

Behandling av kronisk hjertesvikt

Sammendrag

Kronisk hjertesvikt en sykdom med høy insidens og prevalens i den vestlige verden. Vi presenterer her oppdaterte retningslinjer for behandling.

Mulige kirurgiske og perkutane behandlingstilbud må utredes og nødvendige ikke-medikamentelle tiltak iverksettes for den enkelte pasient. ACE-hemmere er førstevalg ved farmakologisk behandling av hjertesvikt hos pasienter med ejsjonsfraksjon < 40 %. Det må kontrolleres for mulige bivirkninger i form av blodtrykksfall, elektrolyttforstyrrelser og redusert nyrefunksjon. Betablokkere bør vurderes for alle pasienter med symptomatisk hjertesvikt. Dersom ACE-hemmere ikke tolereres på grunn av bivirkninger, kan angiotensin II-hemmere benyttes. Diuretika skal brukes i tillegg til ACE-hemmere. Kaliumsparende diuretika har dokumentert effekt på overlevelse, men det er viktig å monitorere elektrolytter ved bruk av slike medikamenter. Spesielt hos eldre må nyrefunksjon og elektrolyttnivå følges nøye. Behandling med biventrikulær pacemaker og implantasjon av hjertestarter er kun indisert for utvalgte pasientgrupper. Hjertesvikt med bevart systolisk ventrikelfunksjon behandles med ACE-hemmer, diuretika og betablokker.

Omsorgen for pasienter med kronisk hjertesvikt må være godt organisert på flere nivåer og med flere yrkesgrupper involvert. Målsettingen er redusert sykkelighet og dødelighet i pasientgruppen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Marit Aarønæs

marit.aarones@rikshospitalet.no
Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

og

Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt

Dan Atar

Vernon Bonarjee

Torstein Gundersen

Maja-Lisa Løchen

Rune Mo

Eivind S.P. Myhre

Torbjørn Omland

Per K. Rønnevik

Johnny Vegsundvåg

Arne Westheim

Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt

Kronisk hjertesvikt er en alvorlig tilstand – med en dødelighet på nivå med dødeligheten for flere alvorlige kreftsykdommer. Prevalensen var økende i flere år, men i 2004 ble det for første gang vist en reduksjon (1). Dette kan delvis forklares ut fra bedre behandling. Implementering av ny kunnskap om terapeutiske muligheter er viktig for å kunne tilby potensielt livsforlengende behandling.

Kunnskapen om hjertesvikt som syndrom, tilstandens patofysiologi og behandling har endret seg de siste årene. Det er behov for en oppdatert veiledning for behandling tilpasset norske forhold og behandlingstradisjoner. Vårt forslag til retningslinjer for behandling av kronisk hjertesvikt bygger på tidligere anbefalinger fra Norsk cardiologisk selskaps arbeidsgruppe for hjertesvikt (2) og nye retningslinjer utgitt av den europeiske hjerteorganisasjonen (3) og de to amerikanske kardiologiske foreningene (4).

Ikke-farmakologiske vurderinger

Behandlingen tar utgangspunkt i etiologisk diagnose. Hvis årsaken er iskemisk hjertesykdom, bør muligheten for revaskularisering med enten perkutan teknikk eller kirurgi overveies. Ved klaffefeil eller medfødte hjertefeil er som regel kirurgisk behandling best. Aortaventilimplantasjon eller atriaseptumlukking med paraply er eksempler på prosedyrer som selv hos mennesker i høy alder kan gi både bedre funksjon og bedre prognose. Høyresidig hjertesvikt på grunn av lungesykdom (cor pulmonale) krever først og fremst god lungemedisinsk behandling.

Pasienter med hjertesvikt må få god informasjon om sykdom og behandling. De trenger veiledning i ikke-farmakologiske behandlingstiltak knyttet til diett (saltinntak, væske-restriksjon, alkoholforbruk), reiser, vaksiner og seksuell aktivitet. Det er vist gunstig effekt av fysisk trening ved hjertesvikt (5), og man bør oppfordre til moderat trening, gjerne i organiserte former. Dessuten er det viktig med informasjon og kunnskap om medikamenter som bør unngås, som antidepressiver, steroider og litium (6). Særlig viktig er råd om bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), herunder dosejustering ved interkurrent sykdom. Det er viktig å presentere pasient og pårørende for primær- og sekundærpreventive tiltak mot kardiovaskulære sykdommer og tilstander som disponerer for forverring av hjertesvikten.

Hjertesvikt med redusert systolisk funksjon i venstre ventrikkel

Ved hjelp av medikamentell behandling av hjertesvikt søker man å optimalisere pumpefunksjonen, bedre den perifere sirkulasjonen og bremse de kompensasjonsmekanismene som på lang sikt er skadelige for hjertet. Hjertesvikt er karakterisert av økt nevrohormonell aktivitet, som kan være gunstig i akutfasen. Men ved kronisk tilstand fører dette til økt belastning på hjertet og dermed forverring. Ved å dempe den nevrohormonelle aktiviteten bedres venstre ventrikelfunksjon og klinisk tilstand, det innebærer



Hovedbudskap

- ACE-hemmere og diuretika er førstevalg ved behandling av kronisk hjertesvikt, men dersom ACE-hemmere ikke tolereres, kan All-antagonister institueres
- Betablokkere skal vurderes hos alle med symptomatisk hjertesvikt
- Det er viktig å monitorere nyrefunksjon og elektrolyttnivå, spesielt hos eldre
- Mekanisk behandling med biventrikulær pacemaker og hjertestarter kan være aktuelt for selekterte pasienter
- For pasienter med kronisk hjertesvikt er det viktig med god og organisert omsorg på flere nivåer i behandlingkjeden og med flere yrkesgrupper involvert

høyere livskvalitet samt redusert dødelighet og sykkelighet (7).

ACE-hemmere

ACE-hemmere er vanligvis førstevalg hos pasienter med redusert ejejsjonsfraksjon (< 40%), med eller uten symptomer (8–10), og effekten er uavhengig av etiologi. Denne medikamentgruppen hemmer danning av angiotensin II og demper derfor renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). ACE-hemmere gir bedre overlevelse og redusert behov for sykehusinnleggelse. Medikamentene bør opptitreres til anbefalt vedlikeholdsmåldose (tab 1), og det er viktig å starte med lav dosering. Spesielt viktig er det at diabetikere med hjertesvikt blir behandlet med denne medikamentgruppen (11). Ved væskeretensjon og symptomer skal et slyngediuretikum gis i tillegg (12).

Det er viktig å monitorere elektrolytter og nyrefunksjon med måling av kreatininnivå og kreatininclearance eller glomerulusfiltrasjon under titrering. Hvis serum-kreatininnivået stiger over 200–225 µmol/l, bør dosen reduseres eller medikamentet seponeres. Samtidig oppstart med kaliumsparende diuretika må unngås. Hos eldre pasienter er det av stor betydning å monitorere elektrolytter og nyrefunksjon nøye ved oppstart og under behandling med ACE-hemmere, da det hos eldre hyppigere er påvirket/ redusert nyrefunksjon (13). Oppstart og behandling kan skje i regi av primærhelsetjenesten, men der det er komplisert sykdom (hyponatremi < 135 mmol/l (14), hyperkalemi, hypotensjon med systolisk blodtrykk < 100 mm Hg, klaffefeil som aortastenose eller nyresvikt med kreatininverdi > 150 µmol/l), bør pasienten tas hånd om av spesialisthelsetjenesten. Startdosen bør være lav, ettersom blodtryksresponsen kan være kraftig hos noen pasienter etter første dose, spesielt hvis vedkommende har brukt diuretika på forhånd. Lavt blodtrykk forårsaket av ACE-hemmere tolereres som regel godt, da cerebral perfusjon som oftest er god ved slik behandling. Systolisk blodtrykk ned til 80–85 mm Hg kan likevel aksepteres, såfremt pasienten ikke får cerebrale symptomer, økt angina pectoris eller uakseptabel kreatininstigning. Hvis dosen av slyngediuretikum vurderes økt utover 60 mg furosemid eller 1,5 mg bumetamid, bør innsetting av et tiazid med effekt i distale tubuli overveies. Hvis forholdstallet mellom konsentrasjonen av urin-Na og urin-K er lik eller mindre enn 1, bør sekundær hyperaldosteronisme overveies. Dagens diuretika er natriuretika, og hyponatremi er prognostisk meget uheldig. Hyponatremi krever væskerestriksjon (1 000–1 200 ml/døgn i 1–3 døgn). Dette bør vurderes straks serum-Na faller under 130 mmol/l. Væskerestriksjon kan gi kreatininstigning. Denne situasjonen krever derfor tett oppfølging.

Det er ikke funnet noen gevinst ved bruk av ACE-hemmer ved kronisk høyre ventrik-

Tabell 1 Anbefalt måldose for ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere basert på dokumentert effekt på morbiditet og mortalitet

ACE-hemmere	Startdose	Vedlikeholdsdose
Kaptopril	6,25 mg × 2–3	50 mg × 3
Enalapril	2,5 mg × 1	10 mg × 2 eller 20 mg × 1
Lisinopril	2,5 mg × 1	5–20 mg × 1
Ramipril	1,25–2,5 mg × 1	10 mg × 1
Angiotensin II-reseptorblokkere	Daglig dose	
Kandesartan	4–32 mg	
Losartan	50 mg	
Valsartan	80–320 mg	

kel-svikt. Kontraindikasjoner for behandling med ACE-hemmere er nyrearteriestenose og tidligere angioødem.

Betablokkere

Betablokkere er indisert for alle pasienter med kronisk venstresidig hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV, uavhengig av etiologi. Betablokkerbehandling gir redusert mortalitet og morbiditet (15–18) og bremser utviklingen av hjertesvikt, uavhengig av kjønn, alder, NYHA-klasse, venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon og etiologi. Kun tre betablokkere på det norske markedet har dokumentert effekt på hjertesvikt, nemlig bisoprolol, karvedilol og metoprololsuksinat.

Oppstart av betablokkerbehandling kan være krevende, spesielt hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, men det er nettopp dem med alvorlig svikt som har mest nytte av behandlingen. For at den skal tolereres, må startdosen være liten og opptitreringen skje langsomt. For de fleste kan dette skje i regi av primærhelsetjenesten, men pasienter med klasse III- og klasse IV-hjertesvikt skal henvises til spesialistpoliklinikker. Det foreligger nå noe dokumentasjon på at ACE-hemmere og betablokkere bør sidestilles som førstevalg ved hjertesvikt, men dette er ennå ikke etablert i internasjonale retningslinjer, og vurderingen må gjøres i det enkelte tilfelle ut fra pasientens samlede risikoprofil.

Diuretika

Diuretika, hovedsakelig slyngediuretika (12), er essensielle for symptomatisk behandling ved kronisk hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV, men det er ikke utført randomiserte studier der det er vist effekt på mortalitet. Diuretika skal ikke brukes alene ved hjertesvikt, men må alltid kombineres med medikamenter som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet og betablokker så langt dette tolereres.

Angiotensin II-reseptorblokkere

Ved intoleranse for ACE-hemmere kan angiotensin II-reseptorblokkere (ARB/AII-blokkere) gis til pasienter med symptomatisk hjertesvikt. Studier har vist at pasienter i NYHA-klasse II og III kan ha prognostisk gevinst av behandling med kandesartan i til-

legg til ACE-hemmer med eller uten samtidig betablokker (19–21). Kombinasjon av ACE-hemmere og AII-antagonist kan vurderes hos pasienter som forblir symptomatiske til tross for optimal ACE-hemmerdose (tab 1). Denne kombinasjonen gir spesielt økt risiko for renale bivirkninger.

Aldosteronantagonister

Dette behandlingsprinsippet er anbefalt for pasienter i NYHA-klasse III-IV, i tillegg til ACE-hemmere, diuretika og betablokkere. Det er vist effekt på mortalitet og morbiditet (22). Monitorering av elektrolytter er meget viktig, og behandlingsoppfølging er som hovedregel en spesialistoppgave. Ved bruk av aldaktone kan bivirkning i form av gynekomasti fremtvinge avbrudd eller seponering av behandlingen. Eplerenon har dokumentert tilsvarende effekt ved oppstart innen ti dager hos pasienter som etter myokardinfarkt har mer lettgradig hjertesvikt, og det gir ikke gynekomasti som bivirkning (23, 24).

Digitalis

Ved alvorlig hjertesvikt og atrieflimmer er det indisert å bruke digitalis. Det er ikke påvist lavere dødelighet, men symptombedring og redusert behov for sykehusinnleggelse er dokumentert. Det kan ut fra studier synes som om doser i det nedre terapeutiske område har best effekt (25). Dette har sin bakgrunn i at små doser digitalis har en modulerende effekt på det autonome nervesystemet, med styrking av den parasymptatiske aktiviteten. Mange spesialister forskriver derfor sjelden høyere doser enn 0,05 mg digitoksin daglig, uavhengig av serumspeil. Spesielt hos eldre kan selv serumspeil innenfor det terapeutiske området være forbundet med intoksikasjonsymptomer. Rutinemessig måling av serumspeil anbefales ikke, men det bør gjøres hvis man mistenker intoksikasjon.

Andre vasodilaterende legemidler

Pasienter med hjertesvikt kan ha god symptomatisk effekt av nitrater. Hos dem med samtidig nyresvikt kan kombinasjonsbehandling med langtidsnitrater og hydralazin vurderes. Kalsiumblokkere er i utgangs-

punktet ikke anbefalt for hjertesviktpasienter på grunn av den negative inotrope effekten. Unntaket er amlodipin ved hypertoni hos pasienter med ikke-iskemisk kardiomyopati (26).

Antikoagulasjonsbehandling

Atrieflimmer, tidligere tromboembolisk episode eller påvist mobil trombe i venstre ventrikel gir indikasjon for warfarinbehandling (27). Acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt bør gis rutinemessig, men forsiktighet må utøves ved ustabil hjertesvikt.

Antiarytmika

Forekomsten av atrieflimmer hos pasienter med hjertesvikt er forskjellig fra studie til studie – den varierer fra 13 % til 24 % (28). Ved atrieflimmer kan pasienten rytmereguleres ved hjelp av medikamenter eller ved elektrokonvertering, i sjeldne tilfeller med radiofrekvensablasjon. Hvis sinusrytme ikke oppnås, bør frekvensen reguleres med betablokker, digitalis og eventuelt amiodaron (29). Klasse I-antiarytmika og kalsiumantagonister som verapamil og diltiazem har ingen plass i behandlingen av kronisk hjertesvikt. Pasienter med alvorlig svikt og redusert ejeksjonsfraksjon (< 35 %) har betydelig økt risiko for ventrikkelflimmer og bør vurderes for implantasjon av implanterbar defibrillator (ICD) (30).

Kardial resynkroniseringsterapi

Hos pasienter med ejeksjonsfraksjon < 35 %, grenblokk med QRS-bredde \geq 120 ms, NYHA-klasse III-IV og optimal medikamentell behandling kan kardial resynkroniseringsterapi (CRT) med biventrikulær pacemaker virke positivt inn på morbiditet, funksjonsklasse og overlevelse (31).

Implanterbar defibrillator

Kandidater for kardial resynkroniseringsterapi tilfredsstiller ofte kriteriene for implantasjon av kombinert implanterbar defibrillator (ICD) og kardial resynkroniseringsterapi (32), men dette må vurderes i hvert enkelt tilfelle. Implanterbar defibrillator er indisert hos dem som overlever eller hos dem som har vedvarende ventrikkeltakykardi som tolereres dårlig og/eller er kombinert med redusert ejeksjonsfraksjon. I henhold til studieresultater bør profylaktisk ICD-implantasjon etter hjerteinfarkt komplisert med redusert ejeksjonsfraksjon (< 30–35 %) først vurderes etter 40 dager (30).

Transplantasjon

Hjertetransplantasjon er en etablert og akseptert behandling ved langtkommen hjertesvikt, men transplantasjon innebærer livslang immunsuppresjon og andre mulige komplikasjoner. Behandlingen er begrenset av donortilgangen og må betegnes som siste utvei ved behandlingsrefraktær hjertesvikt.

Hjertesvikt ved bevart systolisk funksjon i venstre ventrikel

Opptil 40 % av pasientene med klinisk hjertesvikt har normal eller subnormal systolisk funksjon vurdert ved ekkokardiografi. Hos en stor del av disse vil det ved ekkokardiografi kunne påvises diastolisk dysfunksjon (reduert venstreventrikulær relaksasjon (compliance)). Diastolisk hjertesvikt er spesielt vanlig hos eldre, kvinner, hypertonicere og pasienter med diabetes mellitus.

Patofysiologien ved systolisk hjertesvikt er i stor grad kjent. Utgangspunktet er en myokardskade med påfølgende neuroendokrin aktivering og remodelering i en *circulus vitiosus*. Patofysiologien ved hjertesvikt med normal systolisk funksjon eller diastolisk hjertesvikt er i mindre grad kjent. Imidlertid foreligger det stadig større kunnskap om subcellulære og cellulære mekanismer som i fremtiden kan representere terapeutiske angrepspunkter.

Medikamentell behandling av hjertesvikt der det er normal systolisk funksjon er i dag fortrinnsvis empirisk, ettersom man i de fleste hjertesviktstudier har ekskludert pasienter med normal ejeksjonsfraksjon. CHARM-Preserved-studien (21) er så langt den eneste der man spesifikt har sett på hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. Her ble pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV og ejeksjonsfraksjon > 40 % randomisert til behandling med kandesartan eller placebo. Aktiv behandling ga færre sykehusinnleggelser, men det ble ikke vist forskjell i mortalitet.

Opplagte årsaker som aortastenose må korrigeres, og hypertensjon må behandles. Retningslinjene fra den europeiske hjerteorganisasjonen ESC anbefaler følgende behandling:

- ACE-hemmere for bedret relaksasjon (compliance) og på lang sikt for anti-hypertensiv effekt samt reduksjon av hypertrofi og fibrose
- Diuretika mot væskeretensjon. Forsiktighet tilrådes pga. preloadreduksjon, som kan gi redusert slagvolum
- Betablokkere (eller unntaksvis verapamil) for å senke frekvensen, forlenge diastolen og bedre fyllingen

Nye behandlingsprinsipper

Selv moderat anemi er assosiert med økt morbiditet og mortalitet hos pasienter med hjertesvikt (33, 34). I fremtiden kan erythropoietinbehandling være et aktuelt tiltak mot anemien som ofte følger kronisk hjertesvikt.

Behandling med kalsiumsensitiviserende medikamenter som levosimendan er på utprøvningsstadiet (35). Medikamentet har noe positiv dokumentasjon som del av behandlingen ved akutt alvorlig hjertesvikt, mens dokumentasjonen ved kronisk hjertesvikt foreløpig er kasuistisk.

Preparater som hemmer effekten av natriuretiske peptider (neseritide) eller antiuretisk hormon (vasopressin) er lovende (36),

men det mangler stadig nødvendig dokumentasjon før rutinemessig bruk kan anbefales.

Avanserte venstre ventrikel-støtteapparater og mekaniske hjerter til avlastning av venstre ventrikel er under stadig utvikling. Dette er alternativ behandling for pasienter med alvorlig hjertesvikt der transplantasjon ikke er mulig eller mens pasienten venter på hjertetransplantasjon.

Organisering av behandlingstilbudet

God hjertesviktbehandling tilsier utstrakt samarbeid mellom primærhelsetjenesten og sekundær-/tertiærhelsetjenesten. God og gjentatt informasjon og opplæring av pasient og pårørende er viktig. Kommunikasjon mellom pasientenes ulike behandlere er en forutsetning for å lykkes. Monitorering og opptitrering av medikamentbruk er viktig fordi mange av pasientene er eldre og dermed tåler polyfarmasi dårligere enn yngre. Nøye kontroll av organfunksjon er påkrevd. Det er publisert metaanalyser som viser at eldre med kronisk hjertesvikt bør behandles med de samme medikamenter og med samme måldoser som yngre pasienter, forutsatt nøye monitorering av blodtrykk, nyrefunksjon og elektrolyttnivå (13).

Pasientens fastlege er en viktig ressurs i behandlingkjeden, og god skriftlig overlevering mellom primær- og sekundærhelsetjenesten er avgjørende. Det er vist at etablering av multidisiplinære hjertesviktpoliklinikker gir økt overlevelse, bedre livskvalitet og færre innleggelser. Slike poliklinikker skal være et supplement, ikke en konkurrent til primærhelsetjenesten, ikke minst for å sikre rask tilgang til ekkokardiografi og opptitrering av medikamenter. Spesialutdannede hjertesviktsykepleiere er gode til å informere og undervise pasienter med hjertesvikt. Det bør være et mål å ha hjertesviktpoliklinikker ved alle sykehus der man behandler pasienter med akutt hjerteinfarkt.

Konklusjon

Kronisk hjertesvikt innebærer et vidt spekter av symptomer og funn, og tilstanden krever diagnostikk, utredning og behandling på flere nivåer. Vellykket behandling basert på dagens retningslinjer kan bety betydelige gevinster når det gjelder morbiditet og mortalitet.

Oppgitte interessekonflikter: Marit Aarønæs har mottatt reisetilskudd fra Medtronic, Grudant, Diaacor, Biotronic, MSD og Pfizer.

Dan Atar har mottatt økonomisk støtte i form av foredragshonorar, støtte til kongressdeltakelse, honorar for konsulenttjenester eller forskningsmidler fra Abbott, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Beckman-Goulter, Biosite, BMS, Boehringer-Ingelheim, Dade-Bering, GE, GSK, Lundbeck, Medinor, Medtronic, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Nycomed, Orion-Pharma, Pfizer, Roche, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, St. Jude-Medical og 3M.

Vernon Bonarjee har mottatt reisestøtte til kongressdeltakelse fra flere legemiddelfirmaer.

Torstein Gundersen har mottatt støtte til kongressdeltakelse og forskning fra MSD og AstraZeneca.

Eivind S.P. Myhre har mottatt foredragshonorar eller reisestøtte fra de fleste firmaer som har hjertesviktmedikamenter på det norske markedet.

Torbjørn Omland har mottatt reisestøtte fra Pfizer, MSD, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, forskningsstøtte fra Roche Diagnostics og Abbott og honorar fra Roche og Bayer.

Per K. Rønnevik har mottatt økonomisk støtte til kongressreiser og foredragshonorar fra de fleste farmasøytiske firmaer som selger medikamenter for behandling av hjerte- og karsykdommer.

Arne Westheim har mottatt honorar eller reisetilskudd fra AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis Norge, Pfizer og Sanofi-Aventis.

Maja-Lisa Løchen, Rune Mo og Johnny Veggund har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397–402.
- Westheim A, Dickstein K, Gundersen T et al. Kronisk hjertesvikt – forslag til handlingsprogram. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3427–31.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–40.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154–235.
- Larsen AI, Dickstein K. Exercise training in congestive heart failure. A review of the current status. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53: 275–86.
- Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152–62.
- Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229–33.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487–96.
- Faris R, Flather M, Purcell H et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149–58.
- Dulin BR, Krum H. Drug therapy of chronic heart failure in the elderly: the current state of clinical-trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 393–9.
- Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 14B–23B.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
- Cleland JG, Goode K, Erhardt L et al. A description of the clinical characteristics at baseline of patients recruited into the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 139–52.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426–35.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
- Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110: 2618–26.
- 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.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
- Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–8.
- O'Connor CM, Carson PE, Miller AB et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 881–7.
- Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17: 674–81.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920–5.
- Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417–24.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
- Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000; 6: 276–85.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003; 60 (suppl 1): S93–102.
- Wexler D, Silverberg D, Blum M et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl 7): vii11–vii15.
- Cleland JG, Nikitin N, McGowan J. Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 9–19.
- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963–71.

Manuskriptet ble mottatt 23.6. 2006 og godkjent 17.10. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.