



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon

OVERSIKTSARTIKKEL

OTTO A. SMISETH

otto.smiseth@ous-hf.no
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med utarbeiding av manus og figurer.
Otto A. Smiseth er dr.med., professor og klinikkleder. Han forsker på hjertesvikt.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVERR E. KJELDSEN

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med litteratursøk og utarbeiding av manus.
Sverre E. Kjeldsen er dr.med., professor og overlege. Han forsker på hypertensjon og hypertensiv hjertesykdom.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bayer, Merck, Sanofi og Takeda og honorar fra Takeda for studiekomitearbeid.

ØYVIND SENSTAD ANDERSEN

Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med utarbeiding av manus og figurer.
Øyvind Senstad Andersen er stipendiat og LIS-lege. Han forsker på hjertesvikt.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NISHA MISTRY

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
og
LHL-sykehuset

Hun har bidratt med manusrevidering.
Nisha Mistry er ph.d. og overlege. Hun forsker på hjerteinfarkt og hypertensjon.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARNE S. WESTHEIM

Hjertemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
Han har bidratt med manusrevidering.
Arne S. Westheim er dr.med. og tidligere overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Novartis Norge.

HELGE SKULSTAD

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Universitetet i Oslo
Han har bidratt med manusrevidering.
Helge Skulstad er dr.med., førsteamanuensis og seksjonsleder. Han forsker på hjertesvikt.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EINAR GUDE

Kardiologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Han har bidratt med utarbeiding av manus.
Einar Gude er dr.med. og overlege. Han forsker på hjertesvikt og hjertetransplantasjon.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Om lag halvparten av alle med hjertesvikt har normal ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel, og hjertesvikten tilskrives stiv hjertemuskel. Vanligste årsak er hypertensjon med ventrikkelhypertrofi.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Litteratursøk ble gjort i PubMed. Etter utvelgelse ble totalt 15 artikler om hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon inkludert. I tillegg inkluderte vi ni artikler fra eget litteraturarkiv.

RESULTATER

Diagnosen hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon forutsetter kliniske funn forenlig med hjertesvikt og objektive tegn på diastolisk dysfunksjon. Viktigste objektive tegn er økt fylningstrykk i venstre ventrikkel estimert ved ekkokardiografi. Ventrikkelhypertrofi og økte natriuretiske peptider understøtter diagnosen.

FORTOLKNING

Man behandler bakenforliggende tilstander og symptomer og bruker i hovedsak samme medikamenter som ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon.

I Tidsskriftet er det tidligere publisert en artikkel om hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (1). Artikkelen gikk inngående inn på cellulære og molekylære mekanismer, men omtalte i mindre grad årsaker, diagnostikk og behandling. Hjertesvikt med normal eller bevart ejeksjonsfraksjon er en vanlig tilstand som norske leger trenger oppdatert kunnskap om for å håndtere pasientene korrekt.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i Pubmed med søkeordene «heart failure preserved ejection fraction» OR «HFpEF» OR «diastolic heart failure» AND «randomized clinical drug trial» OR «metaanalyse» OR «mechanism» OR «diagnostics». Søket ble avsluttet 7.11.2018 og var avgrenset til artikler publisert på engelsk, men ellers ikke avgrenset til artikkeltype eller tid for publisering. Vi fikk 602 treff. Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag og 89 artikler ble valgt ut. 38 av disse ble gjennomlest i fulltekst og 15 ble inkludert. Vi

inkluderte artikler med ny og oppdatert informasjon om forekomst, sykdomsmekanisme og diagnostikk basert på kvalitet og størrelse, samt alle prospektive randomiserte behandlingsstudier av hjertesviktmedikamenter (angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer, angiotensinreseptorblokker og aldosteronantagonist) med overlevelse som endepunkt. Ingen studier med β -adrenerge reseptorblokkere ble funnet. Eksklusjonskriteriene var gamle, utdaterte og lite informative studier samt oversiktsartikler og metaanalyser som ikke bidro med ytterligere informasjon.

Vi inkluderte også ni artikler fra eget litteraturarkiv, inklusive tre store randomiserte komparative medikamentstudier som var utført på høyrisiko hypertensive pasienter for å sammenligne sykkelighet og dødelighet. Tabell 1 viser oversikt over de mest sentrale artiklene (2-8).

Tabell 1

De mest sentrale arbeidene som inngår i denne oversiktsartikkelen om hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF) og høyrisiko hypertensjon. n = antall pasienter i studien, RCT = randomisert kontrollert studie. Perindopril og benazepril er ACE-hemmere; candesartan, irbesartan, losartan og valsartan er angiotensinreseptorblokkere; spironolakton er aldosteronantagonist; atenolol er β -adrenerg reseptorblokker; amlodipin er kalsiumantagonist.

Studie (akronym)	Førsteforfatter (Ref)	Årstall	n	Type studie	Aktivt medikament	Kommentar
Medikamentelle randomiserte overlevelsesstudier av pasienter med HFpEF						
The CHARM-Preserved Trial	Yusuf S (2)	2003	3 023	RCT	Candesartan	Nøytral mot placebo
The PEP-CHF Study	Cleland JG (3)	2006	850	RCT	Perindopril	Nøytral mot placebo
The I-PRESERVE Study	Massie BM (4)	2008	4 133	RCT	Irbesartan	Nøytral mot placebo
The TOPCAT Study	Pitt B (5)	2014	3 445	RCT	Spironolakton	Nøytral mot placebo
Medikamentelle randomiserte endepunktstudier av pasienter med høyrisiko hypertensjon						
The LIFE Study	Dahlöf B (6)	2002	9 193	RCT	Losartan superior til atenolol	
The ASCOT-BPLA Study	Dahlöf B (7)	2005	19 257	RCT	Perindopril+amlodipin superior til atenolol+tiazid	
The ACCOMPLISH Study	Jamerson K (8)	2008	11 506	RCT	Benazepril+amlodipin superior til benazepril+tiazid	

Litteraturen har for øvrig vært vurdert av to av forfatterne som har ledet utarbeidingen av de siste europeiske/amerikanske retningslinjene for evaluering av diastolisk funksjon (Otto A. Smiseth) og som har organisert flere megastudier om hypertensjon (Sverre E. Kjeldsen), som er vanligste årsak til hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon.

Hjertesvikt – forekomst og definisjoner

Hjertesvikt er et klinisk syndrom som kan oppstå ved en rekke hjertesykdommer. Prevalensen i vestlige land er 1–2 % hos voksne og øker til rundt 10 % hos individer over 70 år (9).

Hjertesvikt har tradisjonelt vært tilskrevet systolisk dysfunksjon med redusert pumpekraft i venstre ventrikkel målt som redusert ejejsjonsfraksjon. Imidlertid viser en rekke studier at nesten halvparten av alle med hjertesvikt har normal ejejsjonsfraksjon, og disse pasientene har tilnærmet samme dårlige prognose som de med redusert ejejsjonsfraksjon (10). Tilstanden tilskrives diastolisk dysfunksjon og ble derfor tidligere omtalt som diastolisk hjertesvikt. Denne betegnelsen brukes nå mindre, fordi pasientene ofte også har lett nedsatt systolisk funksjon selv om ejejsjonsfraksjonen er normal. Med normal eller bevart ejejsjonsfraksjon menes verdier $\geq 50\%$. Enkelte kliniske studier har brukt verdier $\geq 40\%$ som definisjon på bevart ejejsjonsfraksjon.

Årsaker til hjertesvikt

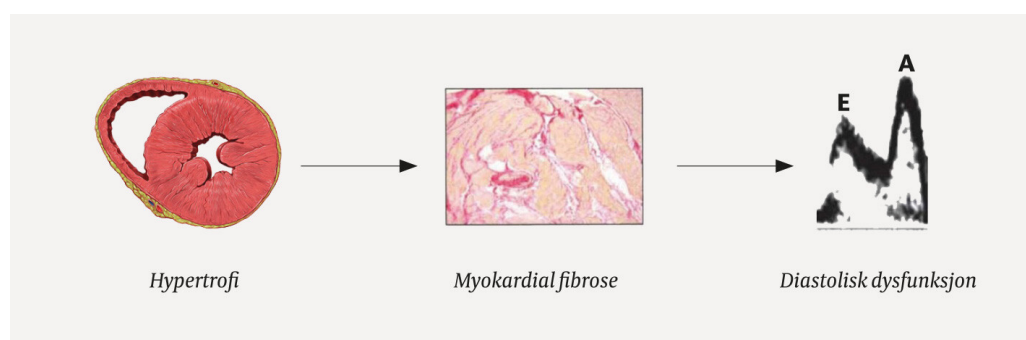
I Framingham-studien hadde 74 % av alle som utviklet hjertesvikt, enten hypertensjon alene eller hypertensjon kombinert med koronarsykdom (11). Ved hypertensjon er det relativt lik forekomst av hjertesvikt med normal og nedsatt ejejsjonsfraksjon (10). Koronarsykdom og klaffefeil er andre viktige årsaker til hjertesvikt. Hos kreftpasienter kan cytostatika og strålebehandling føre til hjertesvikt under behandlingen eller senere i forløpet.

Hypertensjon kan i tillegg til direkte effekt på myokard og koronarkar gi nyresvikt som kan forverre hjertesvikt ved væskeretensjon og forverre prognosen (9). Hypertensjon disponerer dessuten for atrieflimmer som kan utløse eller forverre hjertesvikt. Høy alder, diabetes og fedme er assosiert med hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon.

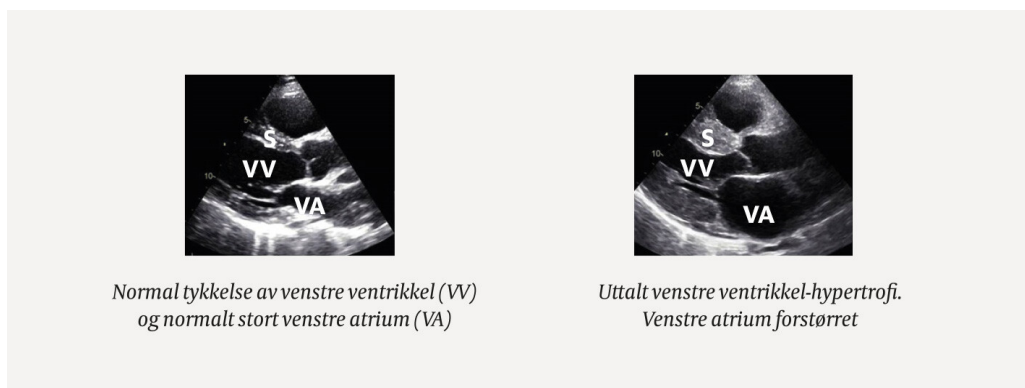
I noen tilfeller skyldes hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon spesifikke kardiomyopati. Vanligst er hypertrofisk kardiomyopati med eller uten fortykket septum. Avleiringssykdommene amyloidose og Fabrys sykdom er sjeldne årsaker, men begge har spesifikk terapi og er derfor viktig å diagnostisere. Konstriktiv perikarditt kan gi hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon.

Patofysiologi

Venstre ventrikkel-hypertrofi spiller en viktig rolle for utvikling av diastolisk dysfunksjon og hjertesvikt (figur 1) (12). Ventrikkelhypertrofi påvises ved ekkokardiografi (figur 2).



Figur 1 Fra hypertensjon til diastolisk dysfunksjon: Prinsippfigur som til venstre viser hypertrofi (CC BY 2.5), i midten myokardial fibrose (rødt) (12) og til høyre transmitrale blodstrømhastigheter typisk for diastolisk dysfunksjon. E og A er henholdsvis tidligdiastolisk og atrieindusert transmitral blodstrømhastighet.



Figur 2 Venstre panel viser todimensjonal ekkokardiografi av et normalt hjerte. Høyre panel viser hjerte med hypertrofisk venstre ventrikkel (VV) og forstørret venstre atrium (VA). S = septum.

Hovedmekanismen for hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon er økt stivhet i venstre ventrikkel som gjør at det trengs høyere trykk enn normalt for å fylle ventrikkelen. Det økte fylningstrykket forplanter seg bakover til lungesirkulasjon og gir dyspné og redusert anstrengelsestoleranse. Den økte stivheten i venstre ventrikkel skyldes delvis forsinket myokardial relaksasjon på grunn av redusert hastighet på reopptak av kalsium. Patologisk hypertrofi øker dessuten ventrikkelenes stivhet på grunn av økt veggtykkelse og fordi det enkelte muskelement er stivere som følge av interstitiell fibrose og endringer av det intracellulære proteinet titin (figur 1). Dette står i motsetning til fysiologisk hypertrofi hos atleter, der myokards elastisitet er bevart og diastolisk funksjon er normal (13).

En normal venstre ventrikkel fylles dels ved at blodet *suges* inn fra atriet på grunn av negativt trykk i ventrikkelen tidlig i diastolen. Denne mekanismen kan falle bort ved hjertesvikt og bidrar da til økt fylningstrykk (14).

Som vist i flere kliniske studier, kan blodtrykkssenkende behandling redusere hypertrofi og interstitiell fibrose og dermed redusere ventrikkelenes stivhet (6, 12, 15). Ventrikkelhypertrofi kan redusere den koronare gjennomstrømningsreserven, og dette kan bidra til utvikling av hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon (16).

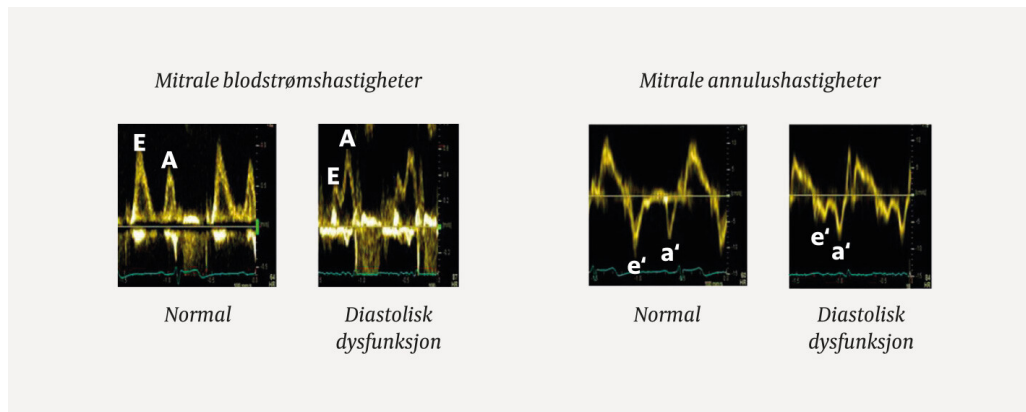
Måling av systolisk og diastolisk funksjon

Systolisk funksjon måles ved ejeksjonsfraksjon, som er venstre ventrikkels tømning i prosent av endediastolisk volum. En svakhet ved ejeksjonsfraksjon er at den i hovedsak avspeiler ventrikkelenes kortaksefunksjon, mens det oftest er lengdeakseforkortningen som er redusert i tidlige stadier av systolisk dysfunksjon (17, 18). Dette fordi longitudinelle myokardfibre dominerer i venstre ventrikkels subendokard, som er den mest vulnerable delen av ventrikkelveggen. Det skyldes at den innerste del av veggen er mest utsatt for hypoperfusjon ved hypertrofi eller koronarsykdom. En annen årsak til at ejeksjonsfraksjonen kan være normal ved systolisk dysfunksjon, er at konsentrisk hypertrofi gir reduksjon i endediastolisk volum. Da vil selv et lite slagvolum gi høy ejeksjonsfraksjon (13).

Ultralyd av myokardiale kontraksjoner (strain) er en mer sensitiv metode til å påvise lettere grader av systolisk dysfunksjon og er særlig egnet til å påvise redusert lengdeakseforkortning (13, 19). Foreløpig betraktes dette likevel som en supplerende metode, mens ejeksjonsfraksjon fortsatt er hovedparameter for vurdering av systolisk funksjon (13).

Lettere grader av diastolisk dysfunksjon er et vanlig bifunn ved ekkokardiografi. Det ses ved normal aldring og er vanlig ved diabetes og hypertensjon som et signal om subklinisk affeksjon av hjertefunksjonen, men uten at det er uttrykk for hjertesvikt. Ved betydelig grad av diastolisk dysfunksjon blir fylningen av venstre ventrikkel inadekvat og medfører

kompensatorisk økning i ventrikkelens fylningstrykk som forplanter seg bakover inn i lungekretsløpet og gir sviktsymptomer (20). Figur 3 viser diastolisk funksjon målt med dopplerekkokardiografi.



Figur 3 Diastolisk funksjon ved dopplerekkokardiografi: Mitral blodstrømhastighet er ventrikkelens fylningshastighet. Mitral annulushastighet måler ventrikkelens forlengelseshastighet i diastolen og forkortningshastighet i systolen. Registreringene er fra en person med normal hjertefunksjon og fra en med diastolisk dysfunksjon. Reduksjon i tidligdiastoliske hastigheter og kompensatorisk økning i atrieinduserte hastigheter er typisk for tidlige stadier av diastolisk dysfunksjon.

Diagnostikk

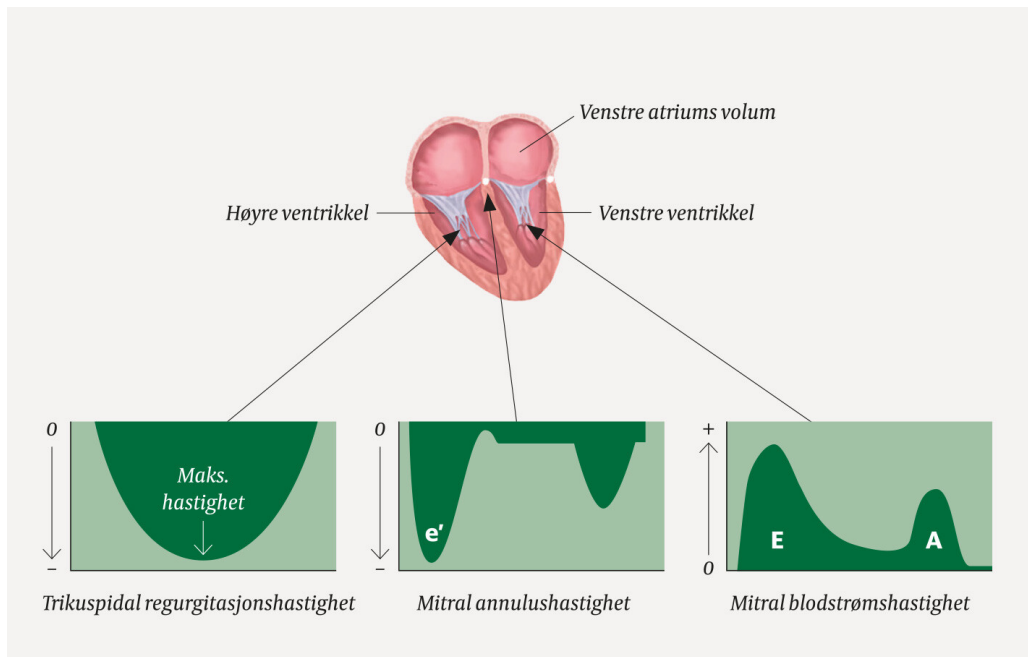
Diagnosen hjertesvikt bygger på en samlet vurdering av kliniske funn og spesialundersøkelser. Hovedsymptomer er redusert anstrengelsestoleranse og funksjonsdyspné. Hjerterbank og svimmelhet forekommer også. Viktige tegn er stuvningsfysikalia over lungene, som skyldes venstre ventrikkel-svikt, og perifere ødemer, lever- og halsvenestuvning som tegn på høyre ventrikkel-svikt, oftest sekundært til venstre ventrikkel-svikt. Den kliniske presentasjonen er i hovedsak lik ved hjertesvikt med redusert og normal ejeksjonsfraksjon. Det er viktig å vurdere om symptomene kan skyldes koronarsykdom.

Dersom pasienten har sykehistorie forenlig med hjertesvikt, herunder koronarsykdom, hypertensjon og gjennomgått kreftbehandling, vil henvisning til ekkokardiografi være neste skritt for å avklare om pasienten har hjertesvikt. Det bør tas elektrokardiogram blant annet for å kunne påvise atrieflimmer, tegn på ventrikkelhypertrofi og spor etter infarkt. Hos pasienter uten hjertesykdom i sykehistorien og uten typiske kliniske tegn, vil bestemmelse av N-terminalt forstadium til B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) være nyttig (9). Ved økte verdier henvises pasienten til ekkokardiografi. Dersom NT-proBNP er normal, bør man vurdere om symptomene skyldes ikke-kardiale tilstander som lungesykdom, anemi, hypotyreose og overvekt. Ved fortsatt tvil bør pasienten henvises til ekkokardiografi. Måling av NT-proBNP er nyttig først og fremst fordi normale verdier gjør det mindre sannsynlig at pasienten har hjertesvikt.

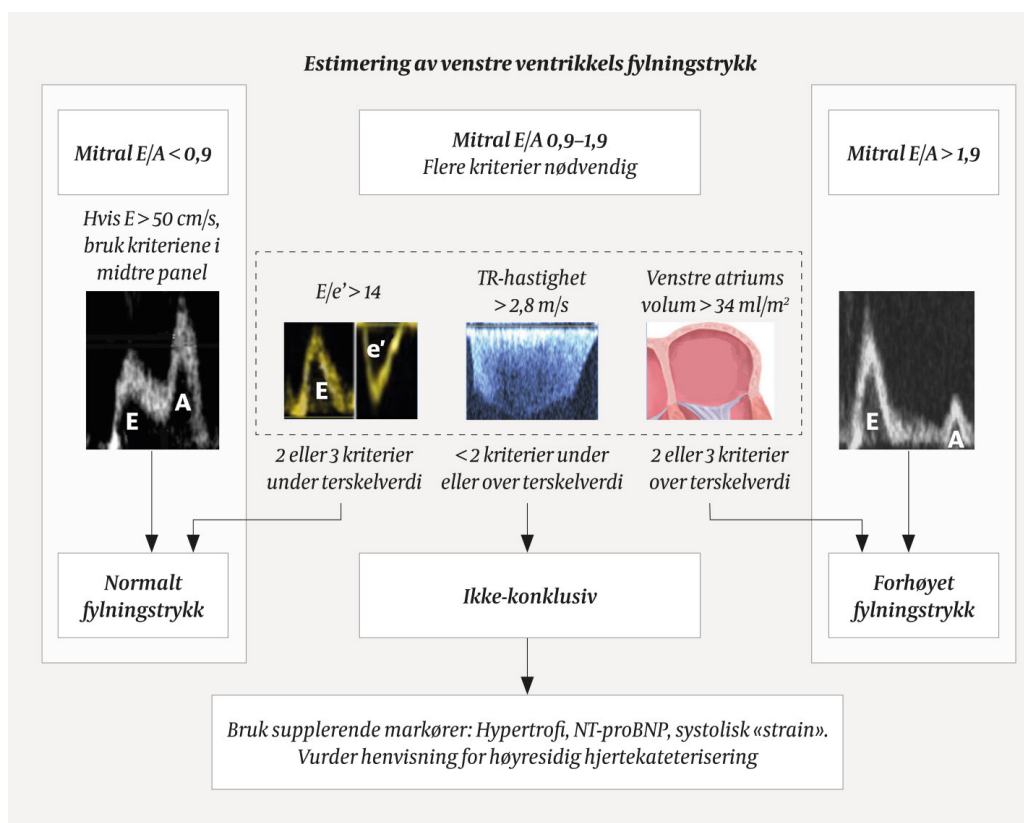
Dersom ekkokardiografi viser redusert ejeksjonsfraksjon, håndteres pasienten deretter (9). Diagnosen hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon forutsetter at følgende tre kriterier er tilfredsstillt: Pasienten må ha symptomer eller tegn på hjertesvikt, ejeksjonsfraksjon må være $\geq 50\%$ og det må foreligge objektive tegn på diastolisk dysfunksjon. Viktigste objektive tegn er økt fylningstrykk, som i de fleste tilfeller kan påvises ved ekkokardiografi (21).

Fylningstrykk (preload) for venstre ventrikkel måles ved venstresidig hjertekateterisering som endediastolisk trykk eller ved høyresidig hjertekateterisering som innkilt lungearterietrykk som reflekterer gjennomsnittstrykk i venstre atrium. Fordi invasivt trykk er lite tilgjengelig, brukes vanligvis ekkokardiografi til å vurdere fylningstrykket, slik det er beskrevet i de europeisk-amerikanske retningslinjene (20) og illustrert i figur 4. Man bruker venstre atriums volum som indikator på kronisk trykknivå, mitrale blodstrømhastigheter

som indikator på det aktuelle diastoliske trykket, mitral annulushastighet (e') som indikator på myokards relaksasjon og systolisk trikuspidalhastighet til å estimere lungearterietrykk. Ved å kombinere disse ekkokardiografiske parametrene vil man hos de fleste som utredes for hjertesvikt kunne konkludere om fylningstrykket er normalt eller økt (figur 5). Dette er dokumentert i multisenterstudier med invasivt trykk som gullstandard (21, 22).



Figur 4 Ekkokardiografi til estimering av venstre ventrikkels fylningstrykk. Trikuspidal regurgitasjonshastighet: De fleste med hjertesvikt og mange normale har en liten trikuspidalinsuffisiens. Maksimumshastigheten på denne ved doppler brukes til å beregne systolisk lungearterietrykk. Mitral annulushastighet: e' representerer ventrikkelenes forlengeshastighet og reflekterer myokards relaksasjon. Mitral blodstrøms hastighet: Uttrykker hvor raskt venstre ventrikkel fylles. E og e' er tidligdiastoliske hastigheter, og A er hastighet ved atriets kontraksjon. Venstre atriums volum: Forstørret venstre atrium er assosiert med økt fylningstrykk. Hvit, fylt sirkel indikerer mitralannulus.



Figur 5 Skjematisert fremstilling av hvordan ekkokardiografi brukes til å estimere venstre ventrikkels fylningstrykk. I tillegg til mitral E/A-ratio brukes de tre kriteriene: $E/e' > 14$, TR-hastighet $> 2,8\text{ m/s}$ og venstre atriums volum $> 34\text{ ml/m}^2$, til å vurdere fylningstrykket. Modifisert fra O.A. Smiseth (6). E og e' er tidligdiastoliske hastigheter, og A er hastighet ved atriets kontraksjon. TR = trikuspidal regurgitasjon. Figuren er retegnet og oversatt fra en tidligere artikkel av Smiseth (6) (CC BY 4.0).

Ekkokardiografiske estimater av fylningstrykk har en nøyaktighet på 85–90 % (21). Det betyr at estimatet vil være feil hos minst én av ti pasienter. Ved atrieflimmer er de ekkokardiografiske estimatene usikre. Noen pasienter kan dessuten være satt på hjertesviktmedisiner som har redusert fylningstrykket til normale verdier. Derfor er helhetsvurdering av kliniske funn og annen diagnostisk informasjon viktig. Funn av ventrikkelhypertrofi og økning av natriuretiske peptider understøtter diagnosen. Røntgen thorax med påvisning av lungestuvning og eventuelt pleuravæske underbygger hjertesviktdiagnosen.

Hjertekateterisering med påvisning av forhøyet fylningstrykk i venstre ventrikkel er fortsatt gullstandard i diagnostikken og bør vurderes når vanlig utredning er inkonklusiv. Ved høyresidig hjertekateterisering kan man også påvise pulmonal vaskulær sykdom (lungeemboli, pulmonal arteriell hypertensjon, interstitielle lungesykdommer og revmatisk assosierte vaskulopatis) som kan gi hjertesviktsymptomer, men hvor man finner normale fylningstrykk i venstre ventrikkel samtidig med høye systoliske trykk i lungearterien. Det er alltid viktig å tenke på mindre vanlige årsaker som konstriktiv perikarditt og avleiringsykdommer.

Fordi fylningstrykk kan være normalt i hvile og forhøyet bare under anstrengelse, kan ekkokardiografi med belastning være til hjelp. Dette er en relativt krevende test som brukes lite, men som bør brukes mer. Høyresidig hjertekateterisering under belastning bør vurderes når andre undersøkelser ikke fører frem.

Medikamentell behandling

Med unntak for enkelte avleirings sykdommer, finnes ingen spesifikk behandling av hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon. Man behandler årsaker og bakenforliggende tilstander, og disse er i hovedsak de samme som ved hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon, det vil si hypertensjon og koronarsykdom. Derfor brukes i hovedsak samme medisiner som ved hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon (9, 23). ACE-hemmere eller angiotensinreseptorblokkere og betablokkere anbefales hos pasienter med hypertensjon for å få kontroll på blodtrykket. Aldosteronantagonister er også aktuelle å bruke (9, 23). Diuretika anbefales som del av antihypertensiv behandling (tiazid) og for symptomlindring ved væskeoverskudd.

Randomiserte studier har ikke vist at noen av de vanlige blodtrykks- eller hjertesviktmedikamentene er bedre enn andre ved behandling av hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon (2–5). Det er solid dokumentasjon for at medikamentell behandling av hypertensjon reduserer sykkelighet og dødelighet, spesielt ved komplisert hypertensjon med høy risiko (6)–(8), ved diabetes, koronarsykdom og etter gjennomgått hjerteinfarkt samt ved hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon. Det er sannsynlig at disse medikamentene reduserer mortalitet også ved hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon. Behandlingen styres etter symptomer og kliniske tegn. Både europeiske og amerikanske retningslinjer anbefaler målblodtrykk $\leq 130/80$ mm Hg. Kalsiumantagonist tolereres vanligvis godt som tilleggsmedikament for å oppnå dette.

For transtyretin amyloid kardiomyopati er det nylig dokumentert at medikamentet tafamidis reduserer mortalitet (24), men det gjenstår å definere medikamentets plass i klinisk rutine. Man bør være oppmerksom på at pasienter med kardial amyloidose kan ha intoleranse for de vanlige hjertesviktmedisinene og kan reagere med hypotensjon. Dette bør rette oppmerksomheten mot avleirings sykdommer og man bør vurdere videre utredning mot spesifikk diagnose. For Fabrys sykdom finnes enzymerstattende behandling.

HOVEDBUDSKAP

Hjertesvikt med normal ejejsjonsfraksjon forårsakes som regel av hypertensjon, som gir hypertrofisk og stiv venstre ventrikkel

Diagnosen stilles ut fra kliniske funn og ekkokardiografi

Behandlingen er symptomatisk og med samme medisiner som ved hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon

LITTERATUR

1. Røe AT, Sjaastad I, Louch WE. Hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137. doi: 10.4045/tidsskr.16.1068. [PubMed][CrossRef]
2. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777–81. [PubMed][CrossRef]
3. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338–45. [PubMed][CrossRef]
4. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456–67. [PubMed][CrossRef]
5. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370: 1383–92. [PubMed][CrossRef]
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003. [PubMed][CrossRef]
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906. [PubMed][CrossRef]

8. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28. [PubMed][CrossRef]
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. [PubMed][CrossRef]
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9. [PubMed][CrossRef]
11. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 6A–13A. [PubMed][CrossRef]
12. Díez J, Querejeta R, López B et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512–7. [PubMed][CrossRef]
13. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016; 37: 1196–207. [PubMed][CrossRef]
14. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr* 2018; 16: 55–64. [PubMed][CrossRef]
15. Devereux RB, Bella J, Boman K et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press* 2001; 10: 74–82. [PubMed][CrossRef]
16. Mohammed SF, Majure DT, Redfield MM. Zooming in on the microvasculature in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003272. [PubMed][CrossRef]
17. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 447–56. [PubMed][CrossRef]
18. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK et al. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: Comparison between ejection fraction and strain. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 942–54. [PubMed][CrossRef]
19. Urheim S, Edvardsen T, Torp H et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158–64. [PubMed][CrossRef]
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314. [PubMed][CrossRef]
21. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1937–48. [PubMed][CrossRef]
22. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 961–8. [PubMed][CrossRef]
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137–61. [PubMed][CrossRef]
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. mars 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0523

Mottatt 19.6.2018, første revisjon innsendt 4.12.2018, godkjent 23.1.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. august 2022.