

Farmakologisk behandling av hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

I fortiden, nåtiden og muligheter for fremtiden

Katrine Rønning Nermo – Kull H12



Prosjektoppgave

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

3.2.2017

Innhold

Abstract	3
Forord	4
Innledning.....	5
Bakgrunn	5
Hjertesviktkategorier og oppgavens avgrensning.....	5
Patofysiologi.....	6
Diagnostisering.....	8
Materiale og Metode	10
Et historisk tilbakeblikk.....	11
Farmakologisk behandling. Status presens januar 2017.....	12
ACEI og ARB	12
Mineralokortikoid-/Aldosteronreseptorantagonister	13
β -blokkere.....	14
I _f -kanal-inhibitor.....	15
Angiotensinreseptor- og neprilysininhibitor.....	16
Digitalis	17
Hydralazin i kombinasjon med langtidsvirkende nitrat (isosorbid dinitrat).....	18
Symptomatisk behandling	18
Muligheter for fremtiden	19
Omecantiv mecarbil	19
Levosimendan	20
Metabolske modulatorer.....	21
Nitrat-nitritt-NO-signalvei.....	22
Selektiv aktivering av α_1 -adrenerge reseptorer.....	23
En notis om epigenetikk	24
Avsluttende betraktninger	25
Litteraturliste	26

Abstract

Heart failure is a progressive disease that causes substantial morbidity and mortality. It is estimated that 80.000-100.000 Norwegians have the disease, and the number is rising as the population over 75 years is increasing. Pharmacological treatment is of utmost importance as it can prevent progression of heart failure and decrease hospital admissions. In 2016 both the European Society of Cardiology and the American Heart Association renewed their guidelines for pharmacological treatment of heart failure, mainly due to recent groundbreaking advances in therapeutic drugs for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). In this paper, we will explore pharmacological treatment for HFrEF in the past and present, as well as possibilities for the future.

Forord

Jeg ønsket å skrive en prosjektoppgave om et tema som jeg garantert ville møte som kliniker. En stor pasientgruppe i dag og i fremtiden er eldre, og over 10% av personer over 70 år har hjertesvikt. Dermed er hjertesvikt som tema midt i blinken for min oppgave.

Takk til Finn Olav Levy for veiledning og hjelp til valg av problemstilling.

“The very essence of cardiovascular practice is the early detection of heart failure.”

- Sir Thomas Lewis, 1933

Innledning

I verden er det to store fagfelleskap i hjertemedisin. Det ene er European Society of Cardiology (ESC) og det andre American Heart Association (AHA). I 2016 så de seg nødt til å sette seg ned sammen og lage oppdaterte retningslinjer for behandling av hjertesvikt. For mye hadde skjedd siden deres forrige retningslinjer ble utgitt i henholdsvis 2012 og 2013 (1).

Bakgrunn

Hjertesvikt er årsaken til betydelig sykdom eller død hos 1-2 % av befolkningen. Størst prevalens finner vi hos personer > 70 år hvor > 10% har hjertesvikt. Hjertesvikt er en patologisk tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe en tilfredsstillende mengde blod ut i kroppen. Hjertets pumpefunksjon måles med fastsettelse av ejeksjonsfraksjon (EF) fra venstre ventrikkel (LV) ved hjelp av ekkokardiografi. LVEF er fraksjonen av det totale volumet i venstre ventrikkel som pumpes ut (slagvolum/endediastolisk volum) (2).

Hjertesviktkategorier og oppgavens avgrensning

Hjertesvikt kan deles inn underkategorier ut i fra om hjertets pumpefunksjon målt med EF, er svekket eller bevart. Denne oppgaven avgrensner seg til behandling av hjertesvikt med redusert EF. Dette ble tidligere kalt systolisk hjertesvikt, men betegnelsen som benyttes i dag er akronymet til «heart failure reduced ejection fraction»; *HFrEF*. EF fra venstre ventrikkel er ved *HFrEF* < 40%. Det er hos denne hjertesviktgruppen det i de senere årene har vært stor utvikling i behandling som reduserer morbiditet og mortalitet. Denne oppgaven omhandler ikke gruppen som har bevart ejeksjonsfraksjon, som har en fyllingsvikt (diastolisk hjertesvikt/*HFpreservedEF*), og den nylig omtalte gruppen som kun har delvis redusert pumpefunksjon (*HFmid-rangeEF*) (2).

Hjertesvikt med redusert EF kan igjen deles i to grupper fordi de krever forskjellig behandling, nemlig kronisk *HFrEF* og akutt *HFrEF*. Akutt hjertesvikt defineres som en rask debut eller rask forverring av tegn og symptomer på hjertesvikt. Som navnet tilsier er dette en tilstand som krever øyeblikkelig hjelp og ofte resulterer i sykehusinnleggelse (2). I denne oppgaven fokuseres det på kronisk hjertesvikt for å kunne gå mer i dybden på tema innenfor oppgavens rammer.

Når hjertesvikt eller svikt skrives i denne oppgaven, er det underforstått *HFrEF*.

Patofysiologi

Etiologien til hjertesvikt er ikke ensartet. Det vanligste er at pasientene har hatt en forutgående ischemisk hjertesykdom. En annen vanlig patologi bak hjertesvikt er hypertensjon. Videre kan andre årsaker som klaffefeil og kardiomyopater av genetiske, infeksjøs eller toksiske årsaker resultere i svikt. (2). Alle de ovennevnte tilstandene vil gjøre at hjertet ikke klarer å pumpe ut tilfredsstillende mengde blod til kroppen. Men andre ord, pasienten har for lav cardiac output ($CO = \text{minuttvolum}$).

Kroppen har flere mekanismer for å overvåke at egen sirkulasjon tilfredsstiller situasjonens behov. I situasjoner hvor ekstra stor CO kreves, som i en fight-or-flight-situasjon eller i situasjoner hvor sirkulasjonen er truet som ved en stor blødning, vil kroppen igangsette hensiktsmessige kompensasjonsmekanismer. Det er spesielt to nevrohormonelle systemer som aktiveres, nemlig det sympatiske nervesystemet (sympatikus) og renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) (3, 4). Sympatikus kan øke CO ved å øke hjertets frekvens og kontraksjonskraft. RAAS øker preload ved å øke blodvolumet, og økt preload vil gi økt kontraktilitet i myokard. Dette kalles Frank-Starling mekanismen og den er beskrevet senere i oppgaven.

Sirkulasjonen overvåkes av baroreseptorer, kjemoreseptorer og mekanoreseptorer rundt om i kroppen og nyrene. Disse «kontrollpunktene» monitorerer henholdsvis strekk på karvegg i sinus caroticus/aortabuen eller lavt trykk i venstre forkammer, PCO_2 og PO_2 , strekk i arterier/lungevener og trykk i afferent nyrearteriole. Det er spesielt det lave blodtrykket i aortabuen, samt i perifere arterier og afferent nyrearteriole som setter i gang kompensasjonsmekanismene ved hjertesvikt (4).

Det sympatiske og parasympatiske nervesystemet styres i stor grad av baroreseptorer. Baroreseptorene vil under normotensive forhold sende negative feedback via n.glossopharyngeus til hjernestammens medulla oblongata hvor det finnes et kardio- og vasoregulerende senter. Ved redusert fyllingstrykk i arterier bortfaller den negative feedbacken og det sympatiske nervesystemet aktiveres, samtidig som at frekvensreducerende og arterierelakserende signaler fra det parasympatiske nervesystemet opphører. Det sympatiske nervesystemet virker både direkte på hjertets sinusknute, myokard, på kar og på binyrer. Sympatikus medierer sine effekter via adrenalin og noradrenalin som bindes til α_1 -, β_1 - og β_2 -reseptorer. Det finnes hovedsakelig α_1 -reseptorer i kar, og det er 70-80 % β_1 -reseptorer og 20-30% β_2 -reseptorer i hjertet (4). Ved aktivering gir adrenalin og noradrenalin en høyere hjertefrekvens (via β_1 - og β_2 -reseptorer) og karkontraksjon (via α_1 -reseptorer) slik at blodtrykket igjen blir høyt nok til at baroreseptorene gjenopptar sin negative feedback. Ved hjertesvikt vil ikke middelarterietrykket bli tilfredsstillende fordi venstre ventrikel er dysfunksjonell. Dermed vedvarer sympatikusaktivering, og etterhvert vil man få uheldige effekter av denne kroniske aktiveringen. To spesielt uheldige effekter som kan trekkes frem er at

β -reseptorene vil ved kronisk aktivering bli desensitisert (4) og en får økt myocyttød da noradrenalin er toksisk for myocytter fordi det gir kalsium-overload og β -aktivering via ERK-signalvei gir apoptose (5, 6).

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) aktiveres ved lavt trykk i afferent nyrearteriole. I tillegg har sympatisk aktivering direkte virkning på β -reseptorer i det juxtaglomerulære apparatet som gir RAAS-respons. RAAS fungerer gjennom en kaskade av kjemiske reaksjoner. Enkelt forklart starter det med at renin virker på angiotensinogen i leveren som da blir omdannet til angiotensin I. I lungene blir angiotensin I omdannet til angiotensin II av angiotensin konvertase (angiotensin converting enzyme, ACE).

Angiotensin II er direkte virksam ved at det binder til angiotensinreseptorer og påvirker kalsiuminfluks i arteriolære og venøse muskelceller som gir karkontraksjon. Videre virker angiotensin II direkte sympatikusstimulerende. Angiotensin II stimulerer også utskillelse av aldosteron og antidiuretisk hormon (ADH/vasopressin). Aldosteron sparer vann ved hjelp av natriumreabsorpsjon i samlerør som igjen gir vannreabsorpsjon via sekundærosmotiske effekter. ADH sparer vann ved påvirkning av spesielle vannkanaler som kalles aquaporiner. Det er med aldosteron og ADH at kroppen forsøker å kompensere mot det den opplever som for lavt blodvolum, selv om problemet egentlig er et sviktende hjerte (4).

Kontraksjonskraften til myokardet vil også påvirke CO, og kroppen har en kompensasjonsmekanisme som forbedrer kontraksjonen. Det er Ernest H. Starling som er mannen bak *Lov om Hemodynamikk*, som beskriver forholdet mellom økt fylling av ventrikkelen (økt preload) og slagvolum. Hans teorier kan forklare den initiale fysiologiske responsen ved hjertesvikt. Økt blodvolum i ventrikkelen setter myocytterne på strekk, noe som aktiverer Frank-Starling-mekanismen som fungerer slik at ved økt strekk får myocytterne økt kontraktilitet fordi myofilamentene får en høyere kalsiumsensitivitet (7). Men ved hjertesvikt vil ikke denne mekanismen fungere som hos friske personer og effekten av økt kontraktilitet vil ikke vedvare. Det økte strekket på myokardet vil imidlertid vedvare, og det, sammen med de toksiske virkningene nevnt i ovenstående avsnitt, vil gi opphav til remodellering av venstre ventrikkel.

Remodellering av et hjerte med sviktende pumpefunksjon vil omhandle ventriklens form, størrelse og funksjon. Makroskopisk ser vi tynnveggede, dilaterte ventrikler med et sfærisk preg. Remodellering kan være en konsekvens av 1) bakenforliggende patologi (for eksempel hjerteinfarkt), 2) toksisk virkning av angiotensin II og noradrenalin, 3) mekanisk stress ved økt fyllingstrykk i ventrikkel og 4) flere faktorer som ikke er like fullt ut forstått, som eksempelvis endret genekspressjon, autofagocytose og tumor nekrose faktor. Ved hjertesvikt vil man se at myokardet taper myocytter ved apoptose og nekrose, og de gjenværende blir hypertrofiske. Nekrosen gir en inflammasjon som gir infiltrasjon av myofibroblaster i ekstracellulær matrix. Myokardet får dermed økt fibrose. Myokardet blir dermed heterogent og det gjør at kontraksjonene vil være mindre synkrone og svakere. Dessuten vil heterogeniteten gi økt risiko for arytmier (4). De svake kontraksjonene, i tillegg til karkontraksjon og økt blodvolum, gjør at blodet i

sirkulasjonen vil stagnere ved venstre ventrikkel hvor svikten er hos HFrEF pasienter. Bakenfor dette punktet i sirkulasjonen vil det bli økt trykk som fører til kapillær lekkasje, først i lunger, deretter i nedre ekstremiteter, i lever og i gastrointestinale organer (3).

Ved kronisk hjertesvikt blir kroppens sirkulasjonsregulerende mekanismer kontraproduktive. Kroppen reagerer korrekt etter forholdene. Det er *de facto* en generell hypoperfusjon. Men nå må det sviktende hjertet arbeide mot større trykk på grunn av karkontraksjon og blodvolumet på venesiden øker grunnet vannretensjon. I tillegg er neurotransmittere i sympatikus og i RAAS, nemlig noradrenalin og angiotensin II direkte toksisk på hjertet (5). Samlet kan dette forverre hjertesvikten. Slik vi kjenner hjertesvikt i dag, vet vi at det ville være mer hensiktsmessig om de samme mekanismene som inntreffer ved høyt blodtrykk ble aktivert. Parasympatikus ville da gitt en frekvensreduksjon i sinusknuten, forlenget overledningstid i AV-knuten og kardilatasjon. Dette ville gitt mer hvile til et hjerte som strever. I hjertets venstre atrium er det riktignok et høyt trykk, men signalet fra lavtrykksreseptorene i aortabuen/sinus caroticus dominerer i det kardio- og vasoregulerende senteret (8). Ved hjertesvikt ser vi dermed mindre aktivitet i det parasympatiske nervesystemet.

Hos hjertesviktpasienter kan man imidlertid finne økt aktivitet i et meget gunstig nevrohormonelt system. Kroppen produserer natriuretiske peptider ved blant annet strekk av arterievegger og ventrikler. Det er særlig 3 av disse natriuretiske peptidene vi kjenner godt. ANP som hovedsakelig finnes i hjertets forkammer, BNP som hovedsakelig finnes i ventrikler (fått bokstaven B for brain, men finnes i mindre skala der), og CNP som finnes i sentralnervesystemet og blodkar. Alle disse virker direkte på blodkar for å gi vasodilatasjon, og de virker på nyrer for å gi økt natrium- og vannutskillelse. De gir også myokardiell relaksasjon og motvirker remodellering i hjertet. De inhiberer for øvrig også renin-, aldosteron- og ADH-sekresjon, samt katekolaminproduksjon. Signalveien til natriuretiske peptider er at de binder til NP-reseptorer som er ligandaktiverte guanylylsyklaser i cellemembranen. Videre i denne signalveien produseres syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) som har den direkte virkningen på glatte muskler i kar og hjertet. Nephilysin er et enzym som degraderer natriuretiske peptider. Effektene av NP-systemet virker godt initialt ved hjertesvikt. Over tid vil dessverre virkningen avta, trolig på grunn av reseptordesensitisering og økt cGMP fosfodiesterase aktivitet. Konsentrasjonen av ANP og BNP i plasma øker ytterligere ved sviktprogresjon, uten at det har gunstige resultater på hemodynamikken (9).

Diagnostisering

Diagnosen hjertesvikt bygger på anamnese, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser. Mange av symptomene og de kliniske tegnene ved hjertesvikt er ikke patognomiske. Tungpust, ødemer og tretthet kan ha en rekke årsaker. Noen kliniske tegn kan være vanskelig reproducerbare, eksempelvis halsvenestuvning eller et forstørret hjerte som gir forskyvning av ictus cordis. Dermed vurderes det at

symptomer og tegn egner seg best til responsevaluering av behandling. Når dette er tilfellet, er det en fordel at pasienter sjelden har hjertesvikt uten relevant sykdomshistorie med myokardinfarkt, arteriell hypertensjon etc (2).

Anamnesen, sammenlagt med symptomer og tegn, gir indikasjon for supplerende undersøkelser. Supplerende undersøkelser ved mistanke om hjertesvikt er hovedsakelig ekkokardiografi, elektrokardiografi og påvisning av natriuretiske peptider (NP). Normale funn av NP (BNP <35 pg/mL eller NT-pro-BNP <125 pg/mL og normalt EKG kan fungere for å ekskludere hjertesvikt. Feilkilder for NT kan være alder, nyresvikt, atrieflimmer og overvekt og det må naturligvis tas i betraktning (2).

Behandling av hjertesvikt er i første omgang farmakologisk, og eventuelt med kostholds- og treningsregimer. Bakenforliggende patologier, som klaffesykdom eller koronarsykdom bør også behandles om mulig. Følgesykdommer, som for eksempel anemi, må utredes. Om hjertesvikt progredierer til endestadiet, kan det være aktuelt med elektromekanisk behandling (kardial resynkroniseringsterapi, implanterte defibrillatorer) (10).

Hjertesvikt med redusert EF har meget ulike forløp hos pasienter. Å predikere prognose for pasienter ved hjelp av klassifiseringsverktøy har kun moderat evne til å faktisk forutse mortalitet (2). Allikevel er slike verktøy nyttige for klinikere som skal sørge for terapeutisk behandling på riktig intensitetsnivå. Mange verktøy finnes også som nettbaserte applikasjoner. En klassifisering mye brukt for responsevaluering er New York Heart Associations sine NYHA-klasser I-IV (2). Se Tabell 1.

Table 1 NYHA-klassifisering

NYHA I:	Hjertesvikt som ikke legger restriksjoner på fysisk aktivitet. Vanlig aktivitet gir ikke hjertesviktsymptomer (les: dyspne, fatigue eller palpitasjoner).
NYHA II:	Moderate hjertesviktsymptomer ved normal fysisk aktivitet. Komfortabel i hvile.
NYHA III:	Merkbare restriksjoner på fysisk aktivitet. Også lettere fysisk arbeid gir hjertesviktsymptomer. Komfortabel i hvile.
NYHA IV:	Hjertesviktsymptomer er til stede i hvile. All fysisk aktivitet gir økte symptomer og ubehag.

Fritt oversatt fra «2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure»

Materiale og Metode

Denne oppgaven omhandler farmakologisk behandling av hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Alle kilder som omhandler behandling av hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon ble dermed selektert bort. Videre ble all ikke-farmakologisk behandling, som evidens for treningseffekt eller studier om elektromekanisk behandling (kardial resynkroniseringsterapi, implanterte defibrillatorer, implanterte elektroder for neuromodulering) også selektert bort.

Initialt brukte jeg McMaster Plus via Helsebibliotekets hjemmeside for å gjøre et kildesøk. Søkeordene jeg brukte var «HFREF» og «HFREF+pharmacology». På toppen av kunnskapspyramiden finnes oppslagsverket UptoDate. UptoDate referer til det de kaller «major society guidelines», nærmere spesifisert som retningslinjene til American College of Cardiology(ACC), American Heart Association (AHA), Canadian Cardiovascular society (CCS), European Society of Cardiology (ESC), Heart Failure Society of America (HFSA) og National Institute for Health and Care Excellence. UptoDate skriver at alle disse retningslinjene gir de samme anbefalingene med få unntak (11). Jeg velger dermed å bruke de nyeste retningslinjene til ESC. Disse er særdeles utfyllende og vel dokumenterte med oppgitt Level A-C evidens og klassifiserer anbefalinger fra I-III.

Videre søk nedover i kunnskapspyramiden til McMaster ble så gjort. Først gjorde jeg en gjennomlesning av systematiske oversiktsartikler fra PubMed Clinical Queries, som må klassifiseres som «Level A evidens», altså data generert fra multiple enkeltstudier eller meta-analyser. Mange av artiklene refererte til de samme store forskningsprosjektene som kan beskrives som gjennombruddsstudier. Mange reviews hadde oversiktlige tabeller med studier, studiepreparat og statistisk oppsummering (12,13). Jeg fant det hensiktsmessig å lese disse originalstudiene og lette de opp spesifikt. Etter denne prosessen mente jeg å ha en god oversikt over eksisterende behandling av HFREF, og hvilke behandlinger det forskes på og prøves ut per i dag. Med en god oversikt, gjorde jeg søk på enkeltstudier i PubMed for å undersøke om det fantes andre artikler som ville være relevant for min oppgave. Jeg trykket meg også rundt på lenker som het *related articles* inne på tidsskriftenes egne hjemmesider, selv om dette er en mer vilkårlig måte å gjøre litteratursøk.

Søk i Embase ga ingen nye funn på artikler som omhandlet farmakologiske behandlinger. Søkeord «Heart failure reduced ejection fraction» ble brukt her.

For å finne ut mer om hva det forskes på i dag, søkte jeg i registrene til www.clinicaltrials.gov. Jeg fikk god hjelp av veileder til å sortere temaene, slik at jeg kunne velge meg ut noen farmakologiske prinsipper og preparater å fokusere på i denne oppgaven.

Et historisk tilbakeblikk

I *Corpus Hippocraticum* fra rundt 460 f.Kr. står beskrivelser av symptomer som kan ligne hjertesviktsymptomer, eksempelvis staseeksem, dyspne og kraftmangel. Hippokrates og hans menn beskrev også det vi i dag kjenner som pleuratapping som effektivt mot pustebesvær og knatrelyder på lungene. Videre var romerne kjent for å bruke revebjelle med virkestoffet digitalis mot hjertesykdom. Man kan ikke slutte noen konklusjon fra disse beretningene alene. Det er slike symptomer altfor generelle til, og datidens oppfatning var at symptomene skyldtes feil balanse i de fire kardinalvæskene (lat. *humor*) (7).

Det er ikke før William Harvey i 1628 beskriver sirkulasjonen at hjertets funksjon blir forstått korrekt. Han skriver: "I am obliged to conclude that in animals the blood is driven round a circuit with an unceasing sort of movement, that is an activity or function of the heart which it carries out by virtue of its pulsation, and that in sum it constitutes the sole reason for the hearts pulsatile movement" (7).

Med denne kunnskapen beskriver Richard Lower at ejeksjonsfraksjonen er redusert ved hjertetamponade, kun 40 år senere. Og med det er et sviktende hjerte beskrevet allerede på 1600-tallet. Fra midten av 1700-tallet ble mange leger opptatt av at strukturen og oppbygningen av hjerter endrer seg, da obduksjoner og medisinske studier var utbredt. Giovanni Maria Lancisi knytter dilatasjon av ventrikkelen direkte opp mot klaffeinsuffisiens. Og diskusjoner om dilatasjon, veggfortykkelse og hypertrofi fortsetter utover 1800-tallet. Røntgen ble ikke oppfunnet før i 1895, slik at hjertet ble vurdert via palpasjon, perkusjon og auskultasjon, sammenholdt med informasjon fra obduksjon. Metodene deres var vellykket, for i 1892 beskriver William Osler at hypertrofi i hjertet initialt er adaptiv, men med tid blir den maladaptiv. 20 år senere kommer Ernest H. Starling med sin *Lov om Hemodynamikk* (7).

Selv om det finnes bevis for at revebjelle ble brukt helt tilbake til romertiden, vet vi ikke hva de brukte som indikasjon og hva de egentlig trodde planten gjorde. Men William Withering og Jean B. Senac beskriver virkninger av digitalis i 1785 og digitalisbruk i forbindelse med dropsy (deklive ødemer). Det er en forklaring som fortsatt står seg i dag. Bruk av digitalispreparater ved hjertesykdom ble ikke systematisert på denne tiden. Farmakologisk sviktbehandling begynte i 1920 da Saxel og Heilig ga organisk kvikksølv til en pasient for å drepe syfilisspiroketen som hadde gitt han aortaklaffsykdom og påfølgende hjertesvikt. Legene observerte en massiv diurese som bedret hjertesviktsymptomer. I perioden som fulgte ble man opptatt av nyrene og diuretika, mer enn farmakologisk behandling av selve hjertesvikten (7).

Sent på 1960-tallet kunne Eugene Braunwald med kollegaer bevise at hjertets kontraktilitet var redusert ved hjertesvikt. Dette ga forskere et ønske om å finne et bedre inotrop medikament enn digitalis, som man

den gang mente hadde effekt kun ved å øke kontraktiliteten. Man så rask bedring hos hjertesviktpasienter som fikk β -agonister, som har egenskapen å øke cAMP i myocytter (7).

Lenge før, på 1920-tallet, hadde en del forskere også forsøkt å bevise at et sviktende hjerte led av energimangel. Dette er bekreftet i våre dager, nå da vi har metoder som MR-spektroskopi som kan bevise redusert ATP og fosfokreatin i sviktende hjerter. Noen forskere på 1960-tallet mente derfor at inotrope medikamenter ville være skadelig. Økt intracellulært kalsium var også kjent for å ha betydning for kontraktilitet, samtidig som at økte nivåer var skadelig for celler. Disse forskerne studerte dermed hvordan β -reseptorantagonister, nå bedre kjent som β -blokkere, ville fungere for hjertesviktpasienter (7).

I dag vet vi hvilke av disse forskergruppene som hadde rett. Langtidsstudier av β -agonister og fosfodiesterasehemmere viste at de gjorde mer skade enn nytte. Det skal imidlertid vise seg at effekten av β -blokkere er mer kompleks enn at det kun sparer hjertet for energi.

I 1983 forklarte Peter Harris hvordan RAAS-responsen ved hjertesvikt kunne ha en ufordelaktig rolle lang sikt, mye på grunn av vasokonstriksjon og økt blodvolum. Hans teorier var bakteppet og ble bekreftet da Jay N. Cohn med kollegaer startet sin studie av effekten til ulike vasodilatorer ved hjertesvikt (V-HeFT). Denne studien avslørte at det var av betydning hvilken vasodilator man valgte, da eksempelvis prazosin som er en α_1 -reseptor antagonist ikke bedret hjertesvikt. Forskere begynte å undersøke om ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor) kunne fungere som en god vasodilator. Resultatene var positive. ACEI bruk ga mindre karmotstand, økt CO og redusert systolisk fylningstrykk (14).

Dette var starten på den moderne hjertesviktbehandlingen. I neste del av oppgaven skal vi se hvor langt man har kommet fra 1980-tallet til 2017.

Farmakologisk behandling. Status presens januar 2017

ACEI og ARB

I renin-angiotensin-aldosteron-systemet er det flere trinn man kan påvirke med farmakologiske preparater for å motvirke uønskede kompensatoriske mekanismer ved HFrEF.

I RAAS er et viktig trinn omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II katalysert av ACE. Ved inhibering av dette enzymet kan man unngå virkningene til angiotensin II, blant annet karkonstriksjon i den systemiske sirkulasjonen og nyrearterioler, samt aldosteronproduksjon og ADH-sekresjon. I tillegg vil man få redusert sympatikusaktivitet, all den tid angiotensin II stimulerer sympatikus. I 1979 kom den første studien av en ACEI som kunne administreres oralt. Den sammenlignet bruk av ACE-inhibitoren captopril og datidens standardbehandling med diuretika og digitalis. Pasientene som fikk ACEI fikk økt CO, redusert karmotstand og redusert middelarterietrykk. De hemodynamiske effektene varte i midlertid bare i

tre-fire timer, slik at langtidsbehandling av hjertesviktpasienter kan synes krevende (14). ACE-inhibitorer enalapril har lengre halveringstid og ble brukt i CONSESUS-studien. Denne studien beviste at enalapril reduserte mortaliteten, forhindret remodelering av venstre ventrikel og ga en bedring NYHA-klasse for pasienter med alvorlig symptomatisk hjertesvikt (NYHA-klasse IV), sammenlignet med datidens standard behandling med diuretika, digitalis og eventuelt vasodilatorer (15). På 1990-tallet kom SOLVD-studien som undersøkte om ACEI kunne gi fordeler til pasienter med HFrEF, uavhengig av symptomatisk status. Redusert mortalitet og mindre sykehusinnleggelses ble også funnet i denne studien (16).

Man kan også forhindre angiotensin II sine virkninger ved å blokke dens reseptor (AT₁). To studier som begge brukte angiotensinreseptor-blokker (ARB; AT₁ angiotensinreseptorantagonist) som intervensjonspreparat var Val-HeFT og VALIANT. Val-HeFT sammenlignet valsartan (ARB) mot placebo. Pasientene kunne bruke β -blokkere, ACEI, diuretika og digoxin fra før. Det ble ikke funnet en økt overlevelse i gruppen som fikk valsartan sammenlignet med placebo, men denne gruppen fikk redusert morbiditet og kliniske symptomer ble bedre (17). VALIANT målte effekten av ACEI (captopril) opp mot valsartan, samt mot en kombinasjon av begge preparatene. ARB viste seg ikke å være bedre enn ACEI, og gruppen som brukte en kombinasjon av ARB og ACEI fikk flere uønskede virkninger (18).

ESC anbefaler i sine retningslinjer dermed at ACEI er førstevalg. Om pasientene ikke tåler ACEI, kan man benytte ARB. En kombinasjon av ACEI og ARB kan benyttes hvis pasienten ikke tåler mineralokortikoid-antagonist, er symptomatisk og i tillegg allerede benytter β -blokker (2).

Man har de senere årene også forsøkt å hemme renin direkte med aliskiren. Renininhitorer har ikke kunnet bevise å være bedre enn ACEI eller ARB, og har ikke effekt på mortalitet eller sykehusinnleggelses dersom det tas som tilleggsbehandling til ACEI eller ARB (19) og renininhitorer anbefales dermed ikke (2).

Mineralokortikoid-/Aldosteronreseptorantagonister

Aldosteron er et steroidhormon som også kan være hensiktsmessig å motvirke ved HFrEF. Noen pasienter kan ha for lav toleranse for ACEI/ARB til at disse medikamentene oppnår tilstrekkelig effekt, samt at 30-40% av pasienter med adekvat ACEI/ARB-behandling kan oppleve det som kalles «aldosteron escape» eller «aldosteron breakthrough», altså at aldosteronmengde øker, trolig på grunn av økt renin, men patofysiologien er ikke fullt ut forstått (4). Ved å blokkere aldosterons effekter med mineralokortikoid-/aldosteronreseptorantagonister (MRA) unngår man vasokonstriksjon via sympatisk aktivering, parasympatisk blokkering, myokardial og vaskulær fibrose, og mest sentralt så unngår man aldosterons vann- og natriumsparende virkning i nyrer (20). Uheldigvis har antagonistene også i varierende grad affinitet til andre steroidreseptorer som glukokortikoidreseptorer, androgenreseptorer og

østrogenreseptorer. Dette gir bivirkninger, hyppigst gynekomasti. En annen farligere bivirkning er hyperkalemi som følge av økt natrium- og vannutskillelse og økt re-opptak av kalium i nyrene. Denne bivirkningen er felles for samtlige MRA.

RALES var en studie, publisert i 1999, som skulle undersøke effekten av MRA i kombinasjon med standard terapi (ACEI, slyngediuretika og hos de fleste pasienter digoxin). Studien ble avsluttet tidlig grunnet en klart risikoreduksjon i både morbiditet og mortalitet. I RALES brukte man aldosteronreseptorantagonisten spironolactone. Man fant at 10% av mennene i studien som fikk intervensjonsmedikamentet, fikk gynekomasti, mot 1% i placebogruppen. Hyperkalemi av alvorlig art hadde en minimal insidens i begge grupper, men pasienter som fikk MRA hadde en klart endret kaliummetabolisme og må derfor følges opp nøye ved behandling med MRA (20). Det er en annen studie på den mer selektive aldosteronantagonisten eplerenone som viste færre tilfeller av gynekomasti. Det var her kun 0,7% som rapporterte denne bivirkningen, mot fortsatt 1% i placebogruppen. Alvorlig hyperkalemi var heller ikke et stort problem i denne studien, selv om det også her blir endring i kaliummetabolismen ved bruk av MRA (21). Det er flere hypoteser om hvordan forskjellige MRA har forskjellig bivirkningsprofil. Ulik halveringstid eller ulik grad av selektivitet er to eksempler (10).

ESC referer til de ovenstående studiene når de skriver at man kan velge spironolactone eller eplerenone som tilleggsbehandling til ACEI og β -blokkere hos pasienter med persisterende symptomer. Samtlige pasienter som får MRA må følges nøye med blodprøver av elektrolytter og nyrefunksjon. Pasienter med redusert nyrefunksjon eller et persisterende høyt kaliumnivå bør være forsiktig med MRA (2).

β -blokkere

En kort introduksjon om forhistorien til β -blokkere kan leses i historiedelen i denne oppgaven. De fullstendige effektene til β -blokkere er fortsatt ikke fullt ut forstått, men noen viktige effekter er å unngå overstimulering av β -reseptorer som gir økt hjertefrekvens, myocyttød, økt energibehov i hjertet, hypertrofi og remodelering (4, 5, 6). Lykkes man med det, forbedres både mortalitet og morbiditet fordi venstre ventrikkels struktur bevares, ventrikkelenes funksjon bedres og generell sirkulasjon er forbedret hos disse pasientene (22). Det er tre β -blokkere som beviselig har denne effekten. I 2000 ble resultatene fra MERIT-HF studien publisert, den nyeste av β -blokkerstudiene. Dette var en dobbelt blind RCT-studie med 3991 pasienter som ble randomisert til metoprolol i adekvat dose i forhold til deres NYHA-klasse eller placebo. Studien målte mortalitet, samt hvor lang tid det gikk før pasientenes første sykehusinnleggelse grunnet sviktforverring eller endret NYHA-klasse. Insidensen av predefinerte mål var lavere i gruppen som fikk metoprolol enn i placebogruppen (22).

Gode resultater kan man også finne i studier om de to andre β -blokkerene som er spesifisert anbefalt av

ESC ved hjertesvikt. Metoprolol er en selektiv β_1 -blokker. Det er også bisoprolol, som var intervensjonsmedikamentet i CIBIS-II studien (23) som ble stoppet tidlig grunnet klar forbedring av mortalitet i gruppen som fikk preparatet. Det finnes også en stor studie om bruk av carvedilol ved hjertesvikt. Denne studien viste også klar reduksjon i mortalitet og sykehusinnleggelses grunnet kardiovaskulære hendelser (24). Carvedilol er en ikke-selektiv β_1 - og β_2 -blokker, og den har også noe α_1 -blokkerende effekt (6). Dette kan være et ugunstig preparat hos pasienter med eksempelvis KOLS eller astma da β_2 -blokkade kan gi bronkokonstriksjon (10).

Pasienter med hjertesvikt kan ha flere indikasjoner for β -blokkere. Eksempelvis er β -blokkere standardbehandling etter infarkt, de brukes ved hypertensjon og hjertesviktpasienter har en risiko for arytmier som kontrolleres med β -blokkere.

I henhold til felleskatalogen er det bisoprolol, carvedilol, metoprolol og nebivolol som kan benyttes ved hjertesvikt, og dette er helt i tråd med ESC guidelines (2).

I_r-kanal-inhibitor

Med gode erfaringer fra bruk av β -blokkere og deres hjertefrekvensreducerende funksjon ved hjertesvikt, er det logisk å undersøke om lignende effekter kan skapes via andre farmakologiske preparater.

I_r-kanalen i sinusknuten har vært kjent siden 1979. Inn gjennom denne kanalen går den sene natriumstrømmen, I_r. Denne strømmen bidrar til den spontane diastoliske depolariseringen i SA-knuten. Ved blokkade av kanalen, tar natriuminfluksen lengre tid, dermed bruker depolariseringen lengre tid og endelig går hjerterytmen saktere (25).

Etter oppdagelsen av I_r-kanalen ble ivabradin syntetisert 15 år senere. I dag er ivabradin et av de to nye medikamentene som ESC anbefaler ved hjertesvikt med redusert pumpefunksjon (2). Medikamentet ble initialt forsket på og er godkjent for bruk mot angina pectoris hos pasienter hvor man ikke når behandlingsmålet med β -blokkere alene. Godkjenningen for denne bruken i Europa kom allerede i 2005 (25). I 2006 startet SHIFT-studien som skulle undersøke frekvensregulering med Ivabradin hos pasienter med HFrEF og sinusrytme med hjertefrekvens over 70. Ivabradin ble gitt som intervensjon i tillegg til optimalisert behandling med β -blokker, ACEI mm. Resultatene fra SHIFT var at pasientene i behandlingsgruppen fikk færre sviktforverring som trengte sykehusinnleggelse. Det var en 9% risikoreduksjon for kardiovaskulær død, men dette var ikke statistisk signifikant i denne studien ($p=0.014$). Det ble foretatt flere post-hoc-vurderinger av datamaterialet fra SHIFT-studien, og da kunne man se at for de som hadde en hjertefrekvens på over 75 slag/min, så ville bruk av ivabradin gi en signifikant reduksjon i mortalitet. Maksimal effekt av hjertesviktbehandlingen syntes å være hvis den

opnådde hjertefrekvensen var mellom 50-60 slag/min. Symptomatisk bradykardi forekom hos 5% i behandlingsgruppen, mot 1% i placebogruppen ($p < 0.0001$) (25, 26). Med disse funnene som grunnlag, ble ivabradin godkjent som behandling av hjertesvikt i Europa i 2012.

ESC anbefaler at man forsøker ivabradin når sviktpasienten står på maksimumsdose (eller den største tolererte dosen) β -blokkere, i tillegg til ACEI (evt ARB) og MRA, og allikevel har en hvilepuls på over 70 slag i minuttet og har vært sykehusinnlagt på grunn av sviktforverring i løpet av det siste året. Ivabradin er et veldig selektivt medikament som nesten utelukkende virker i sinusknuten, derfor er det viktig at pasientene har sinusrytme for at medikamentet skal ha effekt. ESC har også gitt ut en tabell om praktisk gjennomføring av oppstart av ivabradin (2). En bivirkning SHIFT-studien avdekte, var at bruk av ivabradin kunne gi synsforstyrrelser, såkalte fosfener. Fosfener oppstår fordi ivabradin også virker på de svært like I_h -kanalene i retina (26). Svært få pasienter trakk seg fra studien på grunn av disse bivirkningene, men de er viktige å kjenne til for klinikere.

Angiotensinreseptor- og neprilysininhibitor

Den andre store nye anbefalingen i ESC sine hjertesviktretningslinjer, er LCZ696, et molekyl som består av en lik mengde valstartan (angiotensinreseptorblokker) og sacubitril (neprilysininhibitor). En studie publisert i 2014, PARADIGM-HF, kunne dokumentere overlegne resultater ved bruk av angiotensinreseptor- og neprilysininhibitor (ARNI) opp mot bruk av enalapril (ACEI) (27). Men veien frem til LCZ696 kan sies å ha vært utfordrende. Neprilysininhibitorer ble studert allerede i 1989. De fungerte som ønsket med både økt natriumutskillelse i nyre, men ved bruk over lengre tid, varte ikke den initiale blodtrykkssenkende effekten, og utviklingen av neprilysinhemmere ble stoppet. Det er nemlig slik at neprilysin også bryter ned angiotensin II, samt endothelin, vasopressin, bradykinin mm. Ved å lykkes med den ønskede effekten som er å hemme nedbrytning av ANP og BNP, så hemmes også nedbrytning av Angiotensin II og de andre substratene, slik at deres kaskader forsterkes. Over 10 år senere, i OVERTURE-studien, publisert i 2002, forsøkte man å omgå den uønskede økningen av Angiotensin II ved å bruke neprilysininhibitor i kombinasjon med en angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI). Neprilysininhibitor sammen med ACEI ble vurdert opp mot enalapril alene i en randomisert-kontrollert studie. Studien ble stoppet på grunn av en stor tendens til alvorlig angioødem i behandlingsgruppen. Årsaken er at neprilysin og ACE skal bryte ned bradykinin, i tillegg til at kombinasjonspreparatet (omapatrilat) inhiberer aminopeptidase P som også skal bryte ned bradykinin, dermed ble det en uønsket potensering av bradykinin som kan forklare angioødemet (28).

For å forsøke å blokkere RAAS uten å påvirke angiotensin converting enzyme som gir bradykininmedierte alvorlige bivirkninger, var angiotensinreseptorblokker (ARB) et allerede godt utprøvd preparat som kunne

være løsningen. LCZ696 (kombinasjon av ARB'en valsartan og neprilysinhemmeren sacubitril) ble patentert. Dette preparatet påvirker heller ikke aminopeptidase P, som også trengs for stabil bradykininmetabolisme (28). Dermed er vi kommet tilbake til PARADIGM-HF studien. Studiedeltakerne måtte tåle både sacubitril og valsartan, samt ikke ha noen forhistorie med angioødem for å bli inkludert i studien. Videre måtte de også bruke optimalisert sviktbehandling med β -blokker og MRA, men ikke bruke sin vanlige ACEI-behandling sammen med ARNI da dette ville gi kombinasjon av ACEI og ARNI, som er kontraindisert. Nyrefunksjonen til studiedeltakerne måtte være over 30 mL/min/1.73m² og systolisk blodtrykk måtte være over 100 mmHg. Studiedeltakerne måtte ha visse verdier av BNP eller NT pro-BNP, samt ha en sykehusinnleggelse i løpet av de siste 12 månedene, men dette var av studietekniske årsaker. Og til slutt måtte deltakerne ha EF under 40% og NYHA II-IV.

Resultatene var at av pasientene som fikk ARNI-behandling hadde færre eksaserbasjoner av sin hjertesvikt og færre døde, sammenlignet med de som fikk ACEI alene. Konklusjonen ble en 20% relativ risikoreduksjon for død av kardiovaskulær årsak eller innleggelsestrengende hjertesvikt ved ARNI-bruk i stedet for standard praksis med ACEI. Dette gjelder for alle aldersgrupper. Angioødem var ikke et problem i studien. Da disse resultatene ble vurdert, ble studien stoppet tidlig (27).

Årsakene til at ARNI ikke fullt ut har erstattet ACEI i retningslinjene for i behandlingen av hjertesvikt, er i hovedsak at hypotensjon forekommer oftere ved ARNI-bruk og at man mangler kunnskap om langtidsbruken av ARNI (2, 28). Det har vært en bekymring for om bruk av ARNI kan gi demens. Dette har blitt avkreftet i en mindre studie som viser at degraderingsproduktet av β -amyloid-peptider i hjernen er vannløselig og ikke avleires, men større og bedre bevis på dette er ønskelig (2). Reell risiko for angioødem kan nok ikke PARADIGM-HF-studien si noe om, da pasienter som ikke tåler ACE eller neprilysininhibitorer, samt de med forhistorie med angioødem, ikke ble inkludert. Afrikanske amerikanere har dessuten også en økt risiko for angioødem og de var svakt representert i PARADIGM-HF (2). Pasienter som bruker ARNI må, i likhet med pasienter som bruker ACEI, følges med tanke på nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

Selv om PARADIGM-HF-studien var en stor studie med over 8399 deltakere fra 47 land, og fikk sensasjonelt gode resultater, trengs mer kunnskap om ARNIs effekter, særlig på lang sikt.

Digitalis

Til tross for at man har over 200 års dokumentert klinisk bruk, er effekten av digitalis ved hjertesvikt omdiskutert. I 1997 gjennomførte The Digitalis Investigation Group en stor dobbeltblindet RCT-studie. 6800 pasienter som allerede fikk den gjeldende behandling med ACEI mm, ble randomisert til digoksin eller placebo. Studien kunne ikke påvise redusert mortalitet ved digitalisbruk, men antall

sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt ble redusert (12). En post hoc-analyse av digitalisstudien viste imidlertid at det terapeutiske vinduet som ga effekt var rimelig smalt, og med digitalis sin potensielt meget toksiske virkning, krevet digitalisbehandling streng monitorering av serumspeil (12). ESC viser til digoksin i sin behandlingsalgoritme kun når alle andre midler er forsøkt og pasienten fortsatt er symptomatisk, og digoksin står oppført i retningslinjene under overskriften «less certain benefits» (2), og fra dette må vi nesten forstå at det trengs mer forskning på dette medikamentet. Et spørsmål som kan reises ved bruk av digitalis er om resultatene kunne vært bedre om en tilsvarende studie hadde vært utført med digitoksin istedenfor digoksin, siden det er vist at digitoksin-behandling er assosiert med bedre kontroll av serum-konsentrasjonen enn digoksin (29).

Hydralazin i kombinasjon med langtidsvirkende nitrat (isosorbid dinitrat)

Hydralazin gir selektiv arterioledilatasjon og isosorbid dinitrat dilaterer fortrinnsvis vener, men med noe effekt også på arterioler. Dette kan tenkes å være gunstig ved hjertesvikt og ble undersøkt i V-HeFT I-studien i 1986 hvor man sammenlignet bruk av hydralazin sammen med isosorbid dinitrat mot prazosin (alfa1-reseptor antagonist), samt placebo. Studien fant at bruk av hydralazin sammen med isosorbid dinitrat ga en 36% risikoreduksjon for mortalitet over 3 år og at preparatet hadde en gunstig effekt på LVEF (30, 12). Det ble målt opp mot bruk av digitalis og diuretika, fordi studiene skjedde før ACEI og β -blokkere ble standard behandling for hjertesviktpasienter. Det positive funnet i V-HeFT I-studien er dermed mindre gyldig i dag. En senere studie (The African-American Heart Failure Trial) målte effekt av hydralazin og isosorbid dinitrat kombinasjon med standard behandling ACEI, β -blokkere og evt MRA hos afrikanske amerikanere, og også denne studien hadde gode resultater med redusert mortalitet (12), men da studiepopulasjonen var et smalt utvalg, kan ikke resultatet overføres til generelle retningslinjer. ESC konkluderer med at hydralazin med isosorbid dinitrat dermed må være et preparat som kan benyttes der standard behandling med ACEI eller ARB ikke tolereres og pasientene har symptomatisk hjertesvikt (2).

Symptomatisk behandling

Mange hjertesviktpasienter har behov for diuretika fordi de strever med ødemer i både lunger, lever, gastrointestinaltraktus og underekstremiteter. Det finnes ingen store studier som indikerer at diuretika har betydning for mortalitet eller sviktprogresjon, men det virker klart at diuretikabruk gir pasientene større arbeidskapasitet og færre svikteksaserbasjoner (31). Ved diuretikabruk ved hjertesvikt er dosering viktig for at væsketapet ikke blir så stort at man aktiverer RAAS eller sympatikus ytterligere. Pasienten må følges tett og det må tas kontinuerlige vurderinger av dose og symptomer. Ved all diuretikabruk er monitorering av elektrolytter viktig, spesielt med tanke på livstruende hypokalemi (utenom ved kaliumsparende diuretika). Samtidig bruk av ACEI eller ARB stimulerer re-opptak av kalium i nyre, kan være en fordel for å unngå hypokalemi. Men fordi ACEI og diuretika har en synergistisk diuretisk effekt,

må man ofte redusere dosestørrelser. All diuretikabruk fordrer også spesiell aktsomhet i forhold til redusert nyrefunksjon. Slyngediuretika har vist seg å være mest symptomlindrende ved hjertesvikt (12).

Muligheter for fremtiden

Behandlingen for hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon har utvilsomt gjort store fremskritt de siste 30 årene. Jeg ønsker å trekke frem 5 nye farmakologiske behandlinger som etter min mening virker spennende og trolig kan spille en rolle for pasienter med HFrEF.

Hittil har de store fremskrittene i hovedsak vært knyttet til blokkeringen av nevrohormonelle virkninger ved hjertesvikt. Med virkningsmekanismen til angiotensin-reseptor neprilysin inhibitor er vi over i en ny trend hvor man ved hjertesvikt, i tillegg til å blokkere kroppens uhensiktsmessige kompensasjonsmekanismer, søker å forsterke kroppens gunstige sirkulasjonsregulatorer. Vi har altså i stor grad lykkes med «mindre av det onde», nå vil vi ha «mer av det gode».

Omecamtiv mecarbil

Ved å bedre pumpefunksjonen til et sviktende hjerte, vil man teoretisk sett oppnå stor gevinst. Problemet som ble avdekket allerede på 1960-tallet, og som ble raskt beskrevet tidligere i denne oppgaven, er at økt myocyttkontraksjon ved positive inotrope medikamenter koster hjertet mye energi (ATP) og oksygen. Nå mener noen forskere at de har løsningen, nemlig myosinaktivatorer, også omtalt som myosin ATPase-aktivatorer. Omecamtiv mecarbil (OM) er en myosinaktivator som er selektiv for myocytter i myokard, og ikke i skjelettmuskulatur eller annen glatt muskulatur (32). Aktivatoren påvirker hvordan myofilamentene reagerer på kalsium, heller enn å øke intracellulært kalsium slik mange andre inotrope medikamenter gjør. Dette er gunstig, da økt intracellulært kalsium er skadelig for celler (33). Som eneste inotrop virker OM ved å gi hjertet lengre systolisk ejeksjonstid, i tillegg til økt kontraksjonskraft. Dette gir på den andre siden forkortet diastolisk hviletid til hjertet og mindre tid til koronar sirkulasjon (32), noe som har gitt opphav til bekymring.

I studien COSMIC-AHF fase II undersøkte de hvor sikkert OM er i bruk på mennesker. Det var 448 pasienter med velregulert kronisk hjertesvikt med økning i NT-proBNP og NYHA II-III som deltok i forsøket hvor de ble randomisert til placebo eller intervensjonsgrupper. I COSMIC-AHF-studien fant man ikke flere uønskede hendelser i intervensjonsgruppen enn i placebogruppen. Man fant imidlertid 278 episoder med økte troponinverdier, men man så en samtidig nedgang i NT-proBNP-verdier (33). Dette går det ikke videre inn på i denne oppgaven, men forskere ønsker å forstå hvorfor disse to parametrene som begge brukes som markører på myokardskade, slår så forskjellig ut ved bruk av OM. Fra COSMIC-AHF fase II-studien kan man ikke trekke noen slutninger for om omecamtiv mecarbil har noen effekt på mortalitet eller morbiditet, da det var en studie som skulle evaluere sikkerheten ved bruk av OM.

En stor utfordring ved bruk av omecamtiv mecarbil er som tidligere nevnt risikoen for iskemi fordi diastolen forkortes, men også fordi man finner et økt energi- og oksygenforbruk i myocytene ved bruk av OM. Fra fase I-studier med OM visste man at høye verdier av OM i plasma (>1200 ng/mL) ga tendenser til iskemi (myokardinfarkt og angina). Det ble konkludert med at supratherapeutiske områder i plasmakonsentrasjon alltid må unngås ved bruk av OM (33). De første studiene av OM ble gjort på sviktende hundehjarter, av et forskermiljø finansiert av og tilknyttet det børsnoterte selskapet Cytokinetics. Resultatet fra disse forsøkene var at det ikke var noen økning i oksygenforbruk i myocytene (34). Ved Universitetet i Tromsø undersøkte man hvordan bruk av omecamtiv mecarbil virket på hjertets oksygenforbruk i gris og mus. De publiserte i 2015 en artikkel som kunne dokumentere at oksygenforbruket økte betraktelig, både i hjertets hvilefase og kontraksjonsfase. De mente at dette overforbruket kunne tilskrives den kontinuerlige aktiveringen i hvilende myosin-ATPase (35). Dersom UiTs resultater kan overføres til mennesker, vil de gi indikasjon på at OM kan være risikabelt for mennesker også i terapeutisk område. I kjølvannet av UiTs publikasjon kom forskergruppen som utførte hundestudien, Teerlink et al., med et motsvar. Teerlink et al. påpekte blant annet at UiTs forsøksgruppe ikke utførte målinger på kontrolldyr med samme forsøksprotokoll, samt at de hadde flere argumenter mot hvordan selve forsøksprotokollen var utført (dose, kardioplegi m.m) (36). Forskerene på UiT har i sin tur skrevet et svar til Teerlink et al. hvor de forsvarer sin metodebruk og står fast ved sin bekymring for at OM gir for høyt energiforbruk i myocytter (37). Med dette kan vi slutte at det klart trengs mer forskning, gjerne fra flere forskermiljø.

På clinicaltrials.gov er det registret en fase III-studie i oktober 2016, nå kalt GALACTIC-HF, som per 20. januar 2017 åpnet for rekruttering. Den skal vurdere sikkerhet ved bruk og effekt på mortalitet og morbiditet ved bruk av OM hos pasienter med HFrEF (38).

Levosimendan

Levosimendan ble studert i forbindelse med hjertesvikt i håp om at det kunne være et annet medikament med positiv inotrop effekt, som ikke skulle øke intracellulært cAMP. Levosimendan blir ofte kalt en kalsiumsensitiserer. Det var først tenkt at mekanismen bak preparatet var at det binder til troponin C og med dette øker myofilamentenes affinitet for kalsium. I tillegg skal levosimendan ha en vasodilaterende effekt via natrium-aktiverte ATP-kanaler og ved høye konsentrasjoner av medikamentet, kan det være en fosfodiesterasehemmer (PDE3-inhibitor) (39).

Nyere forskning viser imidlertid at den inotrope egenskapen til levosimendan kan forklares av dens fosfodiesterasehemmende effekt alene. Med dette har preparatet i beste fall minimal kalsiumsensitiserende effekt, og konsekvensen av levosimendanbruk er økt cAMP i celler, noe som kan gi økt mortalitet på lang sikt (40).

I dag brukes levosimendan kun ved akutt hjertesvikt, på linje med andre positive inotrope medikamenter som dobutamin, noradrenalin eller adrenalin (2).

Metabolske modulatorer

Prinsipper for modulering av metabolismen undersøkes for å vurdere om man kan få hjertets myocytter til å generere energi på en mer effektiv måte, all den tid et sviktende hjerte vil ha problemer med tilstrekkelig oksygen.

Et normalt hjerte vil få dekket 70% av sitt energinivå fra fettsyrer, og kun 20% av energien kommer fra karbohydrat-oksidering. De resterende 10% av energien kommer fra ketoner og aminosyrer. Fettsyrer (FA) får en karnitin-gruppe ved hjelp av enzymet karnitin palmitoyltransferase type 1 (CPT1) og kan dermed bli aktivt transportert inn i mitokondrier via en karnitin-transportør. I mitokondrien skjer det β -oksidering av fettsyren slik at den blir acetyl CoA som brukes i sitronsyresyklusen til å gi NADH (nikotin adenin dinukleotid) og FADH₂ (flavin adenin dinukleotid). NADH og FADH₂ donerer elektroner for å lage en elektrokjemisk gradient i mitokondriemembranen som resulterer i fosforylering av ADP til ATP via ATP syntase. ATP i sin tur donerer høyenergi-fosfat til kreatin katalysert av mitokondriell kreatinkinase (CK). Kreatinfosfat transporteres ut til cytosol der energien kan benyttes. Energien benyttes ved at fosfokreatin (PCr) fosforylerer ADP til ATP og gir energi til myokardielle sarkomerer og ATP-avhengige transportører. I alle slike oksidative fosforyleringer vil vi få en dannelse av oksygenradikaler (reactive oxygen species, ROS) (12).

Ved hjertesvikt vanskeliggjøres myocytmetabolismen fordi katekolaminerg aktivering (via β -reseptorer) gir økt lipolyse og dette øker fettsyrer i blodet. Hos hjertesviktpasienter kan man i tillegg finne en nedregulering av enzymer som trengs i β -oksideringen av fettsyrer. Ved akkumulering av FA i myocytters mitokondrier hvor det er ROS tilstede, dannes en økt mengde lipidperoksider. Lipidperoksider gir skade på mitokondrielt DNA, cellulære strukturer og aktiverer MAPK signalveien. Dette resulterer i remodellering og fibrose (12).

Med metabolske modulatorer ønsker man å påvirke hjertet til å bruke en mindre oksygenkrevende energikilde, nemlig glukose. Det vil gi myocytene mer energi og man vil få mindre ROS-dannelse. Ved å kutte mitokondrienes forsyning av fettsyrer vil de bli «tvunget» til å bruke mer glukose. Det finnes allerede flere preparater som nedregulerer CPT1 og dermed slipper færre FA inn i mitokondriene. Eksempler på disse er perhexiline, trimetazidine og etomoxir. En annen måte å forskyve metabolismen på er via direkte eller indirekte aktivering av pyruvat dehydrogenase (PDH) enzymkomplekset, som vil gi mitokondriene økt evne til å utnytte pyruvat fra glykolysen. Perhexiline har i tillegg til CPT1-hemming muligens evne til direkte å aktivere PDH-komplekset. Noen av disse preparatene ble brukt på 1970-tallet

for angina. Man har funnet at de forbedrer metabolismen (og LVEF) når de brukes i tidlige stadier av kardiovaskulær sykdom, ved hypertrofisk kardiomyopati eller ved inoperable aortastenoser. Det er dessverre slik at preparatene også nedregulerer hjernens og leverens isoformer av CPT1, slik at leverskade og neuropati ble bivirkninger. Man tenker at bivirkningene vil kunne unngås ved streng kontroll på plasmakonsentrasjon, eller at det lar seg gjøre å skille på forskjellige CPT1-isoformer (12). På clinicaltrials.gov er det registret en fase 2-studie som heter «Metabolic Manipulation in Chronic Heart Failure» som skal undersøke perhexiline mot placebo. Studien er oppdatert som ferdig, men ingen resultater er ennå publisert (41).

Trimetazidine kan også delvis inhibere et trinn i β -oksideringen. Dette har trimetazidine til felles med preparatet ranolazine. Slik gir disse to også en indirekte aktivering av glukoseoksidering. I dag brukes ranolazine som et antianginamiddel fordi det inhiberer den sene natriumstrømmen og slik forbedrer diastolisk tonus og oksygenforbruk ved myokardiskemi, i tillegg til å ha en antiarytmisk effekt. Det er kun i veldig høye plasmakonsentrasjoner at ranolazine inhiberer β -oksideringen. Trimetazidine har også vist seg å ha en gunstig effekt mot angina, samt for LVEF og aktivitetskapasitet, hos pasienter med angina og hjertesvikt når det brukes i kombinasjon med β -blokkere. ESC omtaler de to sistnevnte preparatene i kapitlet om farmakologisk behandling av hjertesvikt med komorbiditeten angina. Der sidestiller ESC bruk av trimetazidine med amlodipine eller nitrater i sine retningslinjer for behandling av hjertesvikt med angina som komorbiditet. Ranolazine er ESC mer usikre på, siden andre lignende medikamenter som verapamil og diltiazem regnes som utrygge ved hjertesvikt (2). I Norge har hverken ranolazine eller trimetazidine markedsføringstillatelse, men de finnes på listen over preparater som kan fåes på godkjenningfritak på indikasjonen angina pectoris. De er allerede et middel mot angina, men det forskes videre på om de har en gunstig effekt på hjertesvikt, både HFpEF og HFrEF (12).

Nitrat-nitritt-NO-signalvei

I denne oppgaven har vi sett hvordan natriuretiske peptider har en gunstige vasodilatoriske virkninger siden de gir økt konsentrasjon av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). For å produsere cGMP kan signalveien gå via natriuretiske peptider (BNP, ANP, CNP) og videre via en NP-avhengig guanylyl syklase (pGC) eller nitrogenmonoksid (NO) som gir cGMP via en NO-avhengig syklase (sGC). Kildene til NO er mange. NO kan inntas oralt som nitrat (NO_3^-) i matvarer, legemidler, organisk nitrat og omdannes til NO i kroppen. Endotelet kan produsere NO. Og aminosyren L-arginin omdannes til NO i kroppen. (12).

NO og NP aktiverer hvert sitt guanylylsyklase-enzym (sGC og pGC) i glatte muskelceller og det gir produksjon av cGMP fra GTP. Det neste trinnet i denne signalveien er at cGMP aktiverer proteinkinase G (PKG) som medierer de vasodilatoriske effektene og reduserer oksygenbehov i hjertet.

Forsfodiesterase 5 (PDE5) katalyserer nedbrytning av cGMP og en inhibering av PDE5 vil gir mer av cGMP og dets virkninger. Dette har vært forsøkt med PDE5-inhibitoren sildenafil, som hadde en positiv effekt på pulmonal sirkulasjon og aerob aktivitet (12). Sildenafil, sammen med tadalafil som er en annen PDE5 inhibitor, er godkjent i Norge for bruk ved arteriell pulmonal hypertensjon grunnet sin dilaterende virkning på pulmonale kar. Sildenafil hos pasienter med kronisk hjertesvikt undersøkes per dags dato blant annet ved Stavanger Helseforetak i samarbeid med Pfizer (42).

Det er også andre stimulatorer og aktivatorer av sGC, eksempelvis riociguat, vericiguat og cinaciguat. Vericiguat ble i 2015 testet på 456 pasienter med hjertesvikt. Dette forsøket skulle først og fremst undersøke sikkerhet og dosering av medikamentet, men hadde også som et endepunkt å undersøke reduksjon i NT-proBNP. I forsøket fant man ikke en ønsket reduksjon i NT-proBNP. Allikevel var det oppløftende at NT-proBNP endret seg med dosen av vericiguat, slik at man antar at terapien har effekt på hjertesvikt (12). Riociguat er godkjent i Norge på indikasjon pulmonal hypertensjon fordi den, i likhet med PDE5-inhibitorer, bedrer pulmonal hemodynamikk. Det rekrutteres i disse dager pasienter til en studie hvor vericiguat skal forsøkes mot placebo hos hjertesviktpasienter med redusert EF (43).

Den siste muligheten som trekkes frem for å påvirke nitrat-nitritt-NO signalveien, er å øke serum nitritt direkte via orale uorganiske nitrater. I 2015 forgikk en first-in-human studie for å vurdere trygghet og effekt ved infusjon av natriumnitritt. Resultatene var økning i ventrikulært slagvolum og redusert karmotstand i lunger, men bare moderate forandringer på middelarterietrykk. Studier av effekter av nitritt på skjelettmuskulatur har også antydnet at metabolismen fungerer bedre ved hypoksiske forhold under påvirkning av nitritt. Hvis dette også skulle gjelde hjerter, kan det ha en gunstig effekt hos hjertesviktpasienter, som generelt lider av dårlige sirkulatoriske forhold (12).

Selektiv aktivering av α_1 -adrenerge reseptorer

Man har tidligere funnet at adrenerge α_1 -reseptorer medierer en beskyttende effekt på hjertet. I hjertet er det flest β_1 -reseptorer som også er den reseptortypen som har høyeste affinitet for noradrenalin og adrenalin. Det finnes også β_2 - og α_1 -reseptorer i hjertet. Alle disse adrenerge reseptorene er G-proteinkoblede reseptorer (GPCRs) med syv transmembrane domener. Det finnes tre subtyper av α_1 -reseptorer. α_{1A} og α_{1B} er hovedtypene i myokard, og α_{1D} finnes i glatte muskelceller i arterier i epikardet. α_{1B} finnes i tillegg i endotelceller i epikardarterier. Alle tre aktiveres av noradrenalin og adrenalin, og blokkeres av bl.a. prazosin. α_1 -reseptorer aktiverer over 70 molekyler i sin signalvei, men det som man vet er funksjonelt, er eksempelvis at det oppstår positiv inotrop effekt, metabolismen benytter glukose som substrat og det inhiberer apoptose. I forsøkene aktiveres α_1 -reseptorer med noradrenalin- eller fenylefrin-infusjon (6).

Sviktende hjerter har like stort uttrykk av α_1 -reseptorer som normale hjerter og muligens større. Dette til forskjell fra β_1 -reseptorer. Forholdet mellom disse to reseptortypene vil dermed forskyves mot α_1 -reseptorer. Ved samtidig blokkade av β -reseptorer kan effektene av α_1 -reseptoraktivering bli enda viktigere for å gi hjertet god kontraksjonskraft (44). Ved samtidig bruk av β -blokker og α_1 -reseptoraktivering vil man også unngå deaktivering av ERK via β -reseptorer, men samtidig aktivere ERK via α_1 -reseptorer, slik at man unngår myocyttopptose (6).

Ytterligere bevis for α_1 -reseptorenes effekt, kan man lese ut i fra hva som skjer når man blokkerer dem. α_1 -reseptorblokkere har vært forsket på som antihypertensiva da α_1 -reseptorer finnes i karveggenes glatte muskelceller og gir kontraksjon ved sympatikusaktivering. ALLHAT er en studie hvor 24 000 hypertensive menn og kvinner fikk en non-selektiv α_1 -reseptorantagonist (doxazosin). Hjertesvikt forekom dobbelt så ofte hos gruppen som fikk doxazosin og studien ble av den grunn stoppet. Dette kan være et bevis på at α_1 -reseptorer har en betydningsfull rolle for å bevare hjertet (6).

Utfordringer ved bruk av α_1 -agonister er at bruk gir fare for hypertensjon og iskemi, da de finnes i de glatte muskelcellene i arterier både perifert og i koronararterier. Hypertensjon kan forverre hjertesvikt, samt gi mange andre alvorlige komplikasjoner. Allikevel mener man at denne bivirkningen kan unngås da den ønskede effekten av α_1 -reseptoraktivering skjer ved lavere konsentrasjoner enn det som ville gi vasokonstriksjon. Man kan også forsøke å unngå α_{1D} -reseptorene som finnes i muskelcellene i koronararterier. Med dette mener man å benytte seg av kardioselektive α_1 -reseptoreragonister (α_{1B} og α_{1A} -reseptorer), men så langt er ikke slike tilgjengelige. Andre utfordringer, som prostatismeplager, mener man også unngås på grunn av lave terapeutiske doser. At α_1 -reseptorer stimulerer hypertrofi i myocytter, regnes heller ikke som et problem da hypertrofien er lik en «fysiologisk hypertrofi» med normal myokardfunksjon og uten fibrose (6).

Forskningen nå dreier seg om å forstå årsaken til at α_1 -reseptoraktivering har både protektive og adaptive effekter på hjertet, slik at man kan teste om denne mekanismen vil beskytte mot hjertesvikt.

En notis om epigenetikk

I denne oppgaven hører det med å nevne et stort forskningsfelt i dagens medisin, epigenetikk. Det vil imidlertid bli for omfattende å gå inn på dette. Men kort oppsummert så er det et håp hos mange at man skal kunne regulere transkripsjonsfaktorer som interagerer med DNA for å styre proteinsyntesen i en ønsket retning, først hos pasienter med familiær kardiomyopati, men senere hos alle pasienter med sviktende hjerter for å motvirke hypertrofi (7).

Avsluttende betraktninger

Medisinsk kunnskap om hjertesykdommer har eksistert fra antikkens Hellas, og med så mye kunnskap vi allerede har om legemet, kan det synes utrolig at det i dag oppdages grunnleggende egenskaper ved for eksempel hjertets funksjon. Mer skal vi også i fremtiden lære, da teknologi og metoder for å se hvordan hjertet arbeider in vivo stadig utvikles. I det vi lærer mer om patofysiologien ved hjertesvikt, kan vi nytte oss av det for å fremstille farmakologiske preparater. Det er i stor grad det som har skjedd de siste 30 årene. Fra kjennskap til nevrohormonelle aktiveringer som over tid forverrer prognosen ved hjertesvikt, har man funnet farmakologiske behandlinger som langt på vei motvirker disse effektene.

Videre fremskritt har blitt gjort bare i løpet av de siste årene, da man har sammenholdt det man kunne om RAAS-inhibering og natriuretiske peptiders gunstige effekt. Dette resulterte i overbevisende resultater fra PARADIGM-HF-studien som kardiologiske fagmiljø ikke kunne overse. Retningslinjer for behandling av HFREF ble nær sagt endret over natten.

Det kan tenkes at de siste tiårenes oppdagelser har gitt mange farmakologiske fagmiljø en stor iver for å finne det neste store hjertesviktmedikamentet. Gode hypoteser og fase I-studier er det mange av. Hjertesvikt har blitt en diagnose mange kan leve godt med, og i fremtiden vil det forhåpentligvis være enda færre med NYHA-klasse III og IV.

Litteraturliste

1. Antman EM, Bax J, Chazal RA, Creager MA, Filippatos G, Halperin JL, Houser S, Lindenfeld J, Pinto FJ, Vardas P, Walsh MN. Updated clinical practice guidelines on heart failure: an international alignment. *Circulation*. 2016 Sep 27;134(13):e280-1.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2016 May 20;ehw128.
3. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5): 365-371.
4. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14:30-38.
5. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Aug 19;341(8):577-85.
6. Jensen BC, O'Connell TD, Simpson PC. Alpha-1-adrenergic receptors: targets for agonist drugs to treat heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2011 Oct 31;51(4):518-28.
7. Katz AM. The "modern" view of heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008 May 1;1(1):63-71.
8. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *European heart journal*. 2015 May 14;ehv087.
9. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jul 30;339(5):321-8.
10. Giverhaug T. Farmakologisk behandling av hjertesvikt. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2016;124(1)26-30
11. Colucci WS. Overview of the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. UpToDate. [Internett]. Topic 3508 Version 44.0. [hentet 2017-01-30]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction#H432847026>
12. Loudon BL, Noordali H, Gollop ND, Frenneaux MP, Madhani M. Present and future pharmacotherapeutic agents in heart failure: an evolving paradigm. *British journal of pharmacology*. 2016 Jun 1;173(12):1911-24.
13. Raj L, Adhyaru B. An evidence-based review of recent advances in therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Postgraduate medical journal*. 2016 Dec 1;92(1094):726-34.
14. Davis R, Ribner HS, Keung E, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *New England Journal of Medicine*. 1979 Jul 19;301(3):117-21.
15. Swedberg K, Kjeksus J, CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American journal of cardiology*. 1988 Jan 1;62(2):60-6.
16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;199(325):293-302.
17. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New England Journal of Medicine*. 2003 Nov 13;349(20):1893-906.
19. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart

- failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013 Mar 20;309(11):1125-35.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
 21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.
 22. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.
 23. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
 24. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1996 May 23;334(21):1349-55.
 25. Borer JS, Tavazzi L. Update on ivabradine for heart failure. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016 Jul 31;26(5):444-9.
 26. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010 Sep 17;376(9744):875-85.
 27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
 28. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016 Sep 1;102(17):1342-7.
 29. Skomedal T, Osnes JB, Johannessen SI, Lund PK, Aass H. Therapeutic drug monitoring with the help of serum concentration measurements. How are the analytic results distributed in a population? *Tidsskrift for den Norske legeforening*: 1993 Aug;113(18):2242-6.
 30. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1986 Jun 12;314(24):1547-52.
 31. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International journal of cardiology*. 2002 Feb 28;82(2):149-58.
 32. Moin DS, Sackheim J, Hamo CE, Butler J. Cardiac Myosin Activators in Systolic Heart Failure: More Friend than Foe?. *Current cardiology reports*. 2016 Oct 1;18(10):100.
 33. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF, Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Dec 16;388(10062):2895-903.
 34. Shen YT, Malik FI, Zhao X, Depre C, Dhar SK, Abarzúa P, Morgans DJ, Vatner SF. Improvement of Cardiac Function by a Cardiac Myosin Activator in Conscious Dogs With Systolic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2010 Jul 1;3(4):522-7.
 35. Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmed T, How OJ. The myosin activator omecamtiv mecarbil increases myocardial oxygen

- consumption and impairs cardiac efficiency mediated by resting myosin ATPase activity. *Circulation: Heart Failure*. 2015 May 29;CIRCHEARTFAILURE-114.
36. Teerlink JR, Malik FI, Kass DA. Letter by Teerlink et al Regarding Article, "Myosin Activator Omecamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity". *Circulation: Heart Failure*. 2015 Nov 1;8(6):1141-.
 37. Bakkehaug JP, Kildal AB, Engstad ET, Boardman N, Næsheim T, Rønning L, Aasum E, Larsen TS, Myrmet T, How OJ. Response to Letter Regarding Article, "Myosin Activator Omecamtiv Mecarbil Increases Myocardial Oxygen Consumption and Impairs Cardiac Efficiency Mediated by Resting Myosin ATPase Activity". *Circulation: Heart Failure*. 2015 Nov 1;8(6):1142-.
 38. Amgen; Cytokinetics; Servier. Registrational Study With Omecamtiv Mecarbil/AMG 423 to Treat Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF). *ClinicalTrials.gov* [Internett]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Hentet 2016-01-30]. Tilgjengelig fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929329>. Studie ID: NCT02929329
 39. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2222-7.
 40. Ørstavik Ø, Ata SH, Riise J, Dahl CP, Andersen GØ, Levy FO, Skomedal T, Osnes JB, Qvigstad E. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *British Journal of Pharmacology*. 2014 Dec 1;171(23):5169-81.
 41. Frenneaux, M.P.; Beadle, R.M. Metabolic Manipulation in Chronic Heart Failure. *ClinicalTrials.gov* [Internett]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Hentet 2016-01-30]. Tilgjengelig fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841139>. Studie ID: NCT00841139
 42. Dickstein, K. Sildenafil Versus Placebo in Chronic Heart Failure (SilHF). *ClinicalTrials.gov* [Internett]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Hentet 2016-01-30]. Tilgjengelig fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01616381>. Studie-ID: NCT01616381
 43. Patel, M.J.; Armstrong P.W.; O'Connor C.M.; Pieske, B. A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) (MK-1242-001) (VICTORIA). *ClinicalTrials.gov* [Internett]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Hentet 2016-01-30]. Tilgjengelig fra <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02861534>. Studie-ID: NCT02861534
 44. Sjaastad I, Schiander I, Sjetnan A, Qvigstad E, Bøkenes J, Sandnes D, Osnes JB, Sejersted OM, Skomedal T. Increased contribution of α_1 -vs. β -adrenoceptor-mediated inotropic response in rats with congestive heart failure. *Acta Physiologica*. 2003 Apr 1;177(4):449-58.