviklingen av fagområdet hjertesvikt. Først kommer imidlertid noen avsnitt som beskriver definisjoner, forekomst og årsaker til hjertesvikt,

som må ses i sammenheng med utviklingen innen patofysiologi og behandlingsmessige strategier. Deretter kommer, i kronologisk rekkefølge, de viktigste utviklingstrinn som bringer hjertesvikt bildet mot dagens forståelse. Naturlig nok vil de senere års avdekninger og resultater stå sentralt i arbeidet. Og ikke overraskende utgjør dette hovedtyngden i teksten, men man skal huske at mange av de moderne studiene som dokumenterer nyvinninger, bygger på gamle hypoteser og tankeganger.

Patofysiologi står også sentralt. Hjertesvikt er et syndrom som ikke lar seg avgrense til kun å gjelde hjertet. Mange organer spiller inn, og bidrar til å utforme sviktsyndromet. Blant annet hemodynamikk og nefrologi, ved siden av kardiologi. Det er derfor, for meg, et naturlig valg å vinkle arbeidet med litteraturen fra et patofysiologisk synspunkt.

Arbeidet inkluderer ikke en detaljert beskrivelse av moderne utredning av hjertesviktpasienter, da dette heller er dekket med en kort oversikt under kapittel 4.5 – identifisering av hjertesviktpasienten. Dette kapitlet må ses i sammenheng med kapitler som beskriver hjertesviktsituasjonen i tidligere tider, da man gjennom observasjoner av syke pasienter, og sammenlikning med disse, fant de mest hensiktsmessige måter å utrede hjertesvikt på. Heller ikke har jeg lagt vekt på behandling med doseangivelse av relevante medikamenter.

## **4. BAKGRUNN**

### **4.1 Definisjoner**

Det eksisterer en lang rekke forskjellige definisjoner og beskrivelser av hva hjertesvikt egentlig dreier seg om. Og årsakene til hjertesvikt er mangfoldige. En kort beskrivelse av årsakene er bekreftet senere i oppgaven. Innen dagens kardiologi synes mange nå å tilslutte seg en gangbar klinisk definisjon, som hevder at hjertesvikt er et syndrom som omfatter tre hovedkomponenter (4):

- a) Kardial dysfunksjon
- b) Et symptomkompleks bestående av redusert arbeidstoleranse samt tegn på lungestuvning og organdysfunksjon.

- c) Hemodynamiske, nevronale, hormonelle og renale kompensasjonsmekanismer er ofte aktivert og bidrar til symptomkomplekset.

Ofte vil det være nødvendig å angi betydningen av begrepet kardial dysfunksjon. Kort sagt kan man si at dette er en tilstand hvor blodmengden som hjertet pumper per tidsenhet ikke imøtekommer vevenes metabolske krav til enhver tid. Det vil si at det er ubalanse mellom hjertets minuttvolum og det perifere metabolske surstoff- og ernæringsbehovet. Det er da at de kompensatoriske mekanismene under punkt c, i mer eller mindre grad vil gjøre seg gjeldende. Man skal være klar over at disse mekanismene, hvis de får virke over tid, kan være skadelig på de enkelte organene. Videre hører det med til definisjonen at hjertesvikten er etablert når det foreligger ekstrakardiale stuvningsfenomener slik som blant annet lungeødem, generelle perifere ødemer og hepatomegali. I litteraturen er hjertesvikt med stuvningsfenomener endestadiet ved de fleste signifikante hjertesykdommer (5).

## 4.2 Inndeling av hjertesvikt

Det finnes flere måter å inndelegge hjertesvikt på. En patofysiologisk vinklet inndeling tar utgangspunkt i ventriklens arbeid og funksjon. Hjertesvikt kan dermed forklares som (6):

- a) En kardial svikt i å levere nok blod til organene ifølge metabolske krav, noe som betegnes som forward failure.
- b) Eller at evnen til å perfundere organene tilstrekkelig skjer som konsekvens av at kardialt fylningstrykk er patologisk forhøyet, noe som betegnes som backward failure.
- c) Både forward og backward failure.

Hjertesviktens årsak kan ligge såvel ekstrakardialt som kardialt. Dette gjør at man videre kan klassifisere og definere hjertesvikten etter årsak. Men dette skal jeg som sagt peke på senere under kapittel 4.4. Imidlertid gir en slik inndeling god oversikt og forståelse over de ulike mekanismene som kan frambringe selve sviktelementet ved hjerte-



svikt. Ved forward failure er hjertets pumpeevne redusert som følge av svekket kontrakttil funksjon i myokard på grunn av skade eller sykdom i myocytter. Denne formen for kontrakttil dysfunksjon kalles også systolisk hjertesvikt eller pumpesvikt, ettersom den systoliske, kontraktile fasen i hjertesyklusen er redusert eller svekket. Dersom sykdom eller skade i hjertet forårsaker at hjertet hverken greier å romme eller å forsere den venøse tilbakestrømmende blodmengden, kalles svikten for diastolisk hjertesvikt som gir backward failure. Dette kan blant annet bety at hjertet har en redusert evne til relaksasjon av myokard, og dermed redusert fylning av blod i hjertekamrene i diastolefase. Riktignok opptrer ofte diastolisk svikt samtidig med, men inntreer oftest sekundært til og på grunn av systolisk svikt.

En inndeling etter klinisk forløp er gunstig med tanke på behandling. Pasienter med kjent etablert stuvningssvikt på grunn av hjertesykdom får annen behandling enn pasienter som akutt og ambulant innlegges i sykehus med plutselig forverring av kardial funksjon (7). På denne måten gjør man et skille mellom kronisk og akutt hjertesvikt. Imidlertid finner man at kronisk syke hjertesviktpasienter ofte utvikler akutte eksaserbasjoner av sin hjertesykdom. Faktisk er denne gruppen overrepresentert med innleggelser i norske sykehus.

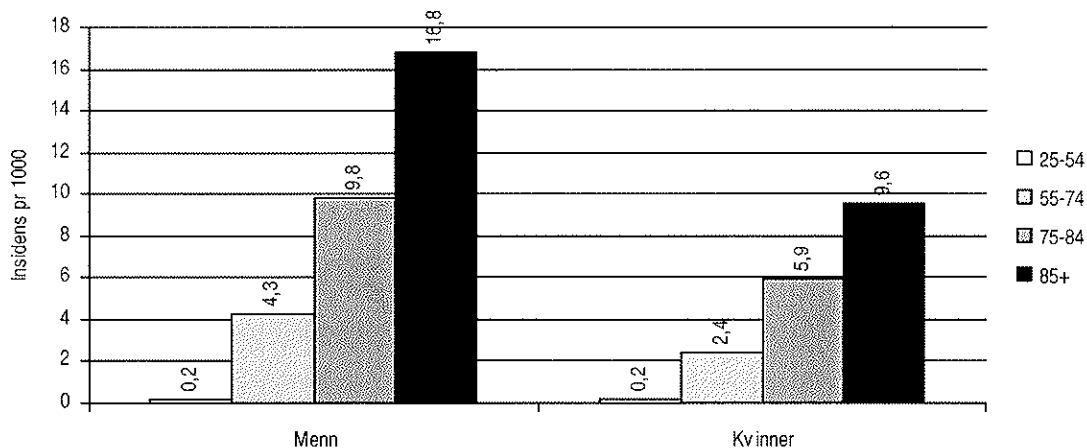
En tredje definisjon og inndeling tar også utgangspunkt i hjertesviktens årsak og hvor denne er lokalisert, rent anatomisk. På denne måten kan man for eksempel skille mellom høyresidig og venstresidig hjertesvikt. Oftest opptrer den høyresidige svikten parallelt med den venstresidige svikten, klinisk sett, men inntreer oftest sekundært.

### **4.3 Forekomst**

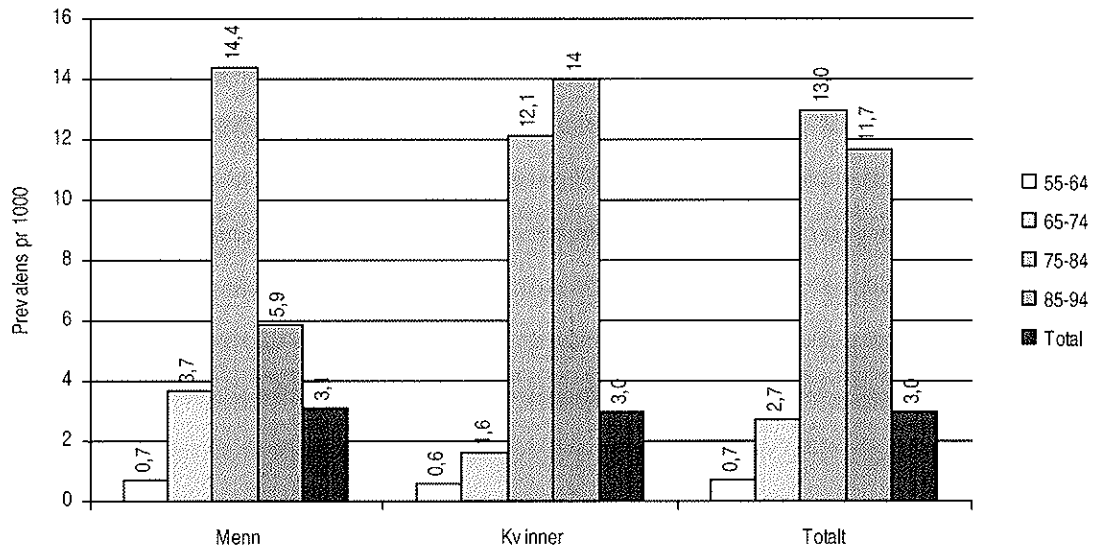
Etablert hjertesvikt eller isolerte hjertesviktepisoder utgjør et ikke ubetydelig antall i dagens helsebilde. Grovt sett regnes det med at 1-2 % av befolkningen i Norge til enhver tid lider av hjertesvikt (8). Videre regner man med at dette tallet stiger jo eldre man blir, og for gruppen av befolkningen med alder over gjennomsnittlig pensjonistalder (64 år), er det anslått at 6 % har hjertesvikt eller har hatt en sviktepisode. Tilsvarende tall for personer over 70 år er 10 %. Dette betyr at i Norge lider bortimot 100.000 personer av hjertesvikt (9). Denne pasientengruppen har hyppige innleggelser i sykehus, og tall viser at ca 1/3 av dem legges inn hvert år. Dette betyr igjen at hjertesvikt utgjør et betydelig

problem ikke bare for den det gjelder, men også for helsevesenet. Undersøkelser viser dessuten at insidensen av hjertesvikt er stigende. På figur 1 som er et utdrag av en britisk studie, kommer det fram at insidens av hjertesvikt er stigende med økt alder (10). Undersøkelsen tar for seg 151 000 innbyggere i London, og en spesialklinikk med tre kardiologer som ved hjelp av elektrokardiogram (EKG), røntgen-thorax og ekkokardiografi diagnostiserte 220 pasienter med hjertesvikt over en 20-måneders periode. Den samme studien viser også at insidens hos menn er omtrent det dobbelte som hos kvinner. I en annen studie fra Rotterdam viser det seg også at prevalens av hjertesvikt er økende med økt alder (11). Her ble diagnosen basert på symptomer og funn og med ekkokardiografi for nært halvparten. Totalt 5540 deltagere, alle over 55 år, hvor 40 % var menn. Dette er gjengitt på figur 2.

Figur 1: Insidens av hjertesvikt (London 1999) Totalt 151000 personer



Figur 2: Prevalens av hjertesvikt (Rotterdam 1999) Totalt 5540 personer



Som vi ser øker både insidens og prevalens med økt alder. Det er i dag bred enighet om at en god del av forklaringen kan tilskrives den økende gjennomsnittsalderen i befolkningen generelt, samt økt overlevelsessevne hos den enkelte affiserte pasienten med akutt kardielt insult, for eksempel akutt myokardielt infarkt. I tillegg hevdes det at forekomsten av hjertesvikt har en sterk økende tendens, spesielt i den vestlige verden. Dette til tross for at de viktigste årsakene til svikten, koronarsykdom og klaffefeil, viser nedgang, og behandlingen av hypertensjon blir stadig bedre (12). Mange studier fra tidligere er mangelfulle til å dokumentere dette fenomenet, fordi de eldste pasientene og pasienter med annen samtidig sykdom har blitt ekskludert fra studiene.

Insidens og prevalens er også beregnet i større internasjonale helseundersøkelser (13). I tabell 1 nedenfor er disse gjengitt. Flere land fra Europa samt USA og Australia utgjør befolkningen i studien.

Tabell 1: Insidens og prevalens, over og under 65 år fordelt på kjønn

Kjønn	Alder	Insidens	Prevalens
Menn	<65 år	1 pr 1000	1 pr 1000
	>65 år	11 pr 1000	40 pr 1000
Kvinner	<65 år	0,4 pr 1000	1 pr 1000
	>65år	5 pr 1000	30 pr 1000

Når det gjelder prognose, er det gjort studier som konkluderer med at hjertesvikt sannsynligvis har dårligere prognose enn de fleste former for kreft (15). Eldre med koronarsykdom, hypertensjon og diabetes mellitus har størst risiko (16). Overlevelse blant 170 239 eldre pasienter med hjertesvikt ble presentert i en amerikansk studie i 1999. Den avdekket følgende resultater som er gjengitt i tabell 2 nedenfor (17).

Tabell 2: Overlevelse i % hos pasienter over 67 år med hjertesvikt

Antall år overlevelse	Menn n = 64918	Kvinner n = 90038
1	68	71
3	40	44
6	16	23

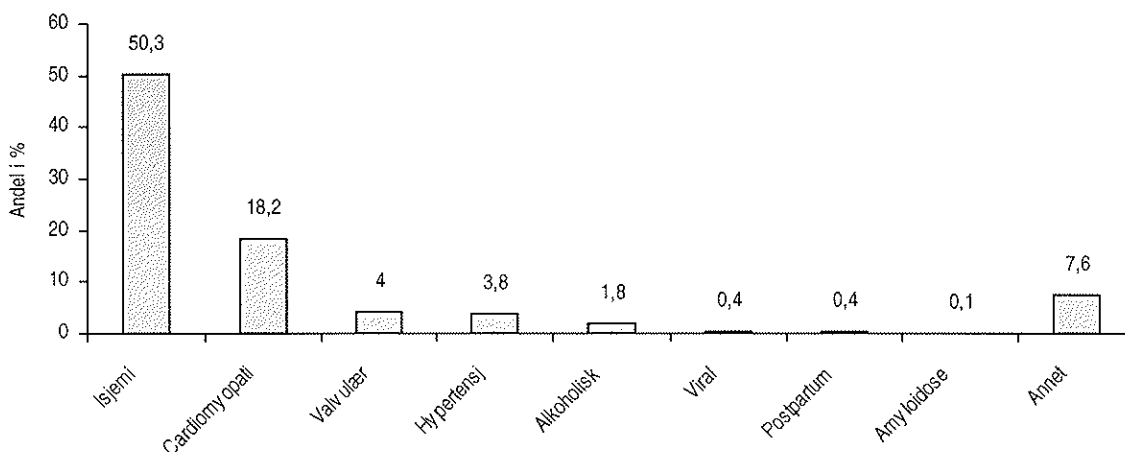
Som vi ser er kun 16% av mennene og 23% av kvinnene i live etter bare 6 år etter diagnosetidspunktet. Det konkluderes derfor med at prognosen er jevn over svært dårlig. Senere skal vi se at prognose kan relateres til grad av funksjonssvikt, avhengig av et internasjonalt klassifiseringssystem.

#### 4.4 Årsaker til hjertesvikt – kort presentasjon

Som sagt er årsaksbildet til hjertesvikt både mangesidig og komplisert. Dette gjelder både akutt og kronisk, etablert svikt, høyre- og venstresidig svikt, og systolisk og diastolisk svikt. Og overlapping mellom de nevnte tilstandene er vanlig og i mange tilfeller selvfølgelig. Nedenunder følger en kort presentasjon av noen av de viktigste årsakene til hjertesvikt. På figur 3 kan man også lese hvordan disse ulike årsaksfaktorene fordeler seg med tanke på forekomst av hjertesvikt. Diagrammet er hentet fra en studie i

USA fra 1998 (18). Man ser at isjemisk hjertesykdom dominerer med cirka 50 % av tilfellene, mens de ulike non-isjemiske årsakene fordeler seg med forholdsvis små andeler. Historisk sett regner man med at hjertesvikt har eksistert parallelt med menneskeheten. Den ene følger den andre, i mer eller mindre grad. Allikevel har nok identifikasjonen av de hjertesyke først vært mulig opp mot starten av det forrige århundret. Og først fra midten av 1900-tallet kom den revolusjonerende utviklingen med fokus på forskning og behandling av pasienter med hjertesvikt. Dette vil bli bekrevet senere i oppgaveteksten.

Figur 3: Fordeling av årsaker til hjertesvikt (USA 1998) Totalt 1861 personer



#### 4.4.1 Isjemisk hjertesykdom

Isjemisk hjertesykdom betyr en tilstand med hypoxisk myokard og ubalanse mellom oksygentilbud og etterspørsel i myocytene. Man kan inndele etter årsaker til dette fenomenet (19):

- a) Oftest skyldes dette atherosklerotiske forandringer i hjertets epikardielle kransarterier med redusert lumendiameter og redusert perfusjon som konsekvens.
- b) Sjeldnere ses vasokonstriksjon eller svikt i epikardielle arterier, eller også redusert evne til dilatasjon av intrakardielle arterier eller arterioler.

- c) Koronar perfusjon kan også være svekket på grunn av forhøyet ventrikulært, diastolisk trykk, med den følgen at spesielt subendokardiell mikrovaskulasjon svekkes eller forhindres.

Nettoresultatet blir at myokard får redusert tilbud på næringsstoffer og oksygen, og hypoksi inntreffer. Samtidig akkumuleres metabolske avfallsstoffer i myocytene. Når det gjelder hjertets oksygensituasjon til enhver tid, avhenger dette på den ene siden av oksygentilbud, og på den andre siden av oksygenetterspørsel, billedlig forklart som ved en skålvekt. Oksygen tilbud-siden bestemmes videre av først og fremst tre hovedfaktorer (20):

- a) **Diastolisk perfusjonstrykk.** Til forskjell fra andre arterielle systemer i kroppen er det i diastolefasen at koronararteriene oppnår størst perfusjon. Dette skjer på grunn av at koronararteriene komprimeres av det kontraherende myokard under systolefasen, samt som resultat av den såkalte Venturi-effekten. Denne effekten beskriver hvordan ejeksjonen gjennom aortaklaffen og den proksimale delen av aorta ascendens skaper et minsket trykk mot veggen ved avgangen til koronararteriene. Så, under diastole, når aortaklaffen stenger, øker dette trykket og bidrar dermed til økt intrakoronart trykk og fylning.
- b) **Koronar vaskulær resistens.** Denne faktoren er et ledd i formelen som sier at flow (Q) er direkte proporsjonal med perfusjonstrykk (P) og omvendt proporsjonal med koronar vaskulær resistans (R). Uttrykt matematisk blir dette:  $Q = P/R$ . På grunn av at hjertemuskulatur ekstrakterer all den oksygenmengden som er mulig i sitt arbeide, må økt oksygenbehov møtes med økt oksygentilbud, gjennom økt koronar perfusjon. Dette betyr at hjertets arterioler må dilatere for å øke koronar flow. Mange faktorer virker inn på vaskulær resistans i hjertet for å øke koronar flow.
  - 1) **Eksterne faktorer** som blant annet mekanisk kompresjon av arteriene under systole i hjertesyklusen

2) **Interne, autoregulerende faktorer** som blant annet lokale metabolitter, endoteliale faktorer og neural innervasjon. **Lokale metabolske stimuli** fra kar-nære myocytter spiller størst rolle for reguleringen av tonus i glatt muskulatur i karveggen, og dermed for perfusjonen. Ved aksellerert hjertesyklus forbrukes høyenergimolekylet ATP og genererer AMP som degraderes til adenosin. Dette molekylet er en potent vasodilator gjennom blokkade av calciumkanaler ved binding til adenosinreseptorer i glatte muskelceller i karveggen. Resultatet er redusert tonus i glatt muskulatur i arteriene og dermed økt perfusjon. Liknende effekt har laktat, visse prostaglandiner og hydrogenioner. **Endotel-derivert relaksasjonsfaktor (EDRF)** balanserer påtrykket fra potensielle vasokonstriktoriske faktorer som blant annet ATP, ADP, bradykinin og acetylcholin. EDRF virker gjennom nitogenoksid-systemet på guanylat cyclase-aktivitet og øker syklisk GMP som i sin tur medierer vasodilatasjon gjennom inhibisjon av kalsiumfrigjøring fra endoplasmatiske reticulum. Både **sympatiske og parasympatiske fibre** innnervierer koronararteriene. I epikardielle arterier dominerer alfa-adrenerge reseptorer som medierer konstiksjon som respons på sirkulerende og nervefrigjorte catecholaminer. I subendokardielle koronararterier dominerer beta-2 adrenerge reseptorer som medierer vasodilatasjon.

c) **Oksygenbærende evne i blod.** Denne evnen bestemmes først og fremst av hemoglobinnmengden og systemisk oksygenering. Ved fravær av anemi og lungesykdom, vil den oksygenbærende evnen til blodet forholde seg konstant.

Når det gjelder oksygen etterspørsel, bestemmes også dette av hovedsaklig tre hovedfaktorer som i korthet omfatter (21):

a) **Veggtensjon.** Med dette menes den tangentielle tensjonen mot myokards muskelfibre i ventriklene. Kardiell veggtensjon kan estimeres utifra La place's lov som sier at veggtensjonen (T) i tynnveggede rør er lik transmuraltrykket (P)

multiplisert med rørradius (r), dividert på den doble veggtykkelsen (h). Matematisk framstilt:  $T = (P \times r)/2h$ . Kardiell veggteensjon er derfor proporsjonal med ventrikkelradius, og økt endediastolisk volum betyr derfor økt veggteensjon. Dermed fordres økt energibehov og økt oksygenleveranse for å motvirke kraften fra den økte veggteensjonen. Systolisk ventrikulært trykk influerer også på veggteensjonen i myokard. I tilfeller som øker dette trykket som ved hypertensjon eller aortastenose, øker også veggteensjonen og oksygenbehovet. En tredje faktor i denne sammenhengen er veggtykkelsen. Veggteensjonen er fra La Place's lov utledet til å være omvendt proporsjonal med veggtykkelsen. Et hypertrofiert hjerte har større masse å fordele økt veggteensjon over, og kraften kan dermed fordeles over et tykkere lag av hjertemuskelceller. Hypertrofi er dermed å anse som en kompensasjonsmekanisme som bidrar til redusert oksygenbehov.

- b) **Hjerterytmte.** Energimetabolismen i myocytene trenger oksygen som elektronmottaker. Aksellerert hjerterytmte, med økt metabolisme, fordrer derfor økt oksygenbehov på grunn av økt intramyokardiell ATP-produksjon.
- c) **Myokardiell kontraktilitet.** Positivt inotrope substanser, som blant annet noradrenalin, bidrar til økt kontraksjonskraft og dermed økt oksygenbehov i hjertet. I situasjoner med aktivering av det sympatiske nervesystem, og frigjøring av endogene positive inotropiske substanser, vil derfor myokard kreve ytterligere oksygenleveranser.

Hjertet er en dynamisk pumpe med mulighet for justering av blant annet minuttvolum gjennom endret slagvolum og hjertefrekvens som respons på sentrale og perifere signaler. Når metabolske krav tilsier det må hjertet dermed øke sin pumpe-funksjon. Ved hjertesvikt er denne evnen til økt pumpefunksjon som respons på større krav, hemmet. Ikke sjelden får derfor isjemisk hjertesvike akutt hjertekrampe, eller angina pectoris, med isjemibetingede smerter ved for eksempel fysiske anstrengelser eller emosjonelt sterke reaksjoner. Dette fenomenet har vært bekrevet helt siden briten William Heberden i 1772 rapporterte en tendens til brystmerter ved fysisk aktivitet, og smertelettelse ved opphør,



hos noen i hjertepasientgruppen sin (22). Omfanget av denne isjemitilstanden avhenger oftest av utbredelsen av kransåresykdom samt lumenfortetning eller stenosegrad i de enkelte årene. Omtrent 60-70 % av lumendiameteren må være stenosert for at koronar flow skal være signifikant nedsatt (23). Atherosklerose i koronararteriene med isjemisk myokard og myokardielt infarkt er vanligste årsak til utvikling av venstre ventrikkelsvikt.

Angina pectoris er definert som et klinisk syndrom som inkluderer stadig tilbakevendende ubehag eller smerte i brystet som følge av myokardiell isjemi og dysfunksjon, men uten myokardiell nekrose (24). At angina pectoris er stabil innebærer ingen endring i frekvens, varighet, kliniske symptomer eller forverrende årsaker til smertene i løpet av de 60 siste dagene (25). De kliniske symptomene er klassisk og velkjente og omfatter trykkende, klemmende eller sviende smerter retrosternalt, ofte med utstråling til først og fremst venstre axille og arm, samt hals og hake. Pasienter med atherosklerose i epikardielle kransarterier har endotelial dysfunksjon som manifesterer seg som en svikt i koronar arteriedilatasjon som respons på normale vasodilaterende stimuli som redusert flow, fysisk aktivitet, tachykardia eller acetylcholin.

Ustabil angina pectoris er en klinisk tilstand som omfatter overgangen fra en kronisk koronar hjertesykdom til en akutfase eller progresjon i sykdommen (26). Dette innebærer samtidig overgang fra en klinisk stabil til en ustabil anginasituasjon og betyr at anginaepisodene oppstår lettere enn tidligere, eller ved kun beskjedne anstrengelser eller i hvile. Lumendiameteren varierer i en koronararterie, også over et atherosklerotisk plakk. Akutte endringer i arteriediameteren ved karspasm er et velkjent fenomen, blant annet ved variant-angina, uten at man helt enkelt kan peke på årsaken eller mekanismen til selve spasmen. Atherosklerosen selv, predisponerer til karspasm ved å interfare med normale vasodilaterende mediatorer som EDRF (27). Sekresjon av EDRF fra endotel er svekket i atherosklerotiske plakk, samt at plakkområdet kan være overfølsomt for alfa-adrenerg og endothelinstimulering som medierer konstriksjon. Ubehandlet, gir ustabil angina pectoris alltid risiko for akutt myokardielt infarkt (28).

Konsekvensen av isjemi gjør at myocytene slår om til anaerob energi-metabolisme, og ATP-tilbudet faller dramatisk. Både ventrikulær kontraktile funksjon og diastolisk relaksasjon svekkes. Dette gjør at venstre ventrikkel kan få problemer med å forsere den arterielle tilbakestrømmen fra lungevenene, og backward failure med

pulmonal stuvning oppstår. Avfallsmetabolitter aktiverer perifere smertereseptorer i myokard og gir det karakteristiske smertebildet. Samtidig forstyrres myocyttenes ionekonsentrasjoner og alvorlige arrytmier kan genereres (29).

Vedvarende ustabil angina pectoris kan medføre ruptur av det atherosklerotiske plakk og tromben, med mekanisk obstruksjon av kardiell perfusjon eller embolisering av trombematerialet i myokard (30). Resultatet er akutt myokardielt infarkt. Atherosklerosens patofysiologi involverer mange trinn og kan beskrives i store avhandlinger. Allikevel kan man teoretisk sett isolere tre trinn som gjelder ved trombosedannelsen som oppstår ved atherosklerotiske plakk ved et akutt myokardielt infarkt (31):

- 1) Abnormalitet ved den epikardielle arteriens intima-lag og endotel
- 2) Aktivert trombosemekanisme
- 3) En utløsende årsak som kan iverksette mekanismene under punkt 1 og 2.

En abnormalitet i intima-laget skyldes oftest atherosklerose. Denne prosessen med dannelse av plakk i arterieveggen er også gjenstand for intens forskning, og noen endelig forklaring på denne potensielt alvorlige tilstanden har man i grunnen ikke. Det eksisterer derimot en lang rekke teorier og hypoteser om utvikling av atherosklerose som bygger på blant annet biokjemi og histopatologi. Noen videre forklaring enn dette skal jeg ikke gå inn på her. Trombosemekanismen aktiveres som følge av blottlagte subendoteliale bestanddeler som blant annet kollagen. Oftest skjer dette idet et atherosklerotisk plakk rumperer, og en kaskade av reaksjoner settes i sving omkring det skadde karet. Man har også sett at reaksjonene trigges av koronare karspasmmer (32). Resultatet blir at koagulasjonsprosessen igangsettes og trombocytter aggregerer og danner thromber eller blodpropper som emboliserer og kiler seg fast der lumendiameteren ikke tillater videre passasje. Irreversibel myokardskade inntreffer distalt for okklusjonen etter 20-40 minutter. Sannsynligvis rammes subendotelialt vev først, på grunn av stor sårbarhet som følge av stort oksygenbehov, og deretter brer isjemien seg i bølgeform til omliggende myokard, og infarkt gjøres tilslutt isjemisonen transmural. For hjertets arbeid gjør denne isjemiske kaskaden at diastolisk relaksasjon i myokardfibre svekkes først, deretter systolisk pumpefunksjon. Elektrokardiografisk kan denne prosessen tidlig fanges opp, før kliniske hemo-

dynamiske symptomer inntreffer. Over 85 % av myokardielle infarkt skyldes akutte okkluderende tromber i en stenotisk del av en atherosklerotisk koronararterie (33).

Utbredelsen av infarkt avhenger av flere faktorer. Blant annet spiller trombestørrelsen og lokalisasjon inn. Pasienter kan derfor ha større eller mindre, eller til og med multiple infarkter, som kan gjennomgå i løpet av flere år.

Komplikasjonene av akutt myokardielt infarkt er mange og alvorlige. Arrytmier er svært vanlig og utgjør hovedgrunnen til den høye mortaliteten (34). Arytmogesen trigges av ulike faktorer som blant annet anatomisk okklusjon av arterier som forsyner rytmegenererende myocytter, akkumulering av lokale metabolitter som endrer både impulsdannelse og impulsledning, autonom påvirkning fra sentralnervesystemet og også administrasjon av arytmogene medikamenter som blant annet digitalis og dopamin. Av de ulike non-arytmogene komplikasjonene følger det at stuvningssvikt er vanlig. Dette både på grunn av redusert systolisk og diastolisk funksjon i hjertesyklus, svekket myokard og endokard, med redusert septumvegg- og papillærmuskelfunksjon og dermed fare for septumdefekt og mitralinsuffisiens, og eventuell arrytmi.

Remodellering etter hjerteinfarkt involverer erstatning av døde, lyserte myocytter med fibrøst bindevev. Dette vevet er ikke kontraherbart og deltar derfor ikke i hjerteaksjonen, noe som gjør at resterende friskt hjertevev må overta jobben som det nå nekrotiserte vevet ikke kan utføre. Imidlertid kan hjerteaksjonen i det følgende være adekvat, og pasienten vil føle seg restituert. Allikevel er fibrøst erstatningsvev i hjertet forbundet med utvikling av intrakardiale aneurysmer (35).

#### **4.4.2 Hjerteklaffsykdom**

Hjertesvikt representerer en kardinal manifestasjon både ved stenotiske samt insuffisiente klaffetilstander (36). Dette gjelder både ved akutte og kroniske klaffelidelser. Klaffelidelsenes årsaker kan være mangesidig og komplisert. I denne beskrivelsen nøyer jeg meg med å i korte trekk, vise hvordan klaffesykdom progredierer til etablert hjertesvikt.

**Aortastenose** påfører venstre ventrikel en trykk overbelastning og øker dermed veggens tensjonen i myokard. Kroniske tilstander med stenotisk aortaostium og aortaklaff, vil

medføre kardiell hypertrofi med fortykkelse og fibrose av myokardveggen, som anses som en kompenserende mekanisme. Imidlertid progredierer hypertrofien sekundært til økt veggensjon kun inntil visse grenser, og etter hvert oppstår et afterload mismatch, med diastolisk dysfunksjon og hjertesvikt som resultat.

**Aortainsuffisiens** beskriver inadekvat forsering av det endediastoliske blodvolumet ved ejeksjon, og tilbakestrømming gjennom aortaostiet som resultat. Dette gir en volum overbelastning på venstre ventrikel. Hjertesvikten etableres først idet ventrikkelen ikke lengre klarer å håndtere både den normale forward flow fra venstre atrium samt den tilbakestrømmende fraksjon av ejeksjonen mot slutten av systolen. Denne tilbakestrømmende fraksjonen kan utgjøre et betydelig volum før svikten melder seg med kliniske symptomer. Resultatet blir at ratio mellom veggtykkelse og ventrikkellumen-diameter minker, veggensjonen øker, og videre afterload mismatch.

**Mitral insuffisiens** er et fenomen som oppstår idet mitralklaffen svikter og skaper tilbakestrøm av blodvolum til venstre atrium. Venstre atrium fungerer da initialt som et reservoir inntil tilstanden forplanter seg til pulmonalkretsløpet og forårsaker pulmonal hypertensjon med ødem og eventuelt etter hvert høyresidig hjertesvikt. Men dette utvikler seg over tid. I forkant skaper mitral insuffisiens kronisk venstre ventrikel dysfunksjon ved at venstre ventrikel skal forsere både den normale blodmengden fra venstre atrium samt det blodvolumet som i forrige hjertesyklus gikk retrograd til det samme forkammeret. Resultatet blir at venstre ventrikel må forsere et større volum ved å øke sitt slagvolum. Idet dette skjer inntreer Frank-Starling mekanismen som kompenserer økt endediastolisk volum med økt kontraksjonsstyrke. Ejeksjonsfraksjonen kan initialt være normal på tross av ventrikel dysfunksjon, ved at en insuffisient mitralklaff reduserer ventrikulær afterload og dermed bedrer kontraktil funksjon i venstre ventrikel.

**Mitralstenose** gir på sikt også først venstresidig hjertesvikt, deretter høyresidig svikt. Dette skjer fordi mitralostiet er for trangt til å forsere arterielt blod fra lungekretsløpet. Hyppigste årsak er av reumatisk karakter med fibrøs fortykkelse av klaffeseilene og chorda teniae, samt kalsifisering av de samme strukturene. Klinisk manifesterer dette seg

som blant annet dyspnoe på grunn av pulmonal arteriolær hypertensjon. Vedvarer situasjonen ser man ofte at pasientene utvikler pulmonal konstriksjon av arteriene med hypertrofi av tunica media og fibrose av media. Dette er også å anse som en kompensasjon fordi det holder på væsken i blodet ved å øke lumbinalt hydrostatisk trykk og dermed redusere pulmonal interstitiell stuvning. Derimot øker høyresidig trykk med risiko for utvikling av høyresidig hjertesvikt med cor pulmonale.

#### 4.4.3 Hjertemuskel sykdom

Denne gruppen omfatter først og fremst tre større undergrupper av sykdommer i myokard som kan medføre etablert hjertesvikt (37):

1. **Dilatert kardiomyopati** har mange ulike årsaker. Blant disse representerer de idiopatiske tilfellene klart størst andel. Hypoteser baserer seg på at myokardiell destruksjon og fibrose skyldes immunmediert skade som reaksjon på virus-infeksjon. Samtlige årsaker, både toksiske, metabolske og infeksjose, står fram med et ensartet klinisk syndrom: Dilaterte ventrikler, svekket ventikkelfunksjon og kun moderat hypertrofi som ikke er tilstrekkelig for imøtekomme dilatasjonen. Med svekket myokardiell kontraktilitet og dermed fall i slagvolum, bringes to kompensasjonsmekanismer fram. Frank-Starling mekanismen som sikrer økt kontraktilitet idet økt ventrikulært diastolisk volum strekker myocyt-fibrene, og økt hjertefrekvens mediert av økt autonom firing. Imidlertid overgår etter hvert myocyttskaden begge kompensasjonsmekanismenes bidrag, og svekket minuttvolum inntreffer. Dette betyr venstresidig etablert hjertesvikt.
2. **Hypertrofisk kardiomyopati** arter seg oftest som asymmetrisk hypertrofi av ventrikkelvegg og septumvegg uten åpenbar grunn, altså uten trykkoverbelastning som ved systemisk hypertensjon eller aortastenose. Sykdommen ses oftest i arvelig og sporadisk sammenheng, og viser sannsynligvis autosomal dominant arv med varierende penetrans. Genetisk forskning viser at minst åtte ulike mutasjoner er kartlagt som årsak til kardiomyopati. Systolisk kontraktil funksjon er som regel intakt, men den fortykkede muskelmassen er stiv og

dermed lite elastisk på grunn av kaotisk anordnede muskelfibre med løsmasket intercellulært bindevev. Dette resulterer i høyt diastolisk trykk i venstre ventrikkel som resultat av lav diastolisk compliance. Et annet fenomen som kan skje er at aortaostiet forsnevres av fremre mitralklaffeseil som trekkes mot den hypertrofierte septumveggen. Dette skaper subaotrastenose med forhøyet endesystolisk trykk i venstre ventrikkel og fare for mitral insuffisiens, som er vanlig ved slike tilstander. Dessuten, uorganiserte muskelfibre i myokard øker faren for konduksjonsfeil og er en vesentlig risikofaktor for utvikling av arytmi.

3. **Restriktiv kardiomyopati** er minst vanlig blant hjertemuskelsykdommene. Disse er karakterisert av svært rigide myokardvegger uten at ventrikulært volum er forstørret som ved dilatasjon, og at systolisk kontraktil funksjon som oftest er ivaretatt. Restriktiv kardiomyopati oppstår som resultat av enten fibrose eller arrvev-dannelse i endomyokard, eller ved infiltrasjon av myokard av abnormale substanser som ved for eksempel amyloidose. Høyt diastolisk trykk tilkommer idet fibrose eller infiltrasjon avstiver myokardfunksjonen. Dette får vaskulære konsekvenser i form av øket pulmonalt og omsider systemisk venøst trykk med tegn på venstre og høyresidig hjertesvikt. I tillegg ser man ofte at den venstresidige ventrikulære kaviteten minsker, noe som gir redusert slagvolum, svekket minuttvolum og forward failure.

#### 4.4.4 Hypertensjon

Forhøyet systemisk blodtrykk utgjør en betydelig årsak til etablert hjertesvikt, i hvertfall hvis man går noen tiår tilbake i tid. Nå derimot, kan man effektivt kontrollere blodtrykket med moderne legemidler, og hjertesvikt ses derfor sjelden sammen med begynnende hypertensjon. Derimot ses hypertensjon ofte sammen med koronar hjertesykdom. 95 % av hypertensive tilfeller er såkalte primære eller essensielle, det vil si uten at påvisbar årsak ligger bak (38). De resterende 5 % er sekundære og har oftest renale, mekaniske eller endokrine årsaker. Hypertensiv hjertesvikt presenterer seg vanligvis med dilatert og hypertrofiert venstre ventrikkel. Derfor viser de patofysiologiske sammenhengene likhetstrekk på det bildet som ble beskrevet under hypertrofisk kardiomyopati. I

et hjerte som skaper hypertensjon, finnes det ingen organisert struktur blant myocytene, ulikt den strukturen som bygges i et hjerte som regelmessig trenes ved fysisk aktivitet. Ventriklene hypertrofiere og dermed øker veggstivheten og gir langsommere relaksasjon i diastolefase. Dette gir redusert fyllingsevne og svekket nettoresultat av kontraksjonen. Et hypertrofiert hjerte krever også økte oksygenleveranser, kanskje mer enn koronararteriene kan besørge. Isjemitilstander oppstår derfor lett. Dessuten finnes det en godt dokumentert sammenheng mellom hypertensjon og karkatastrofer, ikke bare myokardielle, men også systemiske eller organspesifikke (39). Dette kan dreie seg om blant annet atherosklerose, aneurysmedannelse, trombose, tromboemboli, haemorragi og kardisseksjon.

#### **4.4.5 Medfødt hjertesykdom**

De fleste medfødte hjertesykdommene skyldes utviklingsmessige defekter i løpet av de tidligste ukene i embryogenesen. Dette kan dreie seg om for eksempel ufullstendig septumvegger med ufullstendig lukking av kammerinndelingen, stenotiske passasjer gjennom ostiene, ufullstendig utvikling av funksjonelle klaffer, persisterende passasjer som normalt skal lukkes, eller innsnevring eller feilplassering av store årer. Av og til ses også kombinasjoner av ovenfornevnte defekter. Hjertesvikt oppstår oftest som følge av at disse tilstandene gir volum eller trykk overbelastning i ett eller flere hjertekamre.

#### **4.4.6 Andre vesentlige årsaker**

En rekke andre tilstander kan gi etablert hjertesvikt og identifikasjon av disse pasientene trenger ikke være lett. Spesielt der hjertesvikt utvikles gradvis og langsomt med et kronisk forløp som for eksempel ved anemiske tilstander, hjertetumores, kronisk obstruktiv lungesykdom, og endokrinologiske sykdommer. Arytmitilstander som ved ukontrollert rask atrieflimmer, stadig pågående supraventrikulære tachyarytmier eller idiopatiske ventrikkeltachykardier, er også andre vesentlige årsaker til utvikling av hjertesvikt.

Kliniske symptomer utvikles derimot lettere, og er lettere gjenkjennelige, hos pasienter som får akutt innsettende hjertesvikt. Bakenforliggende årsak kan være hjerttamponade ved perikarditt, akutt lungeemboli eller akutt respiratorisk distress syndrom

(ARDS). I akutfasen teller sekundene, og er avgjørende for liv og død ettersom disse tilstandene i tidlig fase, nødvendigvis vil medføre kardiogent sjokk og hjertestans.

## **4.5 Identifisering av hjertesviktpasienten**

I en hverdag med stadig økende forekomst av hjertesvikt, stilles det store krav til primærlegen som er første instans som kan avdekke sviktutvikling. Identifiseringen baserer seg først og fremst på anamnesticke opplysninger, klinisk undersøkelse og eventuelle laboratorieundersøkelser.

### **4.5.1 Anamnese**

Allerede diagnostiserte hjertesykdommer, både hos pasienten og i pasientens familie, vil være til stor hjelp i det diagnostiske arbeidet. Det er kjent at enkelte hjertesykdommer har en familiær opphopning, men med variabel penetrans (40). For eksempel gjelder dette den store gruppen av pasienter med isjemisk hjertesykdom, som angina pectoris. En avsløring av typiske atherosklerotiske tegn, som transitoriske isjemiske attacker (TIA-anfall), cerebrovasculære insult og for eksempel claudicatio intermittens, vil derfor allerede i anamnesen gi en pekepinn.

Pasienten vil sannsynligvis tidlig i konsultasjonen klage over klassiske sviktsymptomer som tung pust, trange sko, hyppige nattlige do-besøk, oppvåkninger på natta med pustebesvær, utmattethet og tretthet. Dette som tegn på henholdsvis dyspnoe og orthopnoe, dekkilive perifere ødemer, nocturi, paroksysmal nocturn dyspnoe og redusert arbeidstoleranse. I tillegg presenterer pasienten ofte vekttap, dårlig matlyst, hoste, ustøhet, konsentrasjonsvansker, svimmelhet og hjertebank. Angst er også vanlig.

### **4.5.2 Klinisk bilde**

I klinikken er det naturlig å inndele etter høyre- eller venstresidig svikt, samt akutt eller kronisk svikt. Ofte overlapper disse tilstandene, som tidligere beskrevet.

**Høyresidig svikt:** En rekke karakteristiske symptomer og funn oppstår som oftest ved høyresidig hjertesvikt. Disse representerer det faktum at hemodynamikken er i ubalanse, og gir klassiske systemiske stuvningsfenomener som venepulsasjon, hepatomegali,



splenomegali og perifere subcutane ødemer. I akutte svikt-eksaserbasjoner kan man patologisk påvise akutt hemoragisk nekrose i sinusoidene i leveren, en stram og cyanotisk, moderat forstørret milt, hypoxisk nyreparenchym med redusert diurese og væskeretensjon, alle tegn på forhøyet venetrykk (41). Over tid, i kroniske tilfeller, dannes centrilobulær nekrose i sinusoidene i leveren og etter hvert fibrose og sklerose. Dette svekker leverfunksjonen og ikterus kan oppstå som resultat. Portalt venetrykk eleveres også og kan medføre økt transudasjon til bukhulen og gi ascites og økt bukomfang, samt ødematøs gastrointestinaltractus med anorexia og kvalme. Miltens størrelse øker dramatisk på grunn av fibrøs fortykkelse av kroniske distenderte sinusoider. Årsakene til høyresidig svikt omfatter mitralstenose, medfødte venstre-høyre-shunter, kroniske pulmonale sykdommer eller sykdom som øker pulmovaskulært trykk, biventrikulærsvikt og visse former for kardiomyopati.

**Venstresidig svikt:** Årsakene til venstresidig svikt er i korte trekk: Isjemisk koronar-sykdom, hypertensjon, aortaklaff-dysfunksjon, mitralinsuffisiens og kardiomyopati (41). Svikt på denne siden er nesten alltid assosiert til dyspnoe og fremmedlyder over lungene på grunn av transudasjon til lungeinterstitiet som komprimerer bronchiolene og alveolene. Dette øker motstanden til ventilasjonen og øker kravet til respirasjonsarbeidet. Økt interstitielt lungevolum stimulerer reseptorer i lungeparenchymet som medierer afferent input til respirasjonssenteret i medulla oblongata. Som respons øker respirasjonsfrekvensen, og korte, hurtige åndedrag kan ses (42). Histopatologisk kan man påvise distenderte lungekapillærer med multiple mikroaneurysmer, som ofte rumperer og forårsaker intraalveolær haemoragi og forklarer hemoptyse hos hjertesviktpasienter (41). Ofte vil pasienten oppleve bedre ventilasjon i sittende stilling enn i liggende. Dette på grunn av øyeblikkelig redusert lungeødem på grunn av tyngdekraften. Fenomenet kalles ortostatisk dyspnoe, eller bare orthopnoe. Det reduserte minuttvolumet kan gi hypoxisk encephalopati med symptomer som irritabilitet, uro, og eventuelt stupor og koma. Glomerulær filtrasjon vil også raskt falle, noe som aktiverer renin-angiotensin-systemet. Dette skjer som oftest om dagen når pasienten er oppe, men om natten redistribueres det sirkulerende blodvolumet slik at nyreperfusjonen øker, og nocturi oppstår som

konsekvens. Dessuten, som konsekvens av redusert minuttvolum, taper ekstremitetene temperatur.

**Sjeldne funn:** Ved klinisk undersøkelse med auskultasjon vil enkelte hjertesviktpasienter presentere hørebare patologiske tredje, og eventuelt fjerde lyder over prekordiet. Disse oppstår som følge av patologiske hemodynamiske forhold ved fylning av ventriklene i henholdsvis tidlig og sen diastolefase (43). Økt venetrykk oppstår som følge av pulmonal hypertensjon og tricuspidalinsuffisiens, og struttende jugulærveener kan ses på halsen. Ofte assosiert med ubehag under høyre costalbue som konsekvens av hepatomegali som gir strekk i leverkapselen (42).

#### 4.5.3 Hjelpemidler i det diagnostiske arbeidet

Moderne medisin har kommet til et punkt hvor en rekke undersøkelser med avanserte laboratorieapparater er til stor hjelp. Individuelle vurderinger må ligge til grunn for hvilke undersøkelser hjertesviktpasienten skal ha. Her følger kun en kort presentasjon av de viktigste hjelpemidlene i tillegg til anamnese og klinisk undersøkelse (44).

**Ekkokardiografi:** Denne undersøkelsen omfatter en anatomisk kartlegging av hjertet med tanke på størrelse og funksjon av intrakardielle kaviteter, klaffenes utseende, ventrikkeltromber, aneurysmer og misdannelser, ved hjelp av en to-dimensjonal projeksjon på en skjerm. I tillegg kan man få dopplerundersøkelser av blodstrøms-hastigheter, klaffefunksjon, eventuelt venstre ventrikkels diastolisk funksjon, og beregning av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon. I forlengelsen av utredningen vil man etter hvert gjennomføre tilsvarende undersøkelse på et stresset hjerte. Man kan da eventuelt avdekke reversibel myokardisjemi, og få en viabilitetsbedømmelse.

**Hjertesviktmarkører:** Som vi senere skal se, vil sirkulerende substanser som blant annet noradrenalin, renin, angiotensin II, endothelin og kardiale peptider, gjennom studier være korrelerte til grad av hjertesvikt. Alle disse substansene markerer aktiverte endogene kompensasjonsmekanismer. I tillegg kommer til tradisjonelle blodparametre som

hemoglobin, infeksjonsparametre, elektrolytter, kreatinin, thyroideaprøver, albumin, leverenzymmer og glukose.

**EKG og arbeidsbelastning:** Arbeids-elektrokardiogram (AEKG) er nyttig både i utredning og oppfølgingsøyemed. Spesielt til å påvise isjemisk myokard. EKG-forandringer vurderes i sammenheng med arbeidsbelastningen. Bedømmelse av hjertefrekvens- og blodtrykkrespons, samt oppnådd maksimal belastning i forhold til forventet maksimal belastning, gir mye nyttig tilleggsinformasjon. Chronotrop insuffisiens, inadekvat blodtrykkstiging og lav arbeidskapasitet kan være uttrykk for venstre ventrikkel dysfunksjon. EKG-måling over et døgn, er spesielt indisert for å kartlegge arytmitendens hos hjertesviktpasienter, som ofte har ventrikulære ekstrasystoler og episoder med ikke-vedvarende ventrikkeltachykardi. Dette som prognostisk markør for risiko for plutselig død hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon. Isolert, gir EKG alene informasjon om hypertrofi, isjemi og arytmi. Ideelt sett burde måling av oksygenopptak vært gjort parallelt med AEKG, men undersøkelser viser at dette ofte ikke gjøres. Måling av maksimalt oksygenopptak, tilsvarer produktet av minuttvolum og arterio-venøs oksygendifferanse, som er et uttrykk for sirkulasjonssystemets totale evne til å ta opp og transportere oksygen. Dette gir nyttig klinisk informasjon både funksjonelt og diagnostisk. I de fleste land utenom Norge brukes seks-minutters gangtest (med måling av tilbakelagt distanse) regelmessig for å vurdere arbeidskapasitet.

**Lungefunksjonsprøver:** Avdekking av kroniske lungesykdommer, hvis dette er aktuelt, hører med i sviktutredningen. Spirometri med måling av vitalkapasitet, forsert ekspiratorisk volum, forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund og maksimal ekspiratorisk hastighet, gir verdifull informasjon. Man kan supplere med måling av residualkapasitet, total lungekapasitet og gassutvekslingskapasitet. Det er også vanlig å inkludere blodgassmåling.

**Røntgen thorax:** Dette er en enkel og vanlig undersøkelse hvor man får informasjon om hjertestørrelse, pulmonale stuvningsfenomener som pleuravæske og interstitielt ødem i tillegg til eventuelle lungesykdommer.

**Myokardscintigrafi:** Dette er en nukleærmedisinsk undersøkelse med en isotopteknikk som benyttes for å bestemme ejeksjonsfraksjonen, eller for å påvise hypoperfunderte myokardområder eller infarktforandringer. Ejeksjonsfraksjonsmålingen er et indirekte mål på venstre ventrikkels systoliske funksjon.

**Hjertekateterisering:** Man kan kateterisere begge hjertehalvdeler, og dette vil gi informasjon om blant annet intrakardiale trykkforhold, innkilt lungekapillærtrykk, minuttvolum, oksygenmetning, lungekarmotstand og shuntbestemmelse. Ved samtidig bruk av røntgen-kontrastvæske kan man få et visuelt inntrykk av hjertekavitete og eventuelt koronararteriene. Koronar angiografi er helt klart en gullstandard ved utredning av stenosefenomener i kransårene.

## 5. HJERTESVIKT I TIDLIGE TIDER

### 5.1 Behandling av hjerteinsuffisiensen tidlig i forrige århundre

Det var i 1939 at overlege Simon Frostad fra Oslo, en den gang kjent foregangsmann innen hjertesykdommenes forståelse, presenterte hjerteinsuffisiensens behandling på et foredrag holdt i Hamar (45). Her oppsummerte han de store hovedlinjene for sviktbehandlingen som hadde vært praktisert i Norge og på kontinentet gjennom mange årtier.

**Definisjon:** Frostad beskriver hjertesvikten som en tilstand der hjertet ikke er i stand til å tømme sitt innhold på en sådan måte at normal sirkulasjon opprettholdes under de forskjellige krav som stilles de forskjellige organer. I tillegg henviser han til Thomas Lewis, en britisk kardiolog, som hadde laget et system som graderte det normale hjertets ytelse i ti enheter, hvor bare den første enheten ble brukt til å opprettholde normalt systemisk kretsløp under hvile, og de ni andre bare ble aktivert ved forskjellige arbeidsbelastninger eller sykdomstilstander. Disse ni siste enhetene representerte dermed hjertets reservekraft, og det var denne reservekapasiteten som var svekket ved begynnende hjerteinsuffisiens.

**Symptomene:** Forstørret hjerte, generell venøs stase og ødemer ble ansett som tegn på kronisk etablert hjertesvikt, mens mangel på reservekraft og åndenød ved vanlige anstrengelser, ble sett på som tegn på tidlig svikt. Venøs stase innebar imidlertid at 9/10 av hjertets arbeidskraft var gått tapt. Det ble observert at respirasjonsfrekvensen økte ved liggende stilling, og derfor kunne man, som vi senere skal se, anbefale korte økter i lenestol. Man har også beskrevet tendens til hodepine og tyngdefølelse i hodet, som ble forklart med den venøse stasen. Hoste med slimet ekspektorat, kvalme etter næringsinntak, og smerter i prekordiet var også blant de fleste rapporterte symptomene.

**Funksjonelle prøver:** For å gradere hjertefunksjonen i anstrengelse ble det foretatt en rekke funksjonelle tester. Blant dem var trappeløp på 40 trappetrinn, 10 knebøyinger eller 20 hopp på hver fot. Hos hjertefriske ville man forvente at pulsen ikke økte med mer enn 10-20 slag per minutt. Det insuffisiente hjertet ville derimot vise større pulsøkning. Venestase ble testet gjennom hevelse av armene, og observasjon av kollabering av vener.

**Den klinisk undersøkelsen:** Denne innebar jakt etter sekundære funn som konsekvens av venestase. Leversvulst ned til umbilikaltransversalen ble beskrevet. Deretter nyrestase med sparsom og konsentrert urin om dagen, og tiltakende diurese om natten. Staseurinen inneholdt gjerne spor av albumin og hyaline sylindre. Lungestasen avdekket kreпитasjoner og subkreпитasjoner, spesielt baktil. Man ble oppfordret til å starte auskultasjonen basalt, fordi subkreпитasjonene ofte hadde en tendens til å forsvinne ved dype åndedrag. Cyanose og generelle ødemer var lett påvisbare, og trengte ingen nærmere beskrivelse, skriver Frostad. Et tidlig tegn på begynnende ødemer var trykkømheter over tibia, som sannsynligvis skyldes stase i periost. Klinisk undersøkelse omfattet også nøye kontroll med legemsvekten, fordi mange pasienter var underernærte, men overvektige på grunn av ødemer.

**Elektrokardiogrammet:** EKG ble tatt på hjertesviktpasienter og var kun til hjelp med å diagnostisere arytmier og puls-uregelmessigheter, som ble ansett som en svikt-komplikasjon og satt i sammenheng med behandling og prognose.

**Røntgen:** Bildet fra røntgenapparatet av sviktpasienten ga som oftest inntrykk av øket tverrdiameter gjennom hjertet (46).

**Behandlingen:** Hjertesviktpasienter bør konsentrere seg om ”ro for legemet, ro for sjelen, ro for hjertet”, ved sengeleie i minst tre til fire uker. Dette skriver Froland. Sengeleiet kan hvis det er tiltrengt på grunn av åndenød erstattes av sittende stilling i lenestol, kun én time av gangen. Det viktigste var å ikke gjøre sengeleiet for kort og ikke undervurdere dettes betydning. Kosten bør være lett fordøyelig og saltfattig for å spare hjertet, helst med en fire dagers karell-kur bestående av én liter melk, seks kavringer og frukt. Lengre kurer ble ofte nødvendig, men man måtte da passe underernæringen og etter hvert tilby smør, fløte, sukker og egg. Væskeinntaket burde ikke overstige 1-1,2 liter i døgnet, og på dette punktet måtte man være ubønhørlig. Den medisinske behandlingen omfattet strakstiltak som surstoffinhalasjoner, kardiale tonika og stimulantia, samt morfin, mens for kroniske sviktilstander anbefaltes venedilatasjon gjennom eufyllin, diuretika samt gullstandarden digitalis. En nærmere presentasjon av disse stoffene er gitt i kapittel 5.2 Arytmipasienter ble i tillegg behandlet med chinidiner og strofantin.

Som kirurgisk behandling anbefaltes årelating på mellom 2-300 milliliter for å redusere de perifere ødemene og cyanosen (47). De forelå også dokumentasjon på at total thyroidektomi var et fullgodt behandlingsalternativ fordi dette ga en nedsettelse av basalstoffskiftet og dermed redusert oksygenbehov (48). Sengeleie kombinert med denne ”energiterapien” gjorde pasienten noenlunde symptomfri, ble det konkludert med. Ascitestapping og pleuratapping var også vanlig i akutte tilfeller.

En siste merknad på behandlingen, innebar å legge forholdene tilrette slik at pasienten følte seg trykk og i psykisk balanse (47). Hjerteinsuffisiens inneholdt en betydelig angstkomponent. En sykehusinnleggelse gjorde derfor underverker. Det var dessuten viktig å overføre legens sikkerhet og ro til pasienten, og det måtte ikke prates for mye sykdom rundt den syke. For å bringe pasienten til ro, var injeksjoner med morfin stadig benyttet.

## 5.2 Medikamentell hjertesviktbehandling

Som sagt var digitalis gullstandarden. Dette stoffet ble så tidlig som i 1785 isolert fra den giftige planten *digitalis purpurea*, eller revebjelle på norsk (49). Middelet ble helt fram til 1933 brukt ved å tørke bladene fra planten, og tilsatt i kokende vann. I følge Frostad, hadde få medikamenter gitt så god terapeutisk effekt som digitalis, problemet var imidlertid at mange leger feiladministrerte middelet (45). Som den største feilkilden, var at man brukte for små og uvirksomme doser. Det var bred enighet om indikasjonene for legemiddelet: Hjertereinsuffisiens, spesielt ved samtidig hjertehypertrofi, og framfor alt ved atrieflimmer med hurtig og uregelmessig hjerteaksjon. Digitalisering ved hjertereinsuffisiens med normal hjerterytm, og ved tachykardier ved akutte infeksjonssykdommer som pneumoni, var kontraindisert. Det var kjent at digitalis hadde en hemmende effekt på hjerterefrekvensen ved å nedsette ledningsevnen i atrioventrikulærknuten og i den Hisske bunt. Derfor var det mange som ville innsnevre indikasjonsområdet til kun å gjelde hjertereinsuffisiens ved samtidig flimmerarytmi, som i dag. At flere pasienter hadde kvalme og brekninger ved tilførsel av digitalis, ble forklart med stase i splanchnicusgebetet, og var mer en indikasjon på lokal irritasjon av ventrikel-slimhinnen enn digitalisintoksikasjon (45).

Teofyllin hadde også blitt brukt i en årrekke mot hjertesykdommer (50). Rundt 1820 fant den franske farmasøyten Caventou dette stoffet fra et treslag i India, og undersøkelserne hans viste at teofyllin hadde en dilaterende effekt på arteriene, spesielt i hjertekretsløpet. Teofyllin eller eufyllin, ble derfor tidlig indisert ved isjemisk hjertesykdom. Senere, på 1860-tallet, viste den engelske legen og farmakologen Brunton at organiske nitritter også kunne brukes ved tilsvarende sykdommer (51).

Hjertesviktpasienter med arytmitendens ble som sagt gitt chinidin og eventuelt strofantin (45). Dette på tross av at digitalis ble ansett som det suverene middel for å omgjøre hurtig til en langsom flimmer. Chinidin skulle være virksomt for ytligere å bringe flimmeren til sinusrytm og normal frekvens på cirka 60 slag i minuttet. Som kontraindikasjon nevner Frostad, blodig ekspektorat, tilfeller med venøs stase, tilfeller med forstørret hjerte og især der hjertet har dilaterte atrier. Mange pasienter var overømfindtlige for chinidiner og det kunne derfor tilkomme atriell kollaps, eventuelt med trombedannelser og embolisering. Strofantin derimot kunne brukes ved tilfeller med

hjertereinsuffisiens og hurtig men regelmessig rytme, og der man hadde stasefenomener og langsom rytme, hvor digitalis ytterligere ville ha senket rytmen. Det ble sagt at strofantin hadde hjertemukulaturstyrkende egenskaper (52), men på grunn av at medikamentet kun kunne gis parenteralt, tapte det kampen mot digitalis.

### **5.3 Observasjoner av pasienter – fokus på patofysiologi**

Den velrenomerte amerikanske kardiologen E. Braunwald, skriver i en av sine artikler at han minnes at hans gruppe allerede på 1950-tallet observerte enkelte fenomener hos sine hjertesviktpasienter (53). Braunwald tenker selvsagt på noe som kunne forklare det som man i århundrer hadde sett, nemlig at hjertesyke hadde tachykardi, vasokonstriksjon og redusert diurese. Disse fenomenene ble satt i sammenheng med kliniske kjemiske studier på endogene molekyler i sirkulasjonen, og man fant, ikke uventet, nor-adrenalinmolekylets betydning for sympaticustonus. Dette ble smått omsider satt i sammenheng med utvikling av hjertesvikt.

Ved hjelp av stoffet trypanrødt lyktes man å bestemme blodvolumet hos hjerte-friske (54). Disse grensene skulle ligge mellom 75-85 kubikkcentimeter blod per kilo kroppsvekt. Hos hjertesviktpasienter fant man imidlertid at denne verdien var betraktelig oversteget, spesielt ved ikke-kompenserte hjertelidelser. Idet kompensasjonen trådte i kraft, fant man en normalisering ned mot referanseverdien, og i noen tilfeller langt under det normale. Det ble derfor konkludert med at kompensasjonsmekanismen hadde stor reservekapasitet, og dette ble ansett som et godt prognostisk tegn. Hypervolumet ble forklart med perifer surstoffdefisitt og acidose.

### **5.4 Hjerter- eller kretsløpsinsuffisiens**

Med oppdagelsen av muskulaturen i arteriene og det vasomotoriske nervesystem i 1840-50, ble det kastet nytt lys over forståelsen for hjertereinsuffisiens (55). Man hadde imidlertid lenge observert at karene hadde kontraherbare og dilaterende egenskaper, uten at dette ble tillagt stor fysiologisk interesse. Men nå, hevdet flere og flere at hjertet egentlig hadde en noe mer passiv rolle i det å kun besørge blodets bevegelse, mens karene dets fordeling. Noen hevdet til og med at perifere arterier opptrådte som perifere hjerter med systolisk-diastolisk bevegelsesarbeide. Når da symptomer på hemodynamiske



forstyrrelser tilkom i pasienter som tidligere var karakterisert som hjertesviktpasienter, ble symptomene i større grad oppfattet som tegn på kretsløpsinnsuffisiens. Klinisk sett, var det imidlertid vanskelig å skille symptomer som skyldes hjertet og de som skyldes karene.

En måte som kunne gi en pekepinn, var å observere hvilken reaksjon kulde og varme medførte for kontraksjon eller dilatasjon av perifere kar på overekstremiteten. Man fant at hos friske mennesker kontraherte karene seg ved kuldestimulering, mens dilatasjon tilkom ved varmestimulering. Hos hjertesyke med insuffisiens, uteble disse reaksjonene. Man så også at sviktpasienter hadde en tendens til å ha forhøyet blodtrykk, og dette ble forklart med at dyspnoen utløste et iritasjonssignal til åndesenteret i sentralnervesystemet, som reflektorisk overførte disse iritasjonssignalene til det vasomotoriske senteret like ved, og som derfor øket karkonus slik at blodtrykket steg. Høyt blodtrykk ble derfor sett på som en kompensasjonsmekanisme for å besørge organenes blodforsyning.

## **6. PRØVING OG FEILING UTOVER 1900-TALLET**

### **6.1 Avdekking av forværende faktorer**

Det hadde lenge vært observert at hjerteinsuffisiente pasienter hadde bedre og værre perioder. Dette ble i første omgang sett i sammenheng med redusert nyrefunksjon, hvor man observerte en reduksjon i diuresevolum som medførte en dramatisk volumoverload i kroppen. Det samme skjedde dersom pasienten hadde et saltrikt og væskerikt kosthold. Det var derfor naturlig å innføre de såkalte Karell-dagene med restriksjoner på både drikke- og matinntak (56).

Man fant også en sammenheng med det høye blodtrykkets betydning for hjerteinsuffisiensen. Jo høyere trykket var, desto større motstand måtte hjertets pumpefunksjon overvinne ved hver systole. Dette gjaldt også dersom høyresidig trykk var forhøyet ved kroniske lungesykdommer. Som vi senere skal se, var det først i etterkant av observasjonene at datidens forskere fant det rimelig å gå i dybden for å forstå myocyttenes kontraktile funksjon under varierende forhold og sykdommer. At rytmeforstyrrelser medførte forverring i sviktsituasjonen var det bred enighet om.

Hjertesvikt forverret seg også hvis hjertet av forskjellige grunner måtte yte mer

for å tilfredsstille metabolske krav som ved for eksempel infeksjonstilstander og feber, anemi med tachykardi og ved hyperthyroidisme og graviditet.

I dag vet vi at flere punkter kan tilføyes listen, som blant annet leversvikt, lungesvikt, alkoholforbruk samt legemiddelbivirkninger (57).

## **6.2 Frank og Starling-forsøkene: Fokus på preload**

Tidlig på 1900-tallet gjorde Frank og Starling en rekke eksperimentelle studier på myokardfibre fra gris og katt (58). På isolerte segmenter i hjertemuskel fibre, kunne de demonstrere sarkomerens indre elastiske egenskaper. På spesielle anretninger lyktes de i å spenne opp isolerte segmenter av fiberen mot fikserte endepunkter, og ved å endre avstandene mellom disse fiksasjonspunktene, og under elektrisk stimulering til kontraksjon, viste de at kontraksjonskraften økte proporsjonalt med økt sarkomerlengde. Dette ble forklart med at sarkomeren ble dratt til en mer optimal overlapp mellom aktin og myosin-kompleksene i sarkomeren, og dermed tillot ytterligere tverrbro-forbindelser. Overført til makroskopiske hjerter betydde dette at ved økte intrakardielle volumbelastninger, kunne hjertet som helhet utvikle større kontraktile kraft for å opprettholde adekvat minuttvolum. Man så altså at minuttvolum økte med økt preload.

## **6.3 Downing og Sonnenblick-forsøkene: Fokus på afterload**

To andre forskere viste i American Journal of Physiology i 1964 en annen viktig sammenheng innen hjertefysiologi. Med en tilsvarende anretning som Frank og Starling, men med mulighet for å forkorte muskelfiberen under stimulering til kontraksjon mot en konstant motstand, viste Downing og Sonnenblick at muskelfiberens lengde ved kontraksjonens slutt, var direkte avhengig av motstandens størrelse, og uavhengig av muskelens lengde ved kontraksjonens start (59). Dette betydde at jo større motstand mot fiberkontraksjonen, dess mindre forkortet ble fiberen etter endt kontraksjon. I makroskopisk sammenheng gjør dette at ventriklens endesystoliske volum avhenger av motstanden mot kontraksjonen, som i et friskt hjerte først og fremst utgjøres av

systemarterielt trykk, og er uavhengig av endediastolisk volum med den muskel-fiberstrekk dette gir. Det vil si at afterload bestemmer endesystolisk volum.

Et annet fenomen ble også vist under de samme studiene. Undersøkelser på hjertemuskelens kontraktilitet ble satt i fokus. Med positivt inotrope substanser, blant annet noradrenalin, viste Downing og Sonnenblick sammenhengen mellom den initiale fiberlengden og den skapte muskelkraften. Det viste seg at kontraktilitetens kraft økte med farmakologisk modifisering. Dette ble forklart med at disse positivt inotrope substansene induserte hurtigere aktin-myosin-binding.

#### **6.4 Hjertesviktbehandlingen i Norge etter andre verdenskrig**

I tidsskriftet *Astrolit* skriver redaktør Nielsen hvilke behandlingsalternativer man på slutten av 1940-tallet hadde, og utviklingen derfra (60). Gullstandardern var digitalis, og som kirurgisk akuttprosedyre, for å redusere perifere ødemer, ble grove kanyler stukket inn i lår og legger. Selvsagt med betydelig fare for infeksjon, og da spesielt rosen. Svikt-pasientene ble gitt informasjon om "å ta det med ro", og at de skulle holde senga i minst to dager i uken (såkalte Karell-dager), noe som man i ettertid vet hadde ugunstig effekt, med tanke på tromboseutvikling, muskelsvinn og osteoporose. Som vi senere skal se var sengeleie også i strid med dagens anbefalinger om fysisk trening hos hjertesvikt-pasienter. Senere kom et kvikksølvdiuretikum, mercurgan, som ble gitt intravenøst, og dernest klorthiazid og hydroklorthiazid i 1958. Disse stoffene kjenner vi fra dagens moderne diuretika. Beta-blokkere var den gang kontraindisert, og man skulle vente i nøyaktig 40 år før den endelige dokumentasjonen på den gunstige effekten av beta-blokkade ved hjerte-svikt, ble presentert.

Klinisk sett, hadde grupper av kardiologer den gang på 1950-tallet, observert at hjertesvikt-pasienter hadde økt adrenerg aktivitet med forhøyede verdier av nor-adrenalin. Dette kom altså i tillegg til over 100 år gamle tekster som beskrev tachykardi, vaso-konstriksjon og redusert diurese, som tegn på øket sympaticustonus hos hjertesvikt-pasientene.

## **7. MOT MODERNE TIDER SENT PÅ 1900-TALLET**

### **7.1 Store studier kommer i gang**

Slutten av 1900-tallet markerte for alvor intensiveringen av arbeidet for å avdekke gode behandlingsalternativer. Flere store, randomiserte studier ble etablert både i Europa, Nord-Amerika og Australia, og ofte også på tvers av disse kontinentene. Av de store banebrytende studiene var det resultatene omkring ACE-hemmeren som først ble presentert. Dette skjedde etter en større skandinavisk undersøkelse med enalapril i 1987 utført av CONSENSUS-gruppen (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (61).

Men allerede året før hadde britiske forskere gjennomført den såkalte V-Heft-I-studien som viste bedret overlevelse ved bruk av vasodilaterende stoffer som isosorbid dinitrat og hydralazin i forhold til tradisjonell behandling med digitalis og diuretika (62). Noen år etter kom V-Heft-II-studien hvor man hadde sammenliknet enalapril med den vasodilaterende behandlingsmetoden (63). ACE-hemmeren gav en signifikant bedret overlevelse. Dette skjedde i 1991. Samme år kom den store SOLVD-studien som også viste gunstige resultater med ACE-hemmeren enalapril (64).

1999 betegnes som gjennombruddsåret for hjertesviktbehandlingen. Dette skyldes nok først og fremst resultatene av MERIT-HF-studien (Metoprolol Randomized Intervention Trial), som for første gang bekreftet de overveldende gunstige effektene av det som så lenge hadde vært kontraindisert ved hjertesvikt, nemlig beta-blokkere (65). I tillegg ble det også samme år vist at aldosteron-hemmeren spironolakton hadde sin plass i hjertesviktbehandlingen. Nedenfor følger en nærmere opplysninger om de enkelte studiene.

### **7.2 Fokus på ACE-hemmere**

Ace-hemmere daterer seg ganske nøyaktig 15 år tilbake i tid, og var i starten ment som et antihypertensivt medikament. I 1987 ble den store skandinaviske studien presentert som dokumenterte en signifikant bedring i dødelighet hos hjertesviktpasienter

ved å hemme enzymet som katalyserer omdanningen fra inaktivt angiotensin I til aktivt angiotensin II.

**CONSENSUS-I-studien:** I denne studien fra 1987 ble 253 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse IV randomisert til behandling med ACE-hemmeren enalapril eller placebo (66). Forøvrig fikk alle den gang optimal sviktbehandling. Studien ble stoppet av sikkerhetskomiteen etter gjennomsnittlig 183 dager, da dødeligheten i enalapril-gruppen hadde blitt redusert med 50 %, og pasientene i kontrollgruppen ble tilbudt den samme behandlingen. Dette var den første store studien som dokumenterte ACE-hemmerens gunstige effekt ved alvorlig hjertesvikt. Studien gir også en pekepinn på hjertesviktens alvorlighet: En oppfølgingsundersøkelse ti år etter studiets start i 1987, avdekket at ingen i kontrollgruppen var i live, selv om 80 % av pasientene fikk adekvat sviktbehandling inkludert ACE-hemmer (67).

### 7.3 Fokus på beta-reseptorblokkade

En rekke større studier så sitt lys rett før siste årtusenskifte. Blant dem stod ulike beta-blokkadeforsøk fram som de viktigste. I en større studie fra England i 1999, konkluderes det med at effekten av beta-blokkade på dødelighet ved hjertesvikt er like stor eller større enn den for ACE-hemmerbehandling (68). Studiematriellet omfatter 25 randomiserte forsøk med beta-blokkerbehandling ved kronisk hjertesvikt, og totalt 6511 pasienter, hvorav 810 døde underveis. Resultetene viste blant annet: Effekten på dødelighet av betablokkadebehandling viste en dødsrisikoreduksjon på 36 % med 25-45 som konfidensintervall, og tilsvarende tall for ACE-hemmerbehandling viste en dødsrisikoreduksjon på 24 %, med konfidensintervall på 13-33.

Bruken av blant annet betablokkere i sviktbehandlingen i ulike europeiske land ble kartlagt i en britisk-hollandsk studie i 1999 (2). Den avslørte store forskjeller. Bare 6 % av pasientene fra deltakerlandene fikk beta-blokkadebehandling, på tross av at to uavhengige internasjonale sikkerhetskomiteer samtidig erklærte at sviktbehandling uten beta-blokkade var uetisk (1). Mange kardiologer uttrykker fortvilelse over at ny og moderne forskning ikke når frem til behandlerne. Det er nå såpass mange bevis for at beta-blokkere har dokumentert gunstig effekt på blant annet venstre ventrikkelfunksjon,

bedømt utifra endesytolisk- og endediastolisk trykk og ejeksjonsfraksjon (69), ved tidligere gjennomgått infarkt (70), og for dødelighet i alle NYHA-grupper (71). Tilslutt kan det nevnes også at bruk av beta-blokkere reduserer behovet for hjerte-transplantasjoner hos pasienter med idiopatisk dilatert kardiomyopati (72).

**MERIT-HF-studien:** Dette er kanskje den mest omfattende studien på betablokkade (73). I korthet omhandler den effekten av beta-blokkeren metoprolol på hjertesvikt hos 3991 sviktpasienter. Studien startet i 1997, men ble stoppet prematurt i oktober 1998 av etiske grunner, fordi totaldødeligheten i behandlingsgruppen da var redusert med hele 34%. Pasientene var både amerikanske og europeiske, med de inklusjonskriteriene at alder skulle være mellom 40-80 år hos både menn og kvinner i NYHA-gruppe II-IV, og ejeksjonsfraksjonen på 40%. Resultatene over dødelighet var enestående og er gjengitt i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3: Dødelighet etter gjennomsnitt 1 år i MERIT-HF-studien, 1999

Dødsårsak	Metoprolol n=1990	Placebo n=2001	Risikoreduksjon %	P-verdi
Kardiovask-død	128	203	38	P < 0.00002
Plutselig død	79	132	41	P < 0,0003
Svikt-død	30	58	49	P < 0.0023
Døde totalt	145	217	34	P < 0,0062

Som vi ser, viser studien en bedret overlevelse ved betablokkade i hjertesviktbehandlingen i tillegg til standardbehandlingen. Risiko for kardiovaskulær død er redusert med 38%. Metoprololbehandling av 27 pasienter med hjertesvikt i 1 år, forhindrer 1 dødsfall. Av andre resultater som studien viste, fant man: Redusert behov for sykehusinnleggelse og bedret livskvalitet, uansett NYHA-gruppe. I mer detalj kunne man vise at undersøkelsen medførte at man fikk redusert dødeligheten fra 7,1 % til 5,3 % hos pasienter i gruppe NYHA II, fra 13,2 % til 8,1 % for pasienter i gruppe NYHA-III, og fra 24,9 % til 16,7 % for pasienter i gruppe NYHA IV. Alle tallene i prosent per pas-år. Videre fant man ved studiets sluttkontroll en forandring i NYHA-klassene, ved at

pasientene var signifikant klinisk bedre, og at livskvalitet var bedret. P-verdier på henholdsvis 0,003 og 0,009. Metoprololbehandling av 15 sviktpasienter i 1 år, forhindret 1 innleggelse i sykehus på grunn av akutt forværring av hjertesvikt.

#### 7.4 Fokus på angiotensin-II-reseptorblokkade

**ELITE-II-studien:** Studier fra like før overgangen til et nytt årtusen, viser at effekten av denne medikamentgruppen har en statistisk signifikant effekt i hjertesviktbehandling (74). ELITE-II-studien viste en like god effekt som behandling med ACE-hemmer, men en langt hyggeligere bivirkningsprofil, og pasientene ser derfor ut til å tolerere denne hemmeren bedre (74). Totalt 3152 pasienter fra 46 land med hjertesvikt i klasse NYHA II-IV og ejectivesjonsfraksjon under 40 %, ble randomisert til behandling med virkestoffet losartan i to år.

**STRETCH-studien:** Når det gjelder effekt på kliniske parametre som hjertestørrelse, grad av dyspnoe og NYHA-klasse, viser virkestoffet candesartan en signifikant bedring (75). Dette ble vist under STRETCH-studien, en tysk-tjekkisk undersøkelse fra 1999. 844 pasienter med hjertesvikt gruppe NYHA II-III og gjennomsnittlig ejectivesjonsfraksjon på 39 %, ble randomisert til candesartan eller placebo i tolv uker. Maksimal belastningstid på ergometersykel ved studiestart var 417 sekunder. Tabell 4 nedenfor viser resultatene.

Tabell 4: Gjennomsnittlig bedring i belastningstid i sekunder etter doser candesartan

	4 mg/dg	8 mg/dg	16 mg/dg	Placebo
Candesartan	42	52	53	32
P-verdi	Ikke signifikant	P < 0,05	P < 0,05	

Ved administrasjon av angiotensin-II-reseptorhemmer tilkom det altså en bedring i treningstoleranse, samt kliniske parametre og subjektive plager som nevnt i teksten overfor.

## 8. DAGENS HJERTESVIKT-FORSTÅELSE

### 8.1 Moderne tenkning omkring hjertefysiologi og hjertesvikt

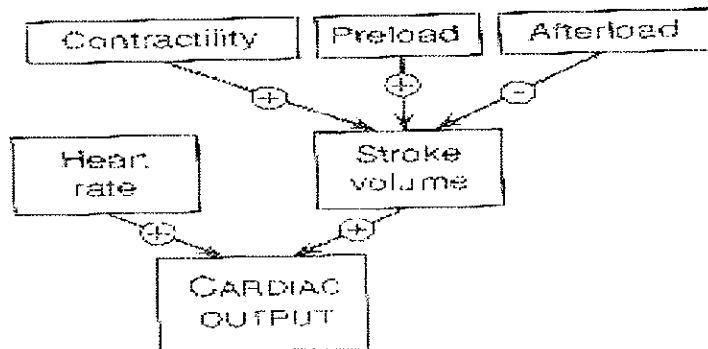
Hjertesvikt vil i endestadiet være hovedmanifestasjonen ved nær sagt de fleste kardielle sykdommer nevnt under kapittel 4.4. Dette gjelder både ved isjemisk hjertesykdom, kardiomyopati, hypertensjon, hjerteklaffsykdom, medfødte hjertesykdommer og perikardielle sykdommer.

Som vi har sett viste eksperimentelle studier på myokardfibre en rekke hittil ukjente egenskaper. Frank-Starling forsøkene avdekket fiberens forsterkede effekt av økt fiberlengde. Og senere ble det klart at muskelfiberens lengde etter kontraksjon, er direkte avhengig av arbeidets størrelse, altså load of work, og uavhengig av muskelens lengde før kontraksjon. Dette betyr at henholdsvis preload og afterload var "oppdaget". En tredje oppdagelse som dagens moderne sviktforståelse bygger på, var det faktum at vi får øket kontraktil kraft ved stimulering med en positiv inotropisk substans på muskelfiberen. Alle disse elementene må tas i betraktning for å forstå hjertets pumpefunksjon i den viktige oppgaven med å imøtekomme systemiske behov. Som figur 4 viser, bestemmes minuttvolumet (MV) av fire faktorer: Hjerterefrekvens (HF), samt kontraktilitet, preload og afterload, som sammen utgjør slagvolumet (SV). Slagvolumet er differensen mellom ende-diastolisk (EDV) og endesystolisk volum (ESV). Denne differensen dividert på ende-diastolisk volum gir ejectionsfraksjonen (EF). Matematisk blir dette:

$$MV = HF \times SV = HF \times (EDV - ESV)$$

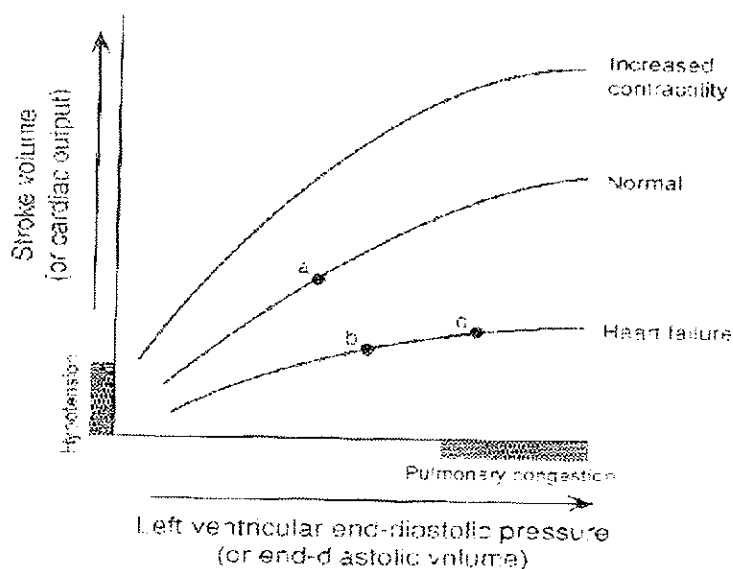
$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$





Figur 4: Forholdene som påvirker slagvolum og minuttvolum

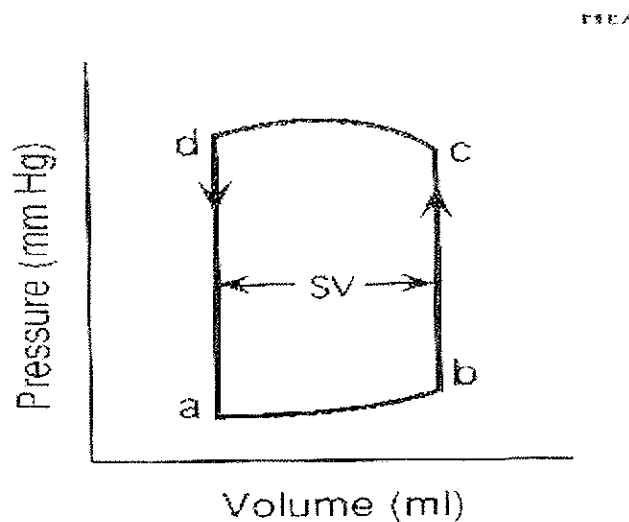
Som vi tidligere har sett, kan man i dag ved hjelp av non-invasive og invasive beregne kammervolum, og dermed bestemme ejeksjonsfraksjonen. Dette er et godt estimat av grad av hjertesvikt. Det er imidlertid vanskelig å mene noe om hva preload og afterload betyr i disse matematiske sammenhengene. Frank og Starling viste at jo større arteriell innstrømming fra høyre atrium i diastole, dess større ejeksjonsvolum i påfølgende systole. Dette kan framstilles i diagram som vist nedenfor på figur 5.



Figur 5: Frank-Starling-kurven for normalt hjerte (a) og et hjertesvikt-hjerte (b)

Horisontal akse viser preload, eller endediastolisk trykk eller volum som også uttrykker preload, mens vertikal akse beskriver slagvolum eller minuttvolum ved konstant hjertefrekvens og afterload. Kurvene som er inntegnet viser et normalt hjerte i midten, et svikt-hjerte nederst og et hjerte påvirket av positiv inotropisk substans øverst. Vi ser at i hjertet med svikt, er minuttvolumet redusert i forhold til et friskt hjerte, og at slagvolum bare er svakt økende hos pasienter med svikt ved økende endediastolisk volum.

Når det gjelder afterload og dennes betydning viste Downing og Sonnenblick at afterload var definert av ventrikulær veggtenisjon som skapes under systole, og avspeilet den motstand ventrikkelen måtte overvinne for å kunne pumpe ejsjonsvolumet ut i systemkretsløpet. Veggtenisjonen er matematisk utledet av La Place, som vist tidligere. Ventrikulær veggtenisjon øker derfor ved økt intraventrikulært trykk, som for eksempel ved hypertensjon, eller ved økt kammerstørrelse, som ved dilatert kardiomyopati. En hensiktsmessig måte å illustrere dette på grafisk, er å lage et ventrikulær-trykk-diagram som vist på figur 6

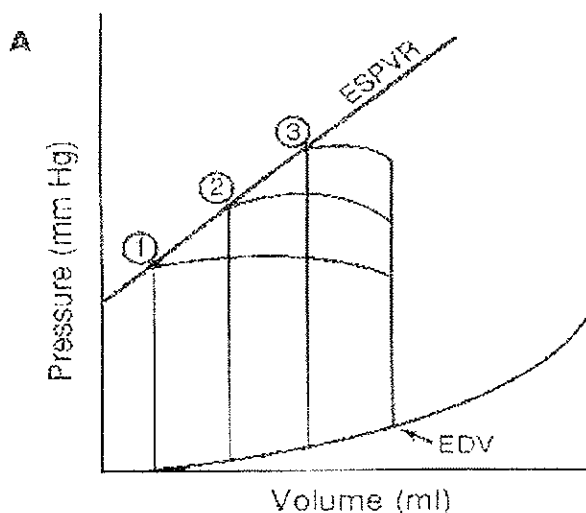


Figur 6: Trykk-volum-kurve for 1 hjertesyklus

Kort fortalt beskriver denne figuren 1 hjertesyklus med diastole og systolefase. Trykket som er gjengitt på den vertikale akse representerer venstre ventrikketrykk, og volum på horisontal akse avspeiler venstre ventrikkelvolum. Fra punktet a, idet mitralklaffen åpner,

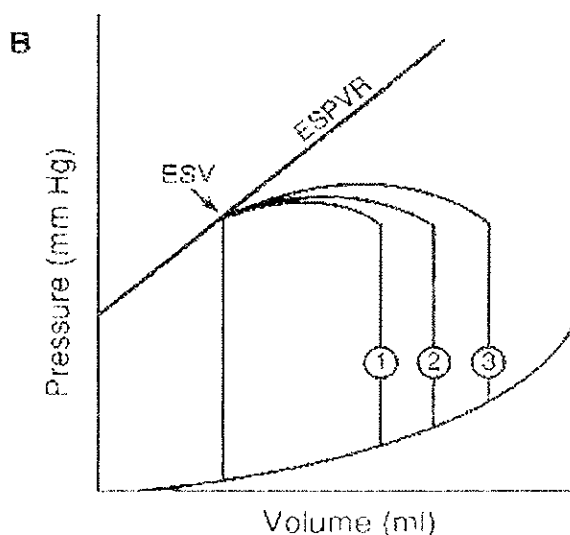
ser vi at diastolisk ventrikulær fylning starter, og kurven bøyer en tanke inntil punkt b, som har et høyere ventrikulært trykk enn ved a. Denne kurven fra a til b gjenspeiler passiv diastolisk fylning (compliance) og den passive elastiske egenskapen i ventrikkelveggens muskulatur. I punktet b starter systolisk kontraksjon med rask ventrikulær trykkøkning i denne volumkonstante ventrikkelen (isovolumetrisk kontraksjon). Ved punkt c overgår ventrikulært trykk det trykket som er i aorta ascendens, og aortaklaffen åpner derfor for ejeksjon. Ejeksjonen varer fram til punkt d, der ventrikulært trykk ikke lenger overgår dette aortatrykket. Dette medfører følgelig at aortaklaffen stenger. Fra punktet c til d minsker systolisk ventrikkelvolum, mens ventrikketrykket er stigende fram til ralaksasjonsfasen begynner ved punkt d. Trykkfallet fra punkt d skyldes relaksasjonen, men vi ser at volumet forholder seg konstant i diastolens relaksasjonsfase fra d til a (isovolumetrisk relaksasjon), inntil trykket i venstre ventrikkel er lavere enn trykket i venstre atrium.

Idet afterload øker, det vil si at aortatrykket har et høyere trykk som ventrikkelen må pumpe mot, vil det oppstå en større resistens mot ventrikulær tømning i ejeksjonsfase. Dette betyr at ventrikkelen får tømt en mindre andel av totalt ventrikkelvolum ut i aorta enn normalt. Konsekvensen blir at endesystolisk volum øker, og da faller også slagvolumet. Sammenhengen mellom endesystolisk volum og økende afterload er gjengitt på figur 7. under. Vi ser at denne sammenhengen er tilnærmet lineær.



Figur 7: Sammenhengen mellom endesystolisk volum og økende afterload

Når det gjelder preload, kan man også i det samme diagrammet vise hvordan dette arter seg. Av figur 8 ser vi at uansett hvordan preload, og dermed det endediastoliske volumet, endrer seg, vil slagvolumet justere seg på en slik måte at det endesystoliske volumet forblir det samme. Vel og merke når afterload holdes konstant. Frank-Starling mekanismen besørger dette. Konklusjonen blir derfor at uansett ventrikulært diastolisk volum, kan ventrikkelen effektivt tømme innholdet.

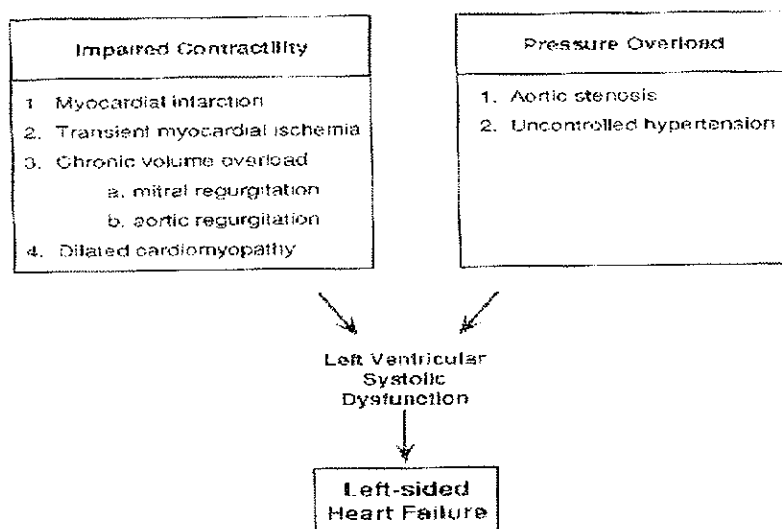


Figur 8: Sammenhengen mellom endediastolisk volum (preload) og slagvolum

I det foregående har jeg beskrevet noen momenter omkring dagens moderne forståelse av hjertets funksjon under fysiologiske forhold. I det følgende skal jeg vise hvordan hjertet og hjertefunksjonen opptrer idet sykdom og svikt tilkommer.

### 8.1.1 Systolisk dysfunksjon

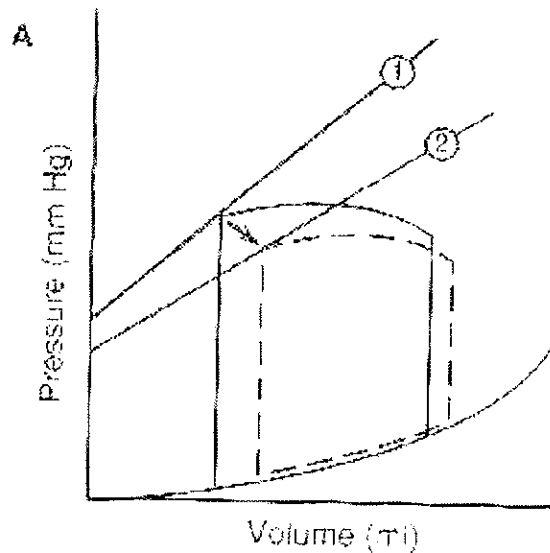
Hjertesvikt opptrer mest vanlig som følge av systolisk eller diastolisk dysfunksjon. Dette innebærer redusert ventrikulær evne til kontraksjon i systolefase, eller redusert ventrikulær fyllingsevne i diastolefase. Ser vi isolert på systolisk svikt, viser figur 9 ulike årsaker til dette.



Figur 9: Årsaker til venstresidig systolisk hjertesvikt

Tar vi for oss trykk-volum kurven igjen på figur 6, vil vi se at systolisk svikt medfører at det lineære forholdet mellom trykk og volum, synker ved progredierende hjertesvikt. Dermed faller slagvolum, og det endesystoliske volumet øker. Dette betyr at ejsksjonen til det systemiske kretsløpet, er mindre enn hos hjertefriske fordi ventrikkelenes pumpefunksjon er svekket, og blodvolum som egentlig skulle vært propellert framover, staves retrograd. Ventrikkelen jobber mot en patologisk forhøyet afterload, som plasserer volum- og trykk-overload på venstresidig myokard. Hos sviktpasienten tilstrebes å beholde slagvolumet, og dette skjer ved at endediastolisk volum øker når endesystolisk volum øker. Bakdelen med bevart slagvolum i dette tilfellet, er at økt endediastolisk volum skjer på bekostning av økt endediastolisk trykk, på grunn av compliance-kurven. Og økt endediastolisk trykk gir økt atrietrykk, som etter en tid gir økte trykkforhold i lungekarsengen. Dette er gjengitt på figur 10. For å monitorere utviklingen i svikten, kan man hele tiden kontrollere mitralflowen ved hjelp av elektrokardiografi (E og A-bølger).

Høyresidig forhøyet afterload på ventrikkelen oppstår idet pulmonalt blodtrykk stiger, oftest assosiert med venstre ventrikkel dysfunksjon. Isolert høyresidig hjertesvikt er et sjeldent fenomen, men dette reflekterer oftest økt høyresidig afterload grunnet pulmonal parenchymatøs sykdom eller vaskulær sykdom. En slik isolert høyresidig svikt kalles cor pulmonale.

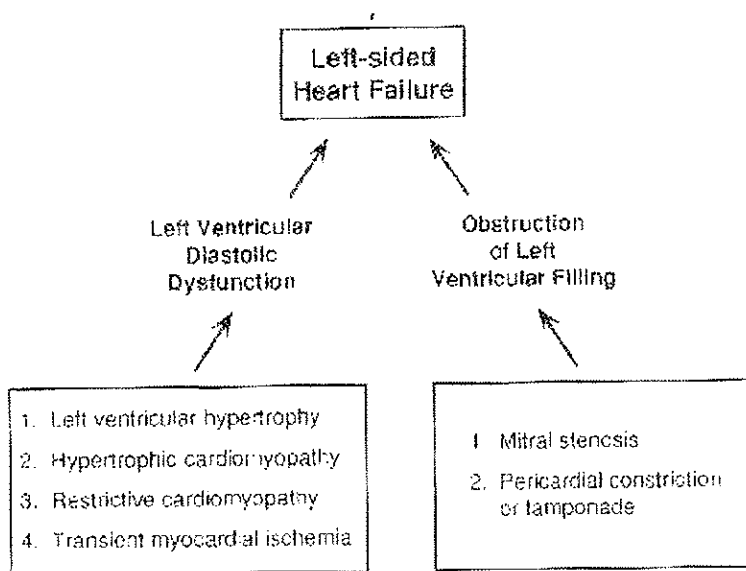


Figur 10: Trykk-volum-kurve i normalsituasjonen (1) og ved hjertesvikt (2)

Destruksjon av myocytter leder også til systolisk dysfunksjon. Viktigste og hyppigste årsak til dette representerer alle pasienter som utvikler postinfarktsvikt etter isjemisk sykdom. I tillegg har jeg tidligere pekt på noen andre grunner til myokardiell destruksjon, som for eksempel dilatert kardiomyopati og kroniske volumoverbelastnings-tilstander som ved klaffesykdom. Den patofysiologiske mekanismen til kontrakttil systolisk svikt ved disse sistnevnte tilfellene er ikke hundre prosent kjent, men histologisk er det vist at myocyttsvinnet oftest er minimalt. Flere påstander er blitt satt fram for å forklare den cellulære mekanismen til disse grunnene til systolisk svikt. Noen hevder intracellulær energimetabolisme er forstyrret og medfører progressivt celledap. Andre mener endringer i det kontraktile apparatets proteinstruktur, forstyrrelser i calcium reopptaksmekanismen i sarkoplasmatiske retikulum eller redusert følsomhet for calcium kan ligge bak. Det foreligger imidlertid ingen dokumentert og fullgod forklaring på svikttilstanden tross minimalt myokardielt celledap i disse tilfellene. Følgene av kontrakttil svikt innebærer fall i slagvolum, og tegn på forward failure oppstår. I tillegg får ukomplett tømning av venstre ventrikel retrograde konsekvenser i form av stuvning i lungekarsengen, mens konsekvensene for høyresiden medfører forhøyet systemvenøse trykk.

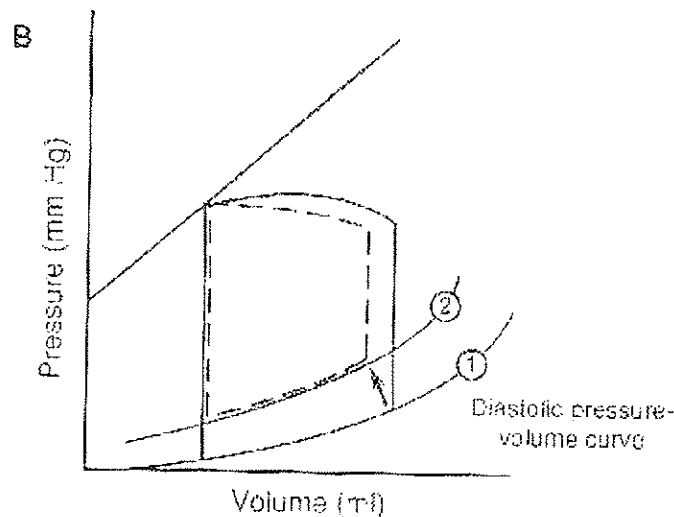
### 8.1.2 Diastolisk dysfunksjon

Det er estimert at omtrent 40 % av pasienter med etablerte tegn til hjertesvikt har intakt ventrikulær systolisk funksjon. Flertallet demonstrerer derfor tegn på diastolisk svikt. Figur 11, nedre gir en kortfattet årsaksforklaring til diastolisk hjertesvikt.



Figur 11: Årsaker til venstresidig diastolisk hjertesvikt

Ikke ulikt som ved systolisk svikt finnes det en rekke patofysiologiske forklaringer på sviktelementet. Man kan oppsummere med å si at to hovedgrunner ligger bak: Enten svekket tidlig aktiv relaksasjon av ventrikkelen, som er en aktiv energiavhengig prosess, eller økt veggstivhet i ventrikkelveggen, som er en passiv iboende egenskap i veggen. Akutt myokardiell isjemi er en tilstand som skaper forbigående diastolisk dysfunksjon ved at energileveransen til myocytene midlertidig opphører. Ventrikulær hypertrofi og restriktiv kardiomyopati forårsaker kronisk tap av elastisitet, ved at andelen av bindevev øker. Dette gjør veggen stivere. Rent fysiologisk kan man vise at etter 50-årsalderen erstattes 1 % av muskelfibrene med bindevev per år, som en naturlig prosess. Ved for eksempel hypertensjon, øker denne andelen. Imidlertid kan prosessen reverseres av angiotensin II-reseptor blokker. Følgene kan gjengis grafisk i et trykk-volum diagram som på figur 12.



Figur 12: Trykk-volum-urve for normalt hjerte (1) og ved økende venstresidig diastolisk hjertesvikt (2)

Vi ser at endediastolisk volum er minsket i forhold til normalsituasjonen. Slagvolumet synker derfor tilsvarende. Dessuten forårsaker volumbelastningen forhøyet diastolisk trykk. Pasienter med diastolisk dysfunksjon presenterer oftest symptomer på forhøyet vaskulært trykk i lungekarsengen og får dermed dyspnøe. Symptomer på forward failure ses imidlertid sjelden ettersom systolisk funksjon som regel er adekvat.

## 8.2 Kompensasjonsmekanismer

Hovedbudskapet til kompensasjonsmekanismene er å sørge for at minuttvolum kan opprettholdes på tross av redusert kardial funksjon (76). Initialt, ved lette eller moderate situasjoner med hjertesvikt, lykkes disse mekanismene i sitt oppdrag. Problemet er at flere av mekanismene etter hvert vil skyte over mål. Det vil si at effekten ikke lar seg begrense, og resultatet bidrar omsider til forverret sviktsituasjon. Dette er beskrevet i hjertesviktens vonde sirkel på figur 13. Alle de tre neurohumorale kompensasjonsmekanismene, både aktivering av sympaticus, renin-angiotensin-systemet og vasopressin-sekresjonen, er i utgangspunktet gunstig for sviktpasienten. Sirkulerende blodvolum øker og bidrar til at hjertefunksjonen får øket preload å jobbe med. På sikt, dersom disse systemene får virke over tid ved etablert kronisk hjertesvikt, opplever man at forhøyet venøs tilbakestrømming induserer forverring av de pulmonale vaskulære konsekvensene. Nemlig øket



perfusjons- og hydrostatisk trykk i lungekarsengen, med interstitielt ødem som følge. I tillegg skaper nevrohormonale kompensasjonsmekanismer øket tonus i perifere arterioler, og øket total perifer motstand tilkommer. Av formelen som sier at blodtrykket tilsvarer minuttvolumet multiplisert med total perifer motstand, skjønner man da at blodtrykket vil øke med øket systemarterielt blodtrykk. Følgene for sviktpasienten er initialt at man lykkes i å opprettholde et adekvat perfusjonstrykk, men etter hvert som ventrikkel-funksjonen svikter blir pumpemotstanden og afterload i overkant av ventrikkelenes kapasitet og redusert minuttvolum tilkommer. Aktivering av kompensasjonsmekanismer er forbundet med blant annet prognose og overlevelse. En naturlig innfallsvinkel for behandling av hjertesvikt vil derfor være å begrense aktivering av kompensasjonsmekanismer. Nedenfor følger en kort presentasjon av de ulike mekanismene og hvordan deres bidrag virker inn på hjertesvikten, samt litt om ulike markører som man har observert, og som sannsynligvis spiller inn i hjertesviktbildet:

**Intrakardiale mekanismer:** En rekke fysiologiske tilpasninger finner sted i hjertet som respons på øket ventrikulært volum og trykk. Noen av disse har jeg allerede pekt på tidligere i teksten. Frank-Starling mekanismen er allerede tidlig i sviktutviklingen sentral idet øket preload med øket endediastolisk volum og trykk bidrar til forsterket ventrikulær kontraksjon. Slagvolumet vil derfor initialt opprettholdes og besørge adekvat systemisk sirkulasjon. Denne mekanismen har heldigvis god effekt ved mild og moderat hjertesvikt, men kun begrenset positiv virkning hos pasienter med utbredt systolisk dysfunksjon og alvorlig hjertesvikt. Dette kommer fram av Frank-Starling kurven på figur 5 som ble presentert på side 41. Vi ser at jo alvorligere hjertesvikten er, dess flatere og lavere blir kurven som representerer slagvolum ved øket endediastolisk volum. Generell ventrikulær hypertrofi er en annet fenomen som inntreffer ved etablert hjertesvikt. Som tidligere påpekt er veggtennsjonen fra La Place's lov utledet til å være omvendt proporsjonal med veggtykkelsen. Et hypertrofiert hjerte har dermed større masse å fordele økt veggtennsjon over, og den økte veggtennsjonen kan dermed fordeles over et tykkere lag av hjertemuskelceller. Samtidig medfører kardial hypertrofi at antall muskelfilamenter som bidrar i systolisk funksjon øker. Det er to måter denne hypertrofien kan skje på: Eksentrisk hypertrofi oppstår som følge av ventrikulær volum overbelastning, som ved mitralinsuffisiens og

aortainsuffisiens. Dette inducerer nydannelse av sarkomerer i serie med de allerede eksisterende sarkomerene i myocytene. Resultatet blir derfor ikke nødvendigvis et markert tykkere vegglag, men heller et større ventrikkelvolum med større ventrikulær kammerradius. Kronisk trykk overbelastning som ved hypertensjon og aortastenose derimot, inducerer nye sarkomerer som innrettes parallelt med de allerede eksisterende sarkomerene. Dermed økes ventrikulær veggtykkelse og i mindre grad ventrikulært volum.

**Adrenerge mekanismer:** Fall i minuttvolum medfører minsket luminalt trykk i arcus aorta og i carotisarteriene. Dette gjør at trykkfølsomme reseptorer som signaliserer trykkfallet via vagus- og glossopharyngealnerven til sentralnervesystemet, får redusert firing. Det kardiovaskulære senteret i medulla oblongata i hjernestammen svarer med å skru opp frekvensen av afferente sympatiske signaler til en rekke organer, samtidig som parasympatisk aktivitet hemmes. På hjertet fører dette til økt hjerterefreknens og økt kontraktil funksjon som direkte medierer økt minuttvolum. Økt sympatisk aktivitet virker også på perifere alfa-reseptorer i perifere arterier, arterioler og vener ved at disse konstrigerer. Dette har initialt avgjørende positive konsekvenser fordi venøs tilbakestrømming øker, og total perifer motstand øker. Et adekvat systemarteielt blodtrykk opprettholdes dermed.

**Renin-angiotensin-systemet:** Redusert minuttvolum ved hjertesvikt medfører redusert trykk og perfusjon i renale arterioler knyttet til det glomerulære filtrasjonsapparatet. Dette, i tillegg til økt sympatikustonus, bidrar til sekresjon av peptidhormonet renin fra de jukstaklomerulære cellene ved Bowmanns kapsel i nyrene. Renin virker på det leverproduserte peptidet angiotensinogen og danner angiotensin. Enzymet angiotensin konvertase, spalter dette peptidet til aktivt angiotensin II, som blant annet er en potent systemisk vasokonstriktor. Resultatet blir derfor hevet tonus i glatt muskulatur i perifere arterioler, som øker den totale perifere motstanden og opprettholder dermed blodtrykket. I tillegg påvirker dette hormonet tørstesenteret i hypothalamus slik at pasienten får økt tøstefølelse, samt at aldosteronproduksjonen i binyrecortex stimuleres. Aldosteron er omtalt nedenfor. Renin-angiotensin-systemet bidrar derfor til at intravasulært volum

øker, som betyr økt venstresidig ventrikulær preload og økt minuttvolum via de kardiale kompensasjonsmekanismene.

**Aldosteron:** Både angiotensin II og økt sympatisk aktivitet bidrar til økt aldosteronproduksjon i binyrebarken. Dette hormonet virker først og fremst på nyretubuli og medierer økt natrium reopptak, og hemmer kalium reopptak. Vann i nyretubuli følger natrium, og dermed konserveres vann i kroppen og urinutskillelsen minker. Dette gjør at det sirkulerende blodvolumet øker i forhold til normalsituasjonen, og dermed øker preload.

**Antidiuretisk hormon:** Dette er et hypofysehormon som utskilles fra baklappen som respons på blant annet angiotensin II, øket aktivitet i perifere arterielle baroreseptorer og sekresjon av atriell natriuretisk peptid som omtalt nedenfor. Hormonet har først og fremst stor effekt på distale del av nefronene hvor vannreabsorpsjonen stimuleres. Dermed blir samlet effekt som ved aldosteronsekresjon, nemlig øket sirkulerende blodvolum og preload. Sekresjon av antidiuretisk hormon, eller vasopressin som det også kalles, er øket hos mange hjertesviktpasienter, mediert via mekanismene nevnt ovenfor.

**Atrie natriuretisk peptid:** Dette hormonet fra atriene i hjertet skal balansere det forhøyede intraatrielle trykket som følge av trykk- og volum overbelastning hos hjertesviktpasienten. Effekten er kort sagt nært antagonistisk til angiotensin II, vasopressin og aldosteron. Dessuten balanserer natriuretisk peptid sekresjonen av de nevnte klassiske "svikthormonene". Kliniske kjemiske analyser viser at plasmanivået av dette anti-kompensasjonsmekanisme-hormonet, er elevert hos sviktpasienter (77). Faktisk så ser man at plasmanivået er proporsjonal med intrakardiell trykkøkning. Samtidig ser man også dessverre at effekten på endeorganene over tid svekkes, spesielt i nyrene hvor natriuretisk peptid etter en tid virker hyporesponsivt. Studier med angiotensin-II-reseptorhemmeren candesartan på hjertesviktpasienter, har vist at man får signifikant redusert mengden av atrie natriuretisk peptid (ANP), samt brain natriuretisk peptid (BNP) i sirkulasjonen (77). Placebogruppen hadde ikke denne reduksjonen. Det er også vist i

kliniske studier at kardiovaskulære hendelser hos hjertesviktpasienter ble redusert når sviktbehandlingen ble ledet utifra mengde sirkulerende BNP (78).

**Prostaglandiner:** Prostaglandiner øker glomerulær filtrasjon ved at de virker på efferent og afferent arteriole og regulerer perfusjonen gjennom Bowmanns kapsel. Renin-angiotensin-systemet stimulerer til prostaglandinsyntese, og derfor skal man med forsiktighet administrere prostaglandinsyntesehemmere til hjertesviktpasienter som er avhengige av å opprettholde god nyrefunksjon med høy glomerulær filtrasjonsrate for å redusere den totale volum overbelastningen som foreligger.

**Endothelin:** Som tidligere påpekt spiller endothelin en aktiv og viktig rolle i reguleringen av tonus i glatt muskulatur i karveggene. Effekten er konstrigerende. Frigjøringen fra endotelcellene øker ved økt mekanisk stress på karveggen som ved blant annet atherosklerose og hypertensjon. Kliniske studier viser at endothelin vanligvis er forhøyet ved hjertesvikt, og dette hormonet er satt i sammenheng med utviklingen av pulmonal hypertensjon.

**Cytokiner:** Klassiske inflammatoriske cytokiner som blant annet tumor nekrose faktor alfa, interleukin-1 og interleukin-6, spiller en avgjørende rolle for remodelering av vev ved blant annet myokardielt infarkt og perifere karskader. Også disse stoffene er signifikant forhøyet ved etablert hjertesvikt (77), men det er usikkert om de er markører for en sykdomsprosess eller om de har en selvstendig patofysiologisk betydning. Som vi senere skal se, er det vist at angiotensin-II-reseptorhemmere reduserer mengden sirkulerende cytokiner som er forhøyet ved hjertesvikt (77). Når det gjelder tumor nekrose faktor alfa (TNFa), ble denne oppdaget i 1975, som en endotoksin-indusert serumfaktor som forårsaket nekrose i sår. Det ble imidlertid kartlagt senere at denne faktoren også spiller en avgjørende rolle i en rekke betennelses- og remodeleringsprosesser. Det finnes en direkte relasjon mellom grad av hjertesvikt og forhøyede verdier an TNFa. Anticytokiner i behandlingsøyemed kan motvirke den uheldige effekten av TNFa (77).

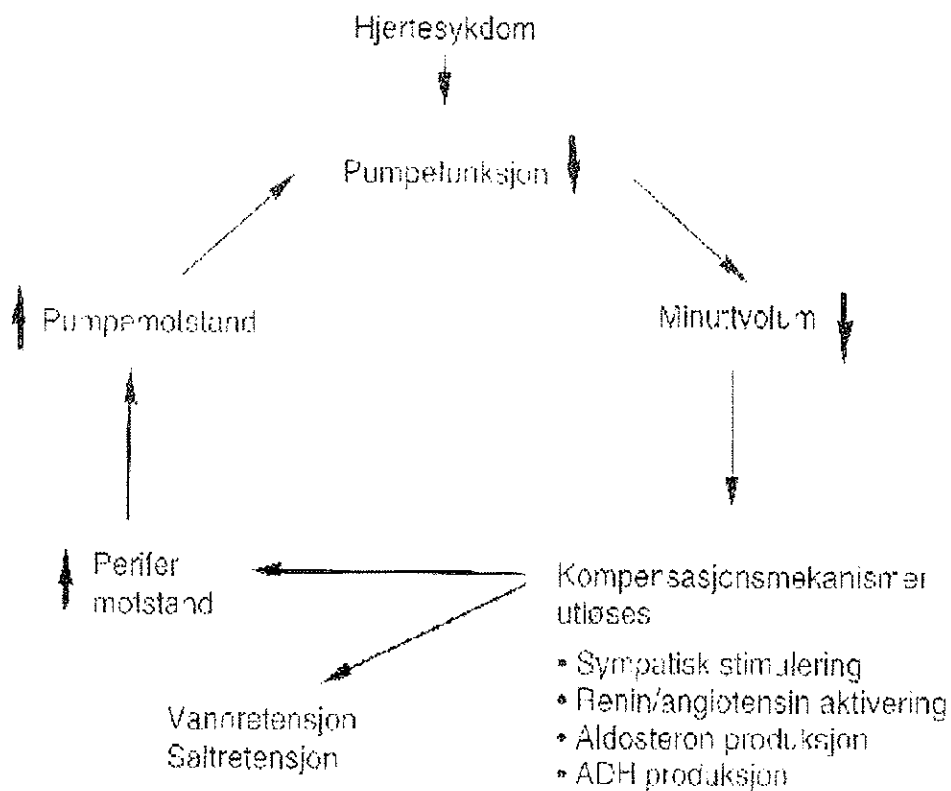
**Nitrogenoksyd:** Endoteldysfunksjon som ved atherosklerose er velkjent og tidligere beskrevet i teksten. Blant annet danner endotelet den potente vasodilaterende mediatoren nitrogenoksyd. Ved etablert hjertesvikt har man sett at både myokard og perifere kar har redusert evne til dilatasjon som uttrykk for endoteldysfunksjon. Man antar videre at denne endoteldysfunksjonen er av sentral betydning for atheroskleroseutvikling og progresjon av hjertesvikt, i tillegg til at blant annet nettopp atherosklerose skaper denne dysfunksjon.

### **8.3 Hjertesviktens patofysiologi – den vonde sirkelen**

Det er kjent at hjertesviktpasienter har et lavere minuttvolum i forhold til perifert systemisk behov. Bildet kan karakteriseres i tre forhold (79):

1. Redusert kontraktil funksjon som følge av skadet eller tapt hjertemuskulatur
2. Kardiell pumpemotstand er for høy (afterload for stor)
3. Utilstrekkelig fylling av ventrikler i diastolefase

For å bøte på tapt minuttvolum, har som sagt organismen en rekke kompensasjonsmekanismer som vil gjøre seg gjeldende. Dette skjer i korte trekk ved at kroppen på ulike måter blant annet prøver å konservere væskevolum, endre det sirkulerende blodvolumets plassering og øke perifer karmotstand. Sistnevnte faktor har en uheldig effekt på den allerede etablerte hjertesviktsituasjonen, fordi ved økt karmotstand øker kardiell pumpemotstand og da er vi tilbake til punkt 2 som er nevnt som årsak til hjertesvikten. Hjertesviktens kompensasjonsmekanisme bidrar dermed til ytterligere sviktpotensiale. Dette er beskrevet i hjertesviktens vonde sirkel på figuren under.



Figur 13: Hjertesviktens vonde sirkel

## 8.4 Klassifisering av sviktpasienten

Ut fra kliniske symptomer som nevnt ovenfor, og pasientens objektive funksjonsnivå, har amerikanske forskere kunnet lage en enkel oversikt som gir indikasjoner for blant annet behandlingsaspektre og prognose (80). Denne oversikten, som ble presentert som New York Heart Association, Classification of Heart Failure (NYHA), plasserer hjertesviktpasienten i én av fire funksjonsgrupper. Dette er gjengitt i tabell 1 under. Tabellen er nok først og fremst utarbeidet for å lette et relativt tungt klinisk arbeide med å identifisere hjertesvikt, samt å nivådiagnostisere sykdommens alvorlighetsgrad. Imidlertid må tabellen betraktes som veiledende, spesielt fordi prognosen vil variere

betydelig i forhold til pasientalder og hjertesviktens årsak. Tabellen forutsetter at pasienten er under optimal farmakologisk behandling.

Tabell 2: Klassifikasjon og prognose ved hjertesvikt

NYHA-klasse	Funksjonsnivå	Ett års dødelighet
I	Ingen symptomer på hjertesvikt ved vanlig fysisk arbeid	5-10 %
II	Symptomer på hjertesvikt ved moderat fysisk aktivitet	10-20 %
III	Symptomer på hjertesvikt ved lett fysisk aktivitet	30 %
IV	Symptomer i hvile og økende symptomer ved all fysisk aktivitet	35-50 %

## 9. BEHANDLINGSREGIMER I DAG

### 9.1 Behandlingsmål

Dagens behandling av kroniske hjertesviktpasienter innebærer nøye oppfølging. Spesielt etter oppstart av ny medikamentell intervensjon. Pasienter som kan ha nytte av kirurgisk operativ behandling bør så tidlig som mulig siles ut av pasientgruppen, for å unngå unødvendige komplikasjoner. For pasienter opp til ca 60 år, er det også av avgjørende betydning å overveie hjertetransplantasjon. Dette gjelder for de fleste pasienter med alvorlig hjertesvikt i NYHA-gruppe IV.

Det har de siste årene blitt satt sterk fokus på å bevisstgjøre både pasienten og pårørende om hvilke forventninger man kan stille seg til moderne sviktbehandling. Som er grov tommelfingerregel, pleier man å si at pasienter kan oppleve å få redusert svikttilstanden sin ned én NYHA-gruppe, ved hjelp av dagens medisiner (81). Det vil si fra NYHA-gruppe IV til III, fra III til II og så videre. I tillegg til medikamentell intervensjon har det i årevis eksistert en rekke ikke-medikamentelle anbefalinger å rette seg etter som

pasient. Som vi har sett daterer disse seg langt tilbake i tid, fra lenge før den moderne utviklingen innen kardiologi startet på slutten av 1900-tallet.

Både som pasient og behandler er det svært nyttig å være klar over ulike behandlingsmål for dagens hjertesviktsituasjon. Selvsagt avhenger behandling av etablert hjertesvikt, av sviktens årsak, som vi har påpekt kan være vanskelig å diagnostisere. Terapien har fire hovedmål når det gjelder systolisk venstre ventrikkeldysfunksjon (82):

1. Avdekking og korrigering av den underliggende årsaken til hjertesvikten. Dette kan dreie seg om for eksempel kirurgisk behandling, invasiv intervensjon, aggressiv medikamentell intervensjon, eller opphør eller reduksjon av forverrende faktorer.
2. Eliminere akutte forverrende tilstander som bringer pasienten over i en ukompensert situasjon.
3. Eliminere akutte symptomer ved stuvningssvikt.
4. Forlenge langtidsoverlevelsen.

## **9.2 Ikke-medikamentell behandling**

Pasienter kommer langt på vei med å lindre plagene i forbindelse med sin hjertesvikt ved å utnytte ikke-medikamentelle behandlingsprinsipper og andre enkle tiltak. Dette kan dreie seg om blant annet:

### **9.2.1 Saltrestriksjon**

Salt i kroppen holder på væske. Det er dermed hevet over enhver tvil at et begrenset saltinntak gjennom kosten, vil medføre lavere inter- og intracellulære kolloid-osmotiske trykk som trekker på vann. Man reduserer derfor risiko for dannelse av interstitielle ødemer i lunger og i perifere vev.

### **9.2.2 Væskerestriksjon**

Begrenset inntak av væske er nyttig hos pasienter med generelle ødemer. Et slikt tiltak kan være forskjellen mellom det at pasienten kan klare å gå for egne bein, og det at han ikke klarer å bevege seg på grunn av smerter fra ødemene. For eksempel kan man



starte et opplegg med en drikkemengde på 1200 ml daglig. Hvis pasienten hver morgen noterer vekt, og man ser at vekten og ødemene går ned med væskerestriksjon, kan det være mulig å redusere diuretikamedikasjonen.

### 9.2.3 Alkoholforbruk

Etanol har en kjent depressiv virkning på myokardfunksjonen (83). Hjertesvikt-pasienter bør derfor på det sterkeste anbefales å redusere alkoholforbruket, og å kutte store enkeltinntak. Nesten 50 % av kroniske alkoholikere viser subkliniske tegn på venstre ventrikkelfunksjon, med forstørrelser av atriale og ventrikulære kaviteter, og de konsekvenser dette gir (83). Data fra SOLVD-studien fra år 2000 viste imidlertid et overraskende resultat. Her ble dødelighet blant hjertesviktpasienter sammenliknet for pasienter som hadde et moderat alkoholforbruk (1-14 drinker i uken), med avholdspasienter. Resultatene er gjengitt i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Relativ risiko for kardiovaskulær død eller hospitalisering hos sviktpasienter med moderat alkoholforbruk sammenliknet med avholdspasienter.

Hendelse	Relativ risiko	95 % KI	P-verdi
Kardiovaskulær død	0,78	(0,69-0,89)	P < 0,01
Hospitalisering for svikt	0,86	(0,75-0,98)	P < 0,05
Totaldød	0,78	(0,69-0,91)	P < 0,01

Vi ser at moderate mengder alkohol ikke medfører uheldig virkning på pasienter med hjertesvikt, eller fatal kardiovaskulær død. Imidlertid betyr ikke dette at behandlere skal gå ut med informasjon til pasienten om å konsumere alkohol, men den avkrefter at et moderat forbruk er skadelig.

### 9.2.4 Røyking

Det er også et velkjent fenomen (imidlertid ikke bevist) at røyking er assosiert til endotelfunksjon som disponerer for trombose. Dessuten okkuperer karbonmonoksydfraksjonen oksygenets bindingssteder i hemoglobinet, og reduserer blodets oksygenbærende evne. Det er derfor anbefalt at alle hjertesviktpasienter bør røykeavvennes. En

canadisk studie fra 2001, med datamateriale fra SOLVD-studien, viste at røyking er en sterk og uavhengig risikofaktor for død og utvikling av hjertesvikt for pasienter med redusert hjertefunksjon (84). Samme studie konkluderte også med at røykestopp har en uttalt og hurtig inntredende effekt, som er minst like stor som effekten av medikamentell hjertesviktbehandling. Faktisk er det statistisk signifikant bevist at sviktpasienter som kutter røyken, har samme dødelighet som aldri-røykere (85).

### **9.2.5 Fysisk aktivitet og fedme, og seksuell aktivitet**

Mosjon har gunstig effekt på blant annet hjertemuskulaturen og skjelett-muskulatur ved at gjennomblødningen bedres (86). Man unngår derfor muskelsvinn. Dessuten oppnår man en langt bedret kardiell kollateral kretsløpsdannelse, spesielt hos pasienter med koronarsykdom. Det er imidlertid viktig at arbeidsnivået tilpasses, slik at man ikke oppnår akutt eksacerbasjon med redusert minuttvolum, eller lungestuvning. Mange pasienter med alvorlig svikt, får dekkilve ødemer under fysisk aktivitet. Pasienter bør tilbys organisert hjertetraining, og pasienter bør opplyses om at mosjon og fysisk aktivitet bedrer livskvalitet, men det er ikke kjent at prognosen bedres. Mange studier viser at hjertesviktpasienter ikke bare tåler fysisk trening, men også bedrer sin funksjonelle evne. Det er også vist at fysisk trening forsinker den skadelige remodelleringen av venstre ventrikkel, som er en del av sviktutviklingen. Når det gjelder seksuell aktivitet anbefales det til å tilrettelegge for individuell rådgivning.

En italiensk studie fra 1999, viste sammenhengen mellom trening og kardiale hendelser hos 99 hjertesviktpasienter i NYHA-klasse III og IV, med gjennomsnittsalder på 59 år (87). Treningsgruppen ble instruert i fysisk aktivitet, i inntil 60% av VO<sub>2</sub>, tre ganger i uken i 8 uker, senere to ganger i uken. Kontrollgruppen fikk ikke denne instruksjonen. Resultatene er gjengitt i tabell 5 nedenfor:

Tabell 5: Kardiale hendelser etter 1 år

Kardial hendelse	Trening n = 50	Kontroll n = 49	P-verdi
Hjertedød	9	20	P = 0,01
Svikt-hendelse	3	3	P ikke signifikant
Hospitalisering	5	14	P = 0,02
Til sammen	17	37	P = 0,006

Man finner med andre ord at fysisk trening av hjertesviktpasienter bedrer funksjonell kapasitet og livskvalitet, og reduserer hjertedødeligheten. Antallet pasienter i studien er imidlertid for lite til at denne studien kan tillegges særlig vekt. Den samme studien konkluderte med at oksygenopptak og thallium-score økte i treningsgruppen med henholdsvis 18 og 24%, med p-verdi < 0,001. Det tilkom ingen forandring i kontrollgruppen.

Overvekt har alltid blitt betraktet som en betydelig risikofaktor ved kardiovaskulær sykdom. En studiegruppe fra USA har undersøkt sammenhengen mellom fedme og dødelighet blant hjertesviktpasienter (88). Dette skjedde i perioden fra 1995 til 2000 hvor 1734 pasienter med uttalt hjertesvikt ble klassifisert etter body mass index (BMI). Resultatet overrasket mange, ved å vise at overvekt ikke gir øket dødelighet. Det er imidlertid mange som har stilt seg kritisk til dette resultatet, ikke minst fordi at 40 % av pasientene hadde idiopatisk kardiomyopati som årsak til svikten, og at pasientene hadde ejsjonsfraksjon under 23 %, noe som tilsier at de aller fleste pasientene var såpass syke at vanlige risikofaktorer ble satt ut av spill.

### 9.2.6 Nervøse plager

Søvnvansker og angst forekommer hyppig hos hjertesviktpasienter. Nattlig dyspnoe og vannlating er å regne for kardinalsymptomer, og forstyrrer følgelig nattesøvnen. En optimal medikamentell sviktbehandling vil være gunstig for disse pasientene. Benzodiazepiner viser en akkumulerende tendens hos sviktpasienter, og må derfor administreres med forsiktighet (89). Det samme gjelder nevroleptika og antidepressiva.

### **9.2.7 Elektrolyttforstyrrelser**

Hjertesviktpasienter har ofte tendens til leggekramper. Dette skyldes intramuskulære elektrolyttforstyrrelser som som regel følger av intensiv diuretikabehandling med tap av blant annet kalium. Dessuten bør hjertesviktpasienter få tilskudd av magnesium dersom elektrolyttforstyrrelser er problematiske.

### **9.2.8 Reiser**

Ikke sjelden oppnår turister fra Norden å pådra seg mage- og tarminfeksjoner ved besøk i utlandet. Spesielt nå som reisemålene inkluderer fjerne land i blant annet Afrika og fjerne Østen. Akutte diarétilstander forrykker væskebalansen, og er svært uheldig for pasienter som er under væskerestriksjon og behandling med diuretika og ACE-hemmer.

### **9.2.9 Vaksinasjoner**

Infeksjoner og feber er lite gunstig i en sviktsituasjon på grunn av økte metabolske krav. Pasienter anbefales derfor å få vaksine selv mot relativt harmløse influensainfeksjoner og pneumokokkinfeksjoner.

## **9.3 Medikamentell behandling**

Uavhengig av funksjonsklasse, bør hjertesviktpasienter behandles medikamentelt. Riktignok, hvis ejectivesfraksjonen er over 40 % hos pasienter i NYHA-gruppe I, er det lite sannsynlig at medikamentell intervensjon har noen nytte. Tabell 3 nedenfor viser en oversikt over moderne medikamentell behandling av hjertesviktpasienter, med utgangspunkt i NYHA-klassene (90). Tabellen beskriver på ingen måte rekkefølgen i behandlingsopplegget.

Tabell 3: Hovedtrekk i medikamentell intervensjon hos hjertesviktpasienter.

Medikament	NYHA-klasse			
	I	II	III	IV
ACE-hemmer	Ved EF < 40 %	Alle pasienter som tolererer ACE-hemmere		
Diuretika		Vanligvis sammen med ACE-hemmer		
Betablokker	Alle stabile med svikt pga koronarsykdom eller kardiomyopati			
Digitalis	Ved atrieflimmer		Ved sinusrytme og atrieflimmer	
Aldost-antag			Lavdose spironolakton anbefales	
Nitrater	Vanlig dose ved angina pectoris		Høydose kan forsøkes	
Acetylsalisylsyre	Ved koronarsykdom			
Warfarin	Ved dil kardiomyopati, atrieflimmer, ve ventr aneurysme, etter infarkt			
Statin	Ved koronarsykdom			

### 9.3.1 Vasodilatasjon

Vasodilatorer kan inndeles etter virkested; arteriesiden, venesiden eller begge sider. Legemidler som er designet for å mediere vasodilatasjon har til hensikt å dempe vasokonstriktive endogene systemer blant dem renin-angiotensin-systemet, aldosteronsekresjonen og sympaticustonus.

**Balansert vasodilatasjon:** ACE-hemmere kalles en balansert vasodilator fordi den dilaterer både perifere arterioler på arteriesiden og perifere kapasitanskar på venesiden. Disse legemidlene har en dokumentert gunstig antihypertensiv effekt ved hjertesvikt. De bedrer prognosen av alle grader av svikttilstanden, samt bedrer livskvalitet og reduserer behovet for innleggelse i sykehus. Dette er beskrevet i den store CONSENSUS-I-studien som tidligere er omtalt. I kjølevannet av denne studien, ble det også foretatt en ti-års oppfølgingsstudie på de samme pasientene (91). Riktignok var kun fem av 253 pasienter i live etter ti år. Alle fem tilhørte enalapril-gruppen, mens alle i kontrollgruppen var døde innen disse ti årene. Konklusjonen i studien blir dermed at dette viste at overlevelses- evnen var fordoblet i forhold til hva man kunne forvente. Det ble også samtidig konkludert med at etter en gjennomsnittlig behandlingstid på seks måneder av alvorlig hjertesvikt, blir effekten av ACE-hemmeren enalapril opprettholdt i minst fire år.

Effekten oppnås gjennom hemming av den enzymatiske omdanningen av inaktivt angiotensin til angiotensin II og dermed redusert mengde sirkulerende angiotensin II (92). Nettoeffekten er perifer vasodilatasjon, eller mer korrekt, hemmet vasokonstriksjon, med redusert venstresidig preload og afterload, og øket minuttvolum som konsekvens. Dette gjør at terskelen for å utløse den nevrohumorale kompensasjonen heves. I tillegg hemmes produksjon av aldosteron, og dermed øker natrium diurese, og vi får redusert sirkulerende blodvolum og bedret stuvningssituasjon. En tredje effekt av ACE-hemmere er å hemme degraderingen av det antihypertensive, vasodilaterende stoffet bradykinin. Bradykinin spaltes også av angiotensin konvertase, og blant dette stoffets roller i kroppen, er en av dem å indusere biosyntese av vasodilaterende prostaglandiner.

**Venøs dilatasjon:** Blant disse medikamentene finner vi de organiske nitratene. Effekten oppnås gjennom induksjon av relaksasjon av glatt muskulatur i kapasitanskar på vensiden. Mekanismen er komplisert men innbefatter omdanning til nitrogenoksid og stimulering av guanylat cyclase som produserer syklisk GMP. Dette gir stimulering av protein kinase og defosforylering av lette myosinkjeder i glatte muskelceller. Venøs dilatasjon reduserer høyre- og venstresidig ventrikulær preload. Ved høye doser ser man i tillegg arteriolær dilatasjon, og eventuell utvikling av systemisk hypotensjon, med aktivering av sympaticus og påfølgende tachykardia. Hos pasienter med etablert hjertesvikt uteblir derimot denne aktiveringen på grunn av at afterload reduseres og dermed øker minuttvolumet. Beste argument for å gi hjertesviktpasienter med angina-symptomer nitrater, er at preload reduseres, som forhindrer volum overbelastning i venstre ventrikkel. Dermed holdes myokardiell oksygenetterspørsel nede. I tillegg stabiliserer nitratene koronare vasospasmer, og øker dermed perfusjonen.

**Arteriell dilatasjon:** For å redusere systemblodtrykket, trenger man å dilatere arterioler, slik at total perifer motstand synker. Dette reduserer afterload, og som tidligere beskrevet, gir dette en mer effektiv systolisk kontraksjon ved at ventrikulære fibere kontraherer til en kortere endesystolisk fiberlengde enn ved konstant forhøyer afterload. Nettoeffekten er øket minuttvolum med en høyere plassering av kurven i Frank-Starling diagrammet på side 41. uansett endediastolisk volum. Dermed balanseres redusert perifer motstand med

øket minuttvolum, slik at systemblodtrykket forholdes noenlunde uendret hos hjertesviktpasienten. Hydralazin er et eksempel på et slikt legemiddel. Preparatet brukes riktignok ikke i Norge. Ofte kombineres hydralazin med betablokker for å forhindre øket sympatikusaktivitet som kan oppstå ved akutte hypotensive episoder etter administrasjon av arterioledilaterende medikament. Det er også vist at hydralazin i kombinasjon med ACE-hemmer og isosorbidnitrat, bedrer overlevelsen hos pasienter med hjertesvikt (93).

**Calciumkanal-blokkade:** Denne gruppen legemidler har foreløpig ingen plass i standardbehandlingen av hjertesviktpasienter. Noen varianter av calsuimblokkerne er til og med kontraindiserte hos pasienter med redusert ventrikulær systolisk funksjon. Imidlertid har nye generasjoner av calcium-blokkere gunstig effekt som tilleggsmedikasjon ved angina pectoris. I tillegg, viser studier at dersom diastolisk dysfunksjon foreligger, mens systolisk ventrikulær funksjon er bevart, som ved hypertrofisk kardiomyopati, har calcium-blokkere gunstig effekt. PRAISE-studien viste en signifikant reduksjon i dødelighet hos pasienter med kardiomyopati (94). Effekt kan påvises både på intravaskulær glatt muskulatur i tillegg til på myocytter. I perifere kar, inkludert koronare kar, oppnår man relaksasjon, og dermed øket perfusjon, ved at calcium-influx hemmes. Dermed oppstår både perifer og koronar vasodilatasjon. I myocytene, som også er avhengige av tilstrekkelige mengder calcium både ved eksitasjon og kontraksjon, oppnår man dermed redusert kraftutvikling, og ved noen typer calcium-blokkere, redusert hjertefrekvens. Oksygenetterspørselen faller dermed.

### 9.3.2 Diuretika

Diuretika, har som tidligere beskrevet, vært kjent i cirka 30 år nå. Det finnes tre hovedtyper diuretika; loop-diuretika, thiazider og kaliumsparende diuretika, avhengig av virkested på nyretubulus (95). Hovedintensjonen til disse medikamentene er å favorisere nyreutskillelsen av natrium og vann ved å hemme reopptak av elektrolytter. Dermed reduseres blodvolumet og venøs tilbakestrømming. Preload på venstre ventrikkel minker og man unngår stuvningsfenomener i lungekarsengen (96). Man finner ikke signifikant redusert minuttvolum ved bruk av diuretika, fordi man befinner seg på den flate delen av Frank-Starling kurven som vist på figur 5. Intensjonen er å redusere endediastolisk volum

og trykk slik at hydrostatisk krefter ikke forårsaker pulmonalt interstitielt ødem. Man skal vise forsiktighet med diuretika dersom lungeødem ikke er tilstede, fordi overdosering kan medføre dramatisk volumtap med redusert ventrikkelfylling og dermed redusert minuttvolum. Diuretika kombineres derfor alltid sammen med ACE-hemmer. Alene, er det ikke vist at diuretikabehandling har bedret overlevelse, men utgjør allikevel hjørnesteinen i bekjempelsen av stuvningssymptomatologi i akutfasen. Diuretika er også indisert ved diastolisk ventrikulær dysfunksjon. Imidlertid trenger disse pasientene elevert diastolisk trykk for å fylle ventrikkelen for å opprettholde slagvolumet og minuttvolumet. Ofte må man da bare akseptere en viss backward failure med perifere ødemer hos pasienter med diastolisk dysfunksjon.

### 9.3.3 Positivt inotrope medikamenter

Medikamenter som øker myokards kontraktilitet omfatter blant annet beta-adrenerge agonister, phosphodiesterase-hemmere og digitalis glykosider. Alle disse substansene virker gjennom å bedre intracellulær systolisk calciumtilgjengelighet i myocytene. Dette innebærer en større og hurtigere kraftutvikling i det kontraktile apparatet, noe som øker ventrikkelenes pumpeevne. Frank-Starlingkurven heves dermed og slagvolumet øker ved enhver preload.

**Beta-agonister:** Sympatomimetika benyttes først og fremst i systemisk hemodynamisk øyemed i akutte sviktsituasjoner med redusert ventrikulær kraftutvikling og hypotensjon. Ved moderate doser stimuleres intrakardielle beta-1-reseptorer, og kraftigere kontraksjon og økt hjertefrekvens er resultatet. Ved høye doser stimuleres dessuten perifere alfa-reseptorer i karveggen. Dette gir vasokonstriksjon og øket total perifer motstand. Dermed sikrer man akseptabelt systemisk blodtrykk.

**Phosphodiesterase-hemmere:** Denne gruppen virker ved å hemme enzymet som spalter intracellulære syklisk AMP. Dermed oppnår man økt kontraksjonskraft, eller rettere sagt hemmet, redusert kontraksjon på grunn av mangel på denne intracellulære budbringeren.



**Glykosider:** Digitalis har årelang tradisjon i hjertesviktbehandlingen, faktisk århundrelang tradisjon, selv om dokumentasjon mangler. Og den dag i dag dominerer faktisk bruk av digitalis, hjertesviktbehandlingen i flere europeiske land (2). Imidlertid viste amerikanske forskere i 1997 at digoksin ikke påvirker totaldødelighet ved kronisk hjertesvikt. Man fikk en liten økning i plutselige arytmidødsfall og en liten nedgang i sviktdødsfall (97). Den samme studien sier imidlertid at digoksin gir mindre sykelighet, og reduksjon i pleiebehov. En annen studie viste at dersom man seponerte digoksin til sviktpasienter som i tillegg fikk ACE-hemmer og diuretika, forverret hjertesvikttilstanden seg. Effekten av digitalis oppnås gjennom å hemme ATPase-aktivitet i sarkolemma, slik at intracellulært natrium øker. Dermed øker også intracellulært calcium fordi  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  exchangeren svekkes. Som resultat øker derfor kontraksjonskraften, og ventrikulær tømning ved ejsjon bedres.

#### 9.3.4 Betablokkade

Betablokkere hører nå definitivt med i hjertesviktbehandlingen. Man oppnår redusert inotropi, redusert chronotropi og redusert konduksjon i hjertets ledningssystem, både i hvile og i aktivitet (98). Der er gjort mange studier som verifiserer dette. En amerikansk studie fra 1999 viste for eksempel at for 67 pasienter med stabil, etablert hjertesvikt i ulike NYHA-grupper, fikk alle gruppene signifikant bedret ejsjonsfraksjon (99). Både pasienter med mild og moderat hjertesvikt, både av isjemisk eller non-isjemiske årsaker, har nytte av betablokkade parallelt med administrasjon av ACE-hemmere og diuretika, eventuelt digitalis i tillegg. Den eksakte mekanismen som gjør at mortaliteten reduseres er ikke forstått, men mye tyder på at beta-blokkernes antiarytmiske effekt spiller en vesentlig rolle. Dette viste SOLVD-studien fra USA i 1999, hvor totalt 6797 pasienter med både symptomatisk og asymptomatisk systolisk hjertesvikt deltok (71). Man fant en markant redusert dødelighet, som mest av alt skyldtes reduksjon av rytmedød, og død på grunn av pumpevikt. Effekten oppnås ved å binde beta-reseptorer i forkant av endogent noradrenalin, som frigjøres fra terminale sympaticusnevroner ved øket sympaticustonus, eller fra binyrebarken. Dermed oppnår man redusert hjertefrekvens og redusert kontraksjonskraft, ved at intracellulært calcium holdes nede. Myokardielt oksygenbehov synker. Man oppnår også at afterload synker ettersom hjertefrekvens og

blodtrykk synker. Mange studier verifiserer dette, og konkluderer med at beta-blokkade gir gunstige hemodynamiske resultater både når det gjelder endediastolisk venstre ventrikketrykk og volum, slagvolum og systolisk og diastolisk funksjon og slagarbeid (100, 101 og 102). I tillegg er det gjennom en dansk substudie fra MERIT-studien bevist at behandling med beta-blokkade virker mot den fryktede remodelering av venstre ventrikkel som finner sted ved hjertesvikt (53). Både dimensjoner og funksjon av ventrikkelen blir påvirket i gunstig retning. Studien ble gjennomført med magnetisk-resonnans undersøkelse på 41 pasienter.

### **9.3.5 Angiotensin-II-reseptorblokkade**

Denne legemiddelgruppen er et alternativ til ACE-hemmere, dersom man utvikler intoleranse mot ACE-hemmere, oftest i form av kronisk hoste eller nyresvikt. Kliniske studier viser at angiotensin-II-reseptorhemmere har en symptomatisk effekt ved hjertesvikt som nesten er like god som for ACE-hemmere. Dette er vist gjennom ELITE II-studiene, hvor man sammenliknet ACE-hemmeren captopril med angiotensin-II-reseptorhemmeren losartan (103). Man fant en ikke-signifikant overdødelighet, og da spesielt plutselig død, i losartangruppen. Effekten oppnås gjennom å selektivt hemme angiotensin-II-reseptoren, og hindrer dermed dette hormonets effekt på endeorganene. Blant disse er balansert dilatasjon av arterier og vener, redusert sympaticusaktivitet, redusert frisetting av aldosteron, redusert lungekapillærtrykk, redusert myokardhypertrofi, redusert sekresjon av vasopressin og nedsatt tørstefølelse.

### **9.3.6 Aldosteronantagonisme**

Antagonister til aldosteron synes å utgjøre et viktig supplement ved behandling av hjertesvikt, for å dempe effektene av renin-angiotensin-aldosteron-aksen. Blant annet ble dette vist i RALES-studien, en britisk studie fra 1999, hvor 1663 pasienter med gjennomsnittsalder på 65 år ble randomisert til behandling med spironolakton eller placebo (104). Alle ble gitt standard hjertesviktbehandling med loop-diuretika, ACE-hemmer og eventuelt digitalis, og alle hadde eksesjonsfraksjon under 35%. Da studien hadde pågått over 24 måneder ble den stoppet på grunn av betydelig redusert dødelighet i behandlings-

gruppen. Resultatene for relativ risiko i spironolaktongruppen er gjengitt i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4: Relativ risiko for død for pasienter behandlet med spironolakton

Dødsårsak	Relativ risiko	95% Konf.interv	P-verdi
Total død	0,70	(0,60-0,82)	P < 0,001
Sviktdød	0,64	(0,64-0,80)	P < 0,001
Plutselig død	0,71	(0,54-0,95)	P = 0,02
Hospitalisert for svikt	0,65	(0,54-0,77)	P < 0,001

Effekten oppnås gjennom intracellulær kompetitiv binding til aldosteronreseptoren. Dermed oppnås reduksjon i aldosteroninduserte effekter som absorpsjon av natrium og utskillelse av kalium, magnesium og hydrogenioner i distale tubuli. Aldosteronantagonist er indisert ved hjertesvikt som symptombehandling mot ødemer, i kombinasjon med diuretika.

## 9.4 Særskilt behandling

### 9.4.1 Antitrombotika og statiner

Acetylsalisylsyre har en viktig farmakologisk funksjon hos hjertesviktpasienter som har svikt på grunn av koronarsykdom (105). Trombosedannelse i atherosklerotiske plakk motvirkes. Det er påvist at bruk av dette stoffet reduserer dødeligheten ved hjerteinfarkter, samt frekvensen av nye infarkter. Statiner bør også gis til pasienter med hjertesvikt på grunn av koronarsykdom. Disse medikamentene senker serum-lipidverdiene, ved hemming av enzymet HMG-CoA reductase i leveren. Dermed oppnås redusert endogen kolesterolsyntese.

### 9.4.2 Antikoagulasjon

Antikoagulasjon hos hjertesviktpasienter er ikke bevist indisert. Vanligvis, kanskje mest på erfaringsmessig grunnlag, gis warfarin til pasienter med alvorlig hjertesvikt, spesielt ved dilatert kardiomyopati, atrieflimmer, ventrikkelaneurysmer, ved nyoppståtte ventrikkeltromber samt etter myokardielt infarkt.

### **9.4.3 Antiarytmika**

Antiarytmisk behandling inngår heller ikke som standard legemiddelgruppe hos hjertesviktpasienter. Få eller ingen kontrollerte studier har vist noen gunstig effekt av forskjellige antiarytmika som primærprofylakse på dødelighet hos hjertesviktpasienter. Faktisk kan slik medisinerings, med unntak av digitalis, medføre forverret sviktbilde. Imidlertid ses ofte akutt oppståtte arytmier sammen med hjertesvikt, og er ved siden av progredierende svikt, hovedårsaken til dødsfall hos hjertesviktpasienter. Innstilling av antiarytmika, med unntak av enkle supraventrikulære arytmier, skal på dette grunnlaget initieres av spesialist.

## **10. KIRURGISK HJERTESVIKTBEHANDLING**

### **10.1 Invasiv behandling**

Det finnes i dag en rekke kirurgiske operative inngrep som kan korrigere hjertesviktens årsak. Utviklingen har vært svært omfangsrik de siste årene. Det er derfor ikke hensiktsmessig å gå i detalj på dette i denne teksten, men en kort presentasjon av noe av det som er mest vanlig, hører hjemme.

Klaffekirurgi kan reparere ufunksjonelle hjerteklaffer både i mitral, tricuspidal, pulmonal og aortaostiene. Dette gjelder i så vel stenotiske som insuffisiente tilfeller. Eventuelt kan kunstige hjerteklaffer erstatte de ufunksjonelle kroppsegne klaffene. Innenfor de medfødte årsakene til hjertesvikt, kan man nå også utrette en hel del, for å eliminere sviktutviklingen. De isjemiske hjertesykdommene i koronararteriene kan effektivt behandles med invasive teknikker som blant annet kan innebære mekanisk dilatasjon med ballonger og eventuelt med stentinnleggelse. I tillegg kan man by-passe koronare stenoser med påsydde kar fra for eksempel aorta. Mulighetene er mange. Hjertesviktpasienter må imidlertid alltid utredes av spesialist før invasiv behandling kan være aktuelt.

## 10.2 Hjertetransplantasjon

I Norge foretas det årlig mellom 25 og 35 hjertetransplantasjoner, alle ved Rikshospitalet (106). Hadde det vært større tilgang på donorhjerter, ville nok dette tallet vært langt høyere. Gapet mellom tilbud av donorhjerter og behovet for transplantater er et stadig økende globalt problem. Hovedbegrunnelsen til dette er en stadig reduksjon i donorer samt at antallet pasienter med terminal hjertesvikt stadig øker (107). Og det er i all hovedsak pasienter med alvorlig hjertesvikt i gruppe NYHA-IV og uansett alder, som er aktuelle kandidater for transplantasjon.

Når det gjelder overlevelse ved hjertetransplantasjoner, er dette hyggelig lesing sammenliknet med medikamentelt behandlet hjertesvikt (106). Ti års overlevelse etter hjertetransplantasjon ligger på 50 %. Dette er vesentlig høyere enn ved medikamentell behandling av svikttilstanden i henhold til overlevelse i NYHA-tabellen på side 41, uansett funksjonsklasse.

Bruk av dyreorganer, såkalte xenotransplantater, har man lenge stilt store forhåpninger til. Men slike behandlingsalternativer vil nok fremdeles la vente på seg, i og med at regjeringen i Norge, i tråd med Europarådets anbefalinger, har foreslått å forlenge forbudet mot xenotransplantasjoner til 2005 (108). Hovedbegrunnelsen er de etiske og medisinske dilemmaer slik behandling reiser.

I lys av dette har man sett nødvendigheten av å intensivere utviklingen av et alternativ til den kritiske situasjonen som både donormangelen, xenotransplantatutsettelsen og den økende forekomsten av terminal hjertesvikt, skaper. Derfor har forskning og utvikling av kunstige hjertepumper fått økt aktualitet (109).

## 10.3 Sviktbehandling med mekaniske hjerter

Den første randomiserte studien av langtidsbehandling med venstre ventrikkelstøtte ved terminal hjertesvikt ble nylig avsluttet og presentert i USA (110). Her ble 129 pasienter med hjertesvikt i terminalstadiet som ikke var kandidater til transplantasjon, randomisert til enten implantasjon av mekanisk pumpe til støtte for venstre ventrikkel, eller til optimal medikamentell sviktbehandling. Resultatene var som vist under i tabell 10.

Tabell 10: Overlevelse ved venstre ventrikelstøtte eller medisinsk behandling

Overlevelse	Ventrikelstøtte	Medisinsk beh.	P-verdi
1 år	52 %	25 %	P = 0,002
2 år	23 %	8 %	P = 0,09

Forskerne bak studien konkluderer derfor med at bruken av kunstig hjertepumpe gav en klinisk meningsfull overlevelsesgevinst og en bedret livskvalitet. Imidlertid var frekvensen av alvorlige komplikasjoner mer enn dobbelt så høy for støtte-gruppa enn for medisinn-gruppa. Og dessuten, kan ikke disse resultatene ta opp kampen med gevinsten man får ved hjertetransplantasjon. Men teknologiske nyvinninger kan imidlertid bety store konsekvenser for kvaliteten på mekaniske hjerter, og på sikt være et reelt alternativ til transplantasjon eller i alle fall som "bridge to transplant", det vil si mekanisk hjerte som støtte i påvente av donor (111).

## 11. MORGENDAGENS HJERTESVIKTBEHANDLING

Det er på det rene at en hjertesviktsituasjon må anses som en dynamisk tilstand hvor myokard til enhver tid utvikles og remodelles av interne og eksterne stimuli, for å til stadighet imøtekomme nye fordringer. Dette i strid med tidligere hvor man betraktet en sviktsituasjon som en statisk prosess med skade av myokard. I remodelleringen ligger molekylære og cellulære mekanismer til grunn for blant annet eksitasjonprosessen, kontraktil- og reguleringsmekanismen, vekstfaktorer og reseptorer og signalsystemer. Sannsynligvis innebærer flere av disse momentene innholdet i morgendagens hjertesviktforskning og forskning på området.

Dagens hjertesviktforskning peiler seg stadig mer inn på intracellulære mekanismer i myocytene for å avdekke faktorer som bidrar i sviktelementet. Det er derfor naturlig å spå at en god del tid vil bli viet til dette formålet i årene framover. Som vi har sett tidligere i teksten gjelder dette spesielt cytokiner, som er markert forhøyet ved

hjerter-svikt. Immunfaktorer vil derfor sannsynligvis vise seg å bli både til inspirasjon og veiledning i den pågående leting etter nye og bedre sviktmedikamenter.

Et annet felt som stjeler mange overskrifter er forskningen omkring pro-hormonet atrienatriuretisk faktor (pro-ANF). Men mye arbeid gjenstår før man kan etablere forståelse om hvilken rolle dette pro-hormonet har i hjertesvikten.

Celletransplantasjon med inkorporering av friske muskelceller fra skjelett-muskulatur i syke hjerter, er i dag et felt som vies stor oppmerksomhet. Det er i dag knyttet store forventninger til dette, men fagfeltet er såpass nytt at dokumentasjon ennå ikke foreligger.

Det er tidligere beskrevet at hjertesviktpasienter, i hovedsak, enten dør av akutt oppstått arytmi eller progredierende hjertesvikt. Arytmidødeligheten utgjør 50 % av alle dødsfall hos hjertesviktpasienter. MADIT-II-studien, som nylig er lansert, tar for seg hvorvidt hjertedefibrillator bør institueres på alle hjertesviktpasienter med ejeksjonsfraksjon under 30 %. Denne problemstillingen med vil nok gjøre seg gjeldende i større grad fremover, ettersom kunnskapen og tilgjengeligheten øker, og dokumentasjonen viser gunstige resultater for overlevelse.

Tilslutt, som vi har sett, forventes teknologiske nyvinninger som skaper mer effektive mekaniske hjerter som et behandlingsalternativ til hjertesviktpasienten, enten i påvente av transplantasjon eller for å midlertid avlaste venstre ventrikkel. Større studier omkring dette emnet teller mange, og de første resultatene forventes i løpet av året 2003.

## 12. LITTERATURLISTE

1. Astrolite, Nr 3 1999
2. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. (van Veldhuisen, Charlesworth, Crinjs, Lie) *European Heart Journal* 1999;20:666-72
3. The gap between reliable evidence and adoptance of therapies. (Yusuf, Teo) 1999;20:637-8
4. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl, side 5
5. Norsk elektronisk legemiddelhåndbok på internett; Hjertesvikt
6. Pathophysiology of Heart diseases (Lilly) Chapter 9 – Heart Failure, page 147
7. Legemiddelhåndbok for helsepersonell, kap 8.
8. Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt. Kronisk hjertesvikt – forslag til handlingsprogram *Tidsskr for den norske lægeforening* 1999;119:3427-31
9. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
10. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study (Cowie, Wood, Coats, Thompson) *European Heart Journal* 1999;20:421-8
11. Heart failure in the population at large; news from the real world (Mosterd) *European Heart Journal* 1999;20:398-9
12. Astrolit, Nr 3 2000
13. The epidemiology of heart failure (Cowie, Mosterd, Wood) *European Heart Journal* 1997;18:208-25
15. Heart failure survival among older adults in the United States. A poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population (Croft, Giles, Pollard, Keenan) *Arch Intern Medicine* 1999;159:505-10
16. The Heart, Chapter 25 – The heart and endocrine diseases, page 285-289
17. Heart Failure survival among older adults in the United States. A poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population (Croft, Giles, Pollard, Keenan) *Arch Intern Med* 1999;159:505-10
18. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study (Cowie, Wood, Coates, Thompson) *European Heart Journal* 1999;20:421-8
19. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen) kap 35
20. Pathophysiology of heart diseases (Lilly) Chapter 9:98-104
21. Physiology (Berne & Levy) Chapter 30
22. Når hjertet svikter – En opplysningsbok om hjertesykdommer (Storstein) 1975
23. Mechanisms of Disease: The pathogenesis of coronary disease and the acute coronary syndromes (Fuster, Badimon, Badimon, Chesebro) *New English Journal of Medicine* 1992;326:310-18
24. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen) kap 35
25. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen) kap 35
26. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen) kap 35
27. Robbins Pathologic Basics of Disease (Cotran, Kumar, Robbins) 1989:553-70
28. Textbook of Cardiovascular medicine: Chronic ischemic heart disease (Braunwald) 1992
29. Pathophysiology of Heart Diseases (Lilly) Chapter 6:98-112
30. Pathophysiology of coronary artery occlusion in acute infarction (Maseri, Chierchia, Davies) *Circulation* 1986;73:233
31. Robbins Pathologic Basics of Disease (Cotran, Kumar, Robbins) 1989:553-70
32. Robbins Pathologic Basics of Disease (Cotran, Kumar, Robbins) 1989:553-70
33. Mechanisms of Disease: The pathogenesis of coronary disease and the acute coronary syndromes (Fuster, Badimon, Badimon, Chesebro) *New English Journal of Medicine* 1992;326:310-18
34. Why patients with heart failure die (Bell) *European Heart Journal* 2001;22:1523-4
35. Ventricular remodeling after myocardial infarction (Braunwald, Pfeffer) *Circulation* 1990;81:1161
36. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen), bind 1, kap 35



37. Medicinsk Kompendium (Lorenzen, Bendixen, Hansen), bind 1, kap 35
38. Pathophysiology of Heart Diseases (Lilly) Chapter 13:208-26
39. Heart Disease: A textbook of cardiovascular Medicine (Braunwald, Kaplan) 4<sup>th</sup> edition 1992
40. The Heart (Sclant, Alexander) 8<sup>th</sup> edition Chapter 22:239-263
41. Pathology (Rubin, Farber) :305-7
42. Pathophysiology of heart disease (Lily) Kap 9, side 158-9
43. A Colour Atlas of Heart Failure (Shapiro, Fox) Kap 1, side 9-12
44. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg -- 6. oppl
45. Litt tom hjerteinsuffisiens og behandlingen av denne (Frostad) Tidsskrift for den norske Lægeforening 60.årgang, 1940 side 259-68
46. Det prækliniske stadium i hjertesygdom (Smith) Journal of the American Medical Association 1926:34-8
47. Den første behandling ved hjertesvekkelse (Siebeck) Tidsskrift for den norske lægetorening 1934 side 839-41
48. Total thyreoidektomi ved hjerteinsuffisiens (Scherf) Med klinikk 33:1126.1937 Tidsskrift for den norske lægeforening
49. Medisiner før og nå (Lindemark) Kap 4, side 54-5
50. Medisiner før og nå (Lindemark) Kap 4, side 49-50
51. Medisiner før og nå (Lindemark) Kap 4, side 76
52. Medisiner før og nå (Lindemark) Kap 4, side 55-6
53. Antiremodeling effects on left ventricle during betablockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure (Grønning, Nilsson, Søndergaard, Fritz-Hansen) Journal of American Coll Cardiology 2000;35:2072-80
54. Den sirkulerende blodmengde ved kompenserte og dekompenerte hjertelidelse (Levin) Revue Sud-Americaine 5:657 1934
55. Vasomotoriske forandringer ved kronisk hjerteinsuffisiens (Müller) Tidsskr for den norske lægeforening 1933:205-13
56. Medisins historie (Margotta) 1996
57. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
58. Atlas of Heart Diseases: Heart Failure, cardiac function and dysfunction (Braunwald) Vol 4 Chapter 2 Page 2.2-2.25
59. Atlas of Heart Diseases: Heart Failure, cardiac function and dysfunction (Braunwald) Vol 4 Chapter 2 Page 2.10-2.19
60. Astrolit, Nr 4 1999
61. The Effects of Enalapril on mortality on patients with congestive Heart Failure (CONSENSUS – study group) New English Journal of Medicine 1987;316:1429-35
62. Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure (Cohn, Archibald, Zeiche, Franciosa, Hartson, Tristani, Dunkman) New English Journal of Medicine 1986;12:1547-52
63. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrat in the treatment of chronic congestive heart failure (Cohn, Johnson, Zieche, Cobb, Francis, Tristani, Smith, Dunkman) New English Journal of Medicine 1991;1:351-3
64. Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD-group) New English Journal of Medicine 1996
65. Effects of Metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-group) Lancet 1999;353:2001-7
66. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I (Swedberg, Kjekshus, Snapinn) European Heart Journal 1999;20:136-9
67. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I (Swedberg, Kjekshus, Snapinn) European Heart Journal 1999;20:136-9
68. The evidence for beta-blockers in heart failure. Equals or surpasses that for angiotensin converting enzyme inhibitors. (Cleland, McGowan, Clark) British Medical Journal, 1999;318:824-5
69. Effects of metoprolol in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study (The RESOLVED investigators) Circulation 2000;101:378-84
70. Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta-blocker therapy after myocardial infarction (Rochon, Tu, Anderson, Gurwitz) Lancet 2000;356:639-44
71. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction. (Exner, Dries, Waclawiw, Shelton) Journal of American Coll Cardiology 1999;33:916-23

72. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy (Waagenstein, Bristow, Swedberg, Camerini, Fowler, Silver) *Lancet* 1993;342:1441-6
73. Effect of metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). (Merit study group) *Lancet* 1999;353:2001-7
74. Losartan heart failure survival study (ELITE-II) (Pitt, Poole-Wilson, Furberg, Frame) American Heart Association, Atlanta Congress November 10. 1999
75. Improvement of exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilextil (Riegger, Bouzo, Petr, Münz) *Circulation* 1999;100:2224-30
76. *Medicinsk Kompendium*, bind 1, kap 35
77. Angiotensin II receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure (Tsutomoto, Wada, Maeda, Mabuchi) *Journal of American Coll Cardiology* 2000;35:714-21.
78. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations (Troughton, Frampton, Yandle, Espiner) *Lancet* 2000;355:1126-30
79. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
80. New York Heart Association: Classification of Heart Failure (NYHA-group) *American Journal of Medicine*
81. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
82. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
83. *The Heart* (Hurst) Eighth edition, kapittel 28, side 301-8
84. Relationship of current and passed smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction (Suskin, Shet, Negassa, Yusuf) *Journal of American Coll Cardiology* 2001;37:1677-82
85. Smoking cessation in heart failure: It is never too late (Lightwood, Fleischmann, Glantz ) *Journal of American Coll Cardiology* 2001;37:1683-84
86. *The Heart* (Hurst) Eighth edition, kapittel 35, side 359-63
87. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome (Belardinelli, Georgiou, Cianci, Purcaro) *Circulation* 1999;99:1173-82
88. Relation between obesity and mortality in patients with heart failure (Horwich, Fonarow, Hamilton, MacLellan) *Journal of American Coll Cardiology* 2001;38:789-95
89. *Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell* 1998-99, kap 5
90. Hjertesvikt, årsaker, diagnostikk og behandling (Madsen, Gullestad, Nitter-Hauge, Westheim) 4.utg – 6. oppl
91. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS-I. (Sweberg, Kjekshus, Snapinn) *Consensus-gruppen, European Heart Journal* 1999;20:136-9
92. *Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell* 1998-99, kap 8
93. Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure (Cohn, Archibald, Ziesche, Franciosa, Hartson, Tristani) *New English Journal of Medicine* 1975;314:1547-52
94. *Astrolit* nr 3 1998
95. *Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell* 1998-99, kap 13
96. Haemodynamic effects of furosemide and its influence on repetitive volume loading in acute myocardial infarction (Nelson, Ahuja, Silke, Okoli, Hussain, Taylor) *European Heart Journal* 1983;4:706-11
97. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure (The digitalis investigation group) *New English Journal of Medicine* 1997;336:525-33
98. Effects of Metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-group) *Lancet* 1999;353:2001-7
99. Prospective, randomized comparison of effect of long term treatment with metoprolol or carvediol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. (Kukin, Kalman, Charney and Levy) *Circulation* 1999 side 2645-51

100. Long term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy, a double-blind randomized study of bucinalolol versus placebo (Gilbert, Anderson, Deitchman, Yanowitz, O'Connell, Renlund) *American Journal of medicine* 1990;88:223-9
101. Double-blind, placebo-controlled study of long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure (Krum, Sackner, Goldsmith, Kukin, Schwartz, Penn) *Circulation* 1995;92:1499-506
102. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol (Waagenstein, Caidahl, Wallentin, Bergh, Hjalmarson) *Circulation* 1989;80:551-63
103. Losartan heart failure survival study (ELITE-II) (Pitt, Poole-Wilson, Furberg, Frame) American Heart Association, Atlanta Congress November 10. 1999
104. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (Pitt, Zannad, Remme, Cody) *New English Journal of Medicine* 1999;341:709-17
105. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 1998-99, kap 8
106. Hjertertransplantasjon i Norge (Simonsen, Andreassen, Gullestad, Lindberg, Seem, Geiran) *Tidsskr for den norske Lægeforening* 1999;119:3447-50
107. Scandiatriplant: Thirty years of cooperation in organ transplantation in the Nordic countries (Madsen, Asmundsson, Brekke, Grunnet, Persson, Salmela) *Clin Transpl* 1998:121-31
108. Ethiske vurderinger ved xenotransplantasjoner (Fiene, Geiran, Mollnes) *Tidsskr for den norske Lægeforening* 2002;122:397-400
109. Mekanisk hjerte som alternative til hjertertransplantasjon (Busund) 2002;13:1256
110. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure (Rose, Gelijns, Moskowitz, Heitjan, Stevenson, Dembitsky) *New English Journal of Medicine* 2001;345:1435-43
111. Mechanical cardiac-support devices – dreams and devilish details (Jessup) ) *New English Journal of Medicine* 2001;345:1490-3