

HJERTESVIKTENS HISTORIE

Kaspar Broch¹, Lars Gullestad^{1,2}. ¹Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og ²Universitetet i Oslo

Vi vet lite om hvilke sykdommer som rammet jeger- og samlerforfedrene våre. Sirkulasjonsfysiologien tyder imidlertid på at menneskets evolusjonære historie er formet av blodtap og dehydrering mer enn av hjertesykdommer. Baroreseptorer i store kar og det jukstaglomerulære apparatet i nyrene oppfatter sviktende fylling av arteriene som uttrykk for lavt blodvolum. Kroppen svarer med økt kardonus, redusert diurese, tørste og økt inotropi og krontropi. Disse mekanismene bidrar til opprettholdelse av blodtrykket, økning i væskevolum og utnyttelse av hjertets reservekapasitet (1). Dette er hensiktsmessig ved væsketak, men uhensiktsmessig når det foreligger pumpesvikt. Det er erkjennelsen av at disse kompensasjonsmekanismene er uheldige som ligger bak den revolusjonen vi har hatt i behandlingen av hjertesvikt over de siste 30 årene.

Tidlig historie – hjertesviktsymptomer uten forklaring

Det første kjente enkelttilfelle av hjertesvikt fantes hos en egyptisk adelsmann som levde på 1400-tallet f.Kr. Diagnosen ble stilt i 2016 av et team av italienske patologer og arkeologer (2). Vi vet at symptomer på hjertesvikt ble beskrevet både i oldtidens Hellas og Roma og i det historiske Kina. Hippokrates (ca. 460 – ca. 370 f.Kr.) beskrev dyspné, perifere ødemer og krepitasjoner over lungene, men det er usikkert hva som feilte disse pasientene. Symptomene ble ikke knyttet til hjertesykdom (3). Forståelse av hjertesvikt krever omfattende kunnskaper om hjertets og sirkulasjonens anatomi og fysiologi. Det var først på 1900-tallet at man hadde nok kunnskap til å kunne begynne å diagnostisere og behandle hjertesvikt på rasjonelt grunnlag.

Galen (129 – ca. 216 e.Kr.) var den oldtidens leger som fikk mest innflytelse over medisinsk tankegang i middelalder-

ren (4). Han var blant de første til å bruke pulsens kvalitet som diagnostikum. Han var influert av datidens rådende tankegang om at kroppens homeostase var styrt av de fire grunnleggende kroppsvæskene: sort galle, gul galle, blod og slim. Han drev omfattende anatomiske studier på dyr, men misforsto som andre samtidige sirkulasjonssystemets og hjertets funksjon. Galen tenkte seg at blodet frakter næringsstoffer fra tarmen til leveren, der det blir fylt av «naturlig ånd». Blodet beveger seg så videre til høyre ventrikkel og lungene, men også via usynlige porer i ventrikkelseptum til venstre ventrikkel. Her blander blodet seg med luft som blir transportert fra lungene gjennom lungevenene. Den «vitale ånd» som oppstår gjennom denne blandingen blir så fraktet via arteriene («arteria» betyr luftvei på gresk) til resten av kroppen, mens blodet som når hjernen, sprer «animalsk ånd» til kroppen via nervene. Galens teorier ble utfylt av blant annet Abdullah Ibn Sina, eller Ibn Nafis (kjent i europeisk tradisjon som Avicenna), som beskrev lungekretsløpet (5). Han var den første som relativt sikkert har beskrevet anfallsvis atrieflimmer (6). Abdullah Ibn Sinas bok «Kitab al-Qanun fit-Tibb» (den medisinske kanon) var det medisinske referanseverket i arabisk og europeisk kultur i senmiddelalderen (7).

Sirkulasjonssystemet kartlegges

I renessansen begynte europeiske tenkere å utfordre de medisinske dogmene fra antikken. Andreas Vesalius (1514 – 1564) og andre publiserte nøyaktige anatomiske tegninger som var basert på disseksjon av menneskelig. De kunne avkrefta at det fantes forbindelser mellom høyre og venstre ventrikkel, slik Galen som kun dissekerte dyrekadavre, hadde hevdet (8). I 1628 beskrev William Harvey (1578 – 1657) for første gang sirkulasjonssystemet i sin helhet (9). Fra da av var det mulig å forstå hvordan sykdommer i hjertet kunne medføre hemo-

dynamiske forandringer. I 1832 forklarte James Hope (1801 – 1840) for første gang konseptet «backward failure»: Hvordan sviktende pumpefunksjon fører til at hjertet ikke «tar unna» nok blod. Dette gir venestase og stuvning i den kapillarsengen som i sirkulasjonskretsen ligger forut for den sviktende hjertehalvdelen (10).

I 1916 demonstrerte Ernest Henry Starling hvordan kardiomyocyttenes kontraksjoner øker med økende utgangslengde. Dette ligger til grunn for «Frank-Starlings hjertelov», oppkalt etter Otto Frank, som beskrev fenomenet i froskehjerter rundt århundreskiftet, og Starling selv (11). Litt senere viste Arthur Guyton (1919 – 2003) at hjertets fyllingsgrad i sin tur blir bestemt av hjerteminuttvolumet: Jo lavere minuttvolum, jo høyere fyllingstrykk. Slik utgjør sirkulasjonen et sluttet, selvregulerende system der økende fylling av hjertet vil øke minuttvolumet, som igjen vil føre til lavere fyllingsgrad (12). Guyton viste også at det ikke var hjertet selv, men perifere forhold, som bestemte perfusjonen av de enkelte organene. Blodtilbudet blir således tilpasset lokalt behov (13).

Kardiorenal modell for hjertesvikt

Den første effektive behandlingen av hjertesvikt kom på begynnelsen av 1900-tallet. Den vanndrivende effekten av organiske kvikksølvholdige preparater ble tilfeldig oppdaget som en bivirkning til syfilisbehandling (14). På 1950-tallet ble tiaziddiuretika utviklet, og loop-diuretika ble oppdaget på 1960-tallet (15). I den ledsagende kardiorenale modellen ble hjertesvikt først og fremst sett på som et problem forårsaket av salt- og vannretensjon på grunn av redusert blodgjennomstrømming i nyrene. Symptomet var ødemer, og den naturlige behandlingen diuretika. Hovedmålet for terapien var å lindre symptomer gjennom å redusere akkumulering av natrium og vann. Behandlingen var lik for alle pasienter: sengeleie, svært strenge dietter med salt- og vannrestriksjoner, diuretika (organiske merkurpreparater ble gitt som smertefulle intramuskulære injeksjoner) og digitalis i nesten toksiske doser.

Hemodynamisk modell for hjertesvikt

Werner Forssmann (1904-1979) utførte historiens første hjertekateterisering (på seg selv!) i 1929. Sammen med fremveksten av hjertekirurgi og hjerte-lunge-maskinen gjorde dette at man kunne kartlegge, og etter hvert behandle, strukturelle hjertesykdommer (16). Imidlertid skyldtes flertallet av hjertesvikttilfellene koronarsykdom, hypertensjon og dilatert kardiomyopati, og hjertesvikt forårsaket av disse tilstandene hadde man ingen behandling for. Euforien etter at Christiaan Barnard (1922 – 2001) utførte den første hjertetransplantasjonen i 1967 (17) la seg rask med erfaringen at de fleste pasientene døde kort tid etter hjertetransplantasjonen på grunn av reaksjoner eller bivirkninger av høye doser kortikosteroider (18). Først med introduksjonen av ciklosporin på 1980-tallet ble hjertetransplantasjon et reelt alternativ for selekterte pasienter med langtkommen hjertesvikt.

På 1950-tallet hadde man lenge visst at dilaterte hjerter pumper dårligere enn normale hjerter. I begynnelsen var dette vanskelig å forene med Frank-Starlings hjertelov, som sa at jo mer strekk på myokard, jo kraftigere kontraksjoner. Først med innsikten i at hjertesvikt medførte dårligere kontraksjoner for en gitt utgangsstrekk og forståelsen av konseptet *kontraktilitet*, kunne disse observasjonene forenes (19). Denne innsikten førte til etableringen av en i hovedsak hemodynamisk modell for hjertesvikt. Modellen vektla måling av trykk- og blodstrømsforhold, blant annet med Swan-Ganz-kateter. Behandlingen ble rettet inn mot normalisering av hemodynamiske parametere. Fortsatt bruk av diuretika ble viktig for å få ned fylningstrykk. Den første store randomiserte endepunktsstudien innen hjertesvikt, V-HeFT, ble utført for å teste hypotesen om at *afterload*-reduksjon og økt minuttvolum var viktig ved hjertesvikt. V-HeFT ble publisert i 1986 (20). Kombinasjonen av hydralazin og isosorbiddinitrat ble testet mot alfablokkeren prazosin og placebo. Selv om det var en tendens til reduksjon av dødelighet med kombinasjonen hydralazin-isosorbiddinitrat, var det ingen effekt av prazosin. Mer overraskende var kanskje funnene ved senere studier med

vasodilaterende medikamenter. I PROFILE-studien viste det seg at medikamentet flosequinan, på tross av initial gunstig hemodynamisk profil, faktisk forverret prognosen på sikt (21).

Inotrope midler ble utviklet for å stimulere hjertet og øke minuttvolumet. Disse medikamentene har en utvilsom, akutt effekt på hemodynamiske parametere og symptomer. Imidlertid tyder oppfølgingsstudier på en uheldig effekt på mortalitet (22, 23). Effekten av direkte sympatikomimetiske midler har aldri vært testet i moderne studier. Imidlertid har en rekke alternative midler med positiv inotrop effekt, som xamoterol (22), milrinon (24), vesnarinon (23) og levosimendan (25) vært undersøkt i randomiserte hjertesviktstudier uten hell. I dag er inotrope midler forbeholdt akutt hjertesvikt med kardiogent sjokk, der de brukes med lavt bevisgrunnlag.

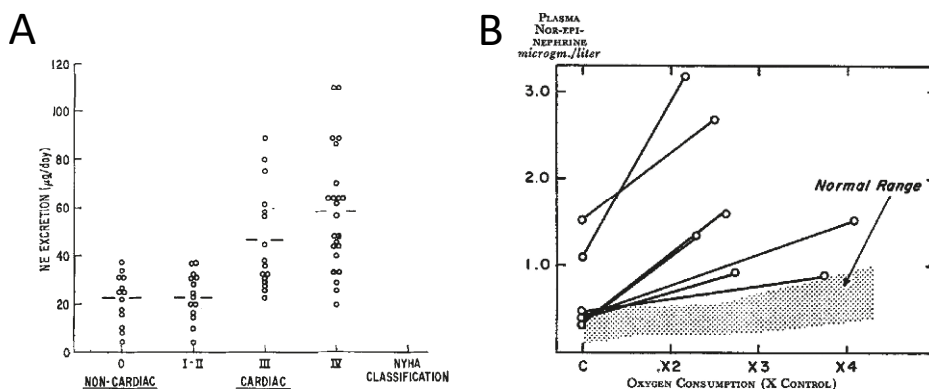
Nevrohumoral modell for hjertesvikt

Fra begynnelsen av 1960-tallet vokste det frem en erkjennelse av at alvorlig hjertesvikt var forbundet med en unormal respons i det sympatiske nervesystemet. Arbeider av Eugene Braunwald og Charles Chidsey viste øket plasmanivå og urinutskillelse av noradrenalin, økte verdier under arbeidsbelastning (figur 1) og en merkbar redusert respons i myokard på eksogen stimulering.

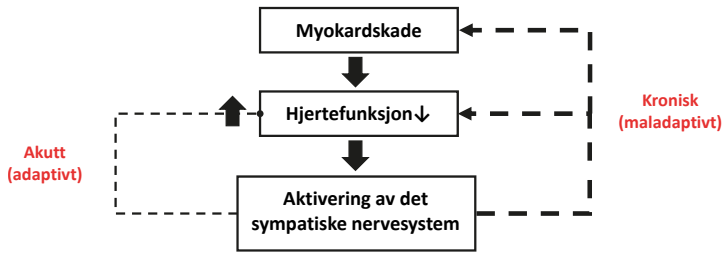
Motsatt økte graden av myokardial dysfunksjon ved betablokade i høye doser (26, 27). Betablokkere ble derfor ansett som kontraindiserte ved hjertesvikt.

I Sverige (Finn Waagstein og Karl Swedberg) og i Norge (Viggo Hansteen) ble det foretatt både eksperimentelle studier og tidlige studier hos pasienter med hjertesvikt som antydte at dosen av betablokkere var avgjørende. Dersom man startet med en lav dose og trappet seg langsomt opp, ville responsen bli positiv, en såkalt «paradoksal» farmakologisk effekt. De første studiene på effekt av betablokkere ble publisert av Gøteborg-gruppen i 1975 (28). På bakgrunn av disse studiene dannet seg en forståelse av akutt og kronisk aktivering av det sympatiske nervesystem. Mens akutt aktivering er adaptiv, er kronisk forhøyet aktivitet maladaptiv (figur 2). Siden er det gjennomført en rekke randomiserte studier på betablokade ved hjertesvikt (figur 3) (29-33) der Norge har vært involvert i flere. Spesielt kan man merke seg den banebrytende norske timolol-studien der betablokkeren timolol ble sammenlignet med placebo hos pasienter med akutt hjerteinfarkt (34). Denne studien, som ble ledet av Terje Pedersen, satte en ny standard for gjennomføring av randomiserte kliniske studier.

Interessen rundt renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) startet med arbeidene til Marc og Janice Pfeffer og Eugene Braunwald på midten av



Figur 1. Noradrenalin-utslipp hos pasienter med hjertesvikt og hos kontrollpersoner: A) urinutskillelse av noradrenalin og B) endring av plasma-noradrenalin under sykkelbelastning. NE = noradrenalin. Fra Chidsey CA, Braunwald E. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 1965; 39: 442 og Chidsey CA, Braunwald E. Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *New Engl J Med* 1962;267:650.



Figur 2. Adaptiv og maladaptiv rolle av det sympatiske nervesystem slik det ble postulert i 1980.

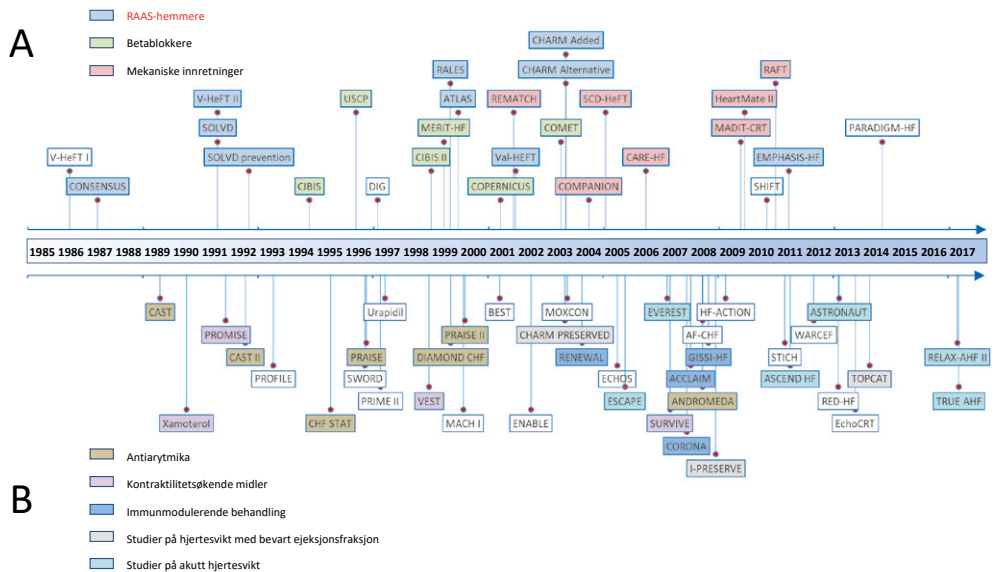
1970-årene. Arbeidet skjøt fart da de fikk tilgang til angiotensin-konvertase (ACE)-hemmeren kaptopril fra Squibb. De startet en serie eksperimentelle studier på rotter. I dyreeksperimentelle studier kunne de vise at kaptopril reduserte utvikling av venstre ventrikkelhypertrofi og myokarddysfunksjon ved hypertensjon og motvirket venstre ventrikkelremodellering ved hypertensiv hjertesvikt (35) og etter hjerteinfarkt (36).

På 1980-tallet fikk erkjennelsen av at kroppens kompensasjonsmekanismer er

uheldige ved kronisk hjertesvikt fotfeste. Gjennom 1980- og 1990-tallet ble det utført en rekke, store randomiserte studier som viste nytten av å hemme den neuroendokrine aktiveringen som følger av hjertesvikt (figur 3). ACE-hemmeren enalapril ble testet ut

i CONSENSUS I-studien hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA funksjonsklasse III-IV) og redusert ejectivesjonsfraksjon (37). I denne studien, der skandinaviske forskere var sentrale, kunne man for første gang vise at et medikament reduserte dødelighet hos pasienter med avansert hjertesvikt.

Marc Pfeffer og kolleger fulgte opp de dyreeksperimentelle studiene sine med å randomisere pasienter med hjerteinfarkt og redusert ejectivesjonsfraksjon til kapto-



Figur 3. Banebrytende kliniske hjertesviktstudier. Over tidslinjen er det oppført studier som har vært oppfattet som «positive» og ført frem til anbefalt hjertesviktbehandling. Under tidslinjen er studier som i all hovedsak har vært tolket som nøytrale eller «negative» og som ikke har medført anbefaling om bruk av behandlingen hos pasienter med hjertesvikt. Legg merke til hvordan studier av effekten av hemming av renin-angiotensin-systemet og betablokkere dominerte på 1980-1990-tallet, mens biomekanisk behandling (left ventricular assist device, «kunstig hjerte») og implanterbare defibrillatorer og resynkroniseringspacemakere har dominert etter årtusentallet. Videre har medikamentell antiarytmisk behandling og inotrope midler ikke gitt positiv effekt hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Studier på akutt hjertesvikt og hjertesvikt med bevart ejectivesjonsfraksjon har i all overveiende grad vært nøytrale.

pril eller placebo. SAVE-studien viste at kaptopril reduserte mortalitet og utvikling av hjertesvikt (38). Funnene har senere blitt bekreftet i en rekke undersøkelser. ACE-hemmere har nå klasse IA-anbefaling ved hjertesvikt (39, 40). Interessant nok var hypotesen i CONSENSUS-studien at enalapril ville bedre utkomme via en effekt på *afterload*, mens man i etterkant har vist at den neurohumorale effekten er den sentrale. Et viktig bidrag i denne forståelsen var V-HeFT II-studien, der man testet ut ACE-hemmeren kaptopril mot en kombinasjon av hydralazin-isosorbiddinitrat og prazosin (som hadde vist effekt i V-HeFT I (20)) samt placebo ved hjertesvikt. Kombinasjonen av isosorbiddinitrat og prazosin førte til betydelig blodtryksreduksjon og ga bedre effekt på kliniske endepunkter enn placebo. Den beste effekten ble likevel oppnådd med kaptopril (41). Med andre ord hadde ACE-hemming en tilleggseffekt ut over reduksjon av *afterload*. Dette ga støtet til en rekke randomiserte kliniske studier for å undersøke blokade av alle komponenter av RAAS.

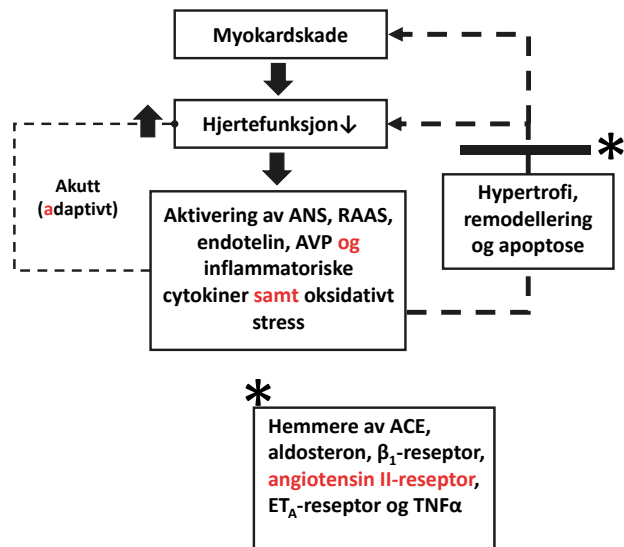
Angiotensinreseptorhemmere (ARB) ble testet i store studier som CHARM (42, 43), Val-HeFT III (44) og CHARM-Preserved (45). Disse studiene kunne imidlertid ikke vise at ARB hadde spesifikke fordeler fremfor ACE-hemmere, bortsett fra at ARB sjeldnere førte til hoste. Non-infeksiøs tørrhoste er et problem hos ca. 10 % av pasientene som bruker ACE-hemmere. ARB på toppen av ACE-hemmerbehandling gir redusert risiko for innleggelse på grunn av hjertesviktforverring, men ingen mortalitetsgevinst og flere komplikasjoner (46).

Aldosteron er det andre effektorhormonet i RAAS-kaskaden og har uheldige effekter både i myokard og i karsystemet ved kronisk hjertesvikt. Den første store kliniske studien der man sammenlignet aldosteronblokkade med placebo var RALES publisert i 1999 (47). Denne studien ble utført på pasienter med uttalt hjertesvikt (NYHA funksjonsklasse III-IV). I RALES-

studien observerte man en overbevisende 30 % reduksjon av det primære endepunktet. En svakhet med denne studien var at den ikke inkluderte pasienter med moderate symptomer, og kun et fåtall av deltakerne brukte betablokkere. Siden er det kommet studier til fordel for aldosteronhemmere både hos hjertesviktspasienter med mildere symptomer (48) og hos pasienter med postinfarktsvikt (49). Aldosteronblokkere er nå tredjevalg av medikamenter etter ACE-hemmere/ARB og betablokkere i ESCs retningslinjer (39).

Rundt årtusenskiftet kunne man formulere en utvidet neuroendokrin modell for hjertesvikt, der en rekke kompensjonsmekanismer som er hensiktsmessige på kort sikt, gir negative konsekvenser ved kronisk aktivering (figur 4) (50). I etterkant har imidlertid en rekke neuroendokrine kompensasjonsmekanismer vært forsøkt hemmet hos pasienter med hjertesvikt uten suksess. Den neuroendokrine modellen for hjertesvikt syntes å ha blitt tømt for sitt kliniske potensiale.

Arginin-vasopressin blir syntetisert i hypothalamus og deretter lagret og frigjort



Figur 4. Interaksjon mellom kardial funksjon, det neuroendokrine systemet og cytokiner slik det ble postulert i 2000. ACE = angiotensin-konvertase, ANS = det autonome nervesystem, ARB = angiotensinreseptorblokker, AVP = arginin vasopressin, ET_A = endotelinreseptor A, RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-systemet, TNF α = tumornekrosefaktor- α . Etter Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: 1v14-23.

fra hypofysen. Virkingen er vasokonstriksjon, vannretensjon og hyponatremi. Tidlige eksperimentelle og mindre kliniske studier viste en effekt av vasopressinblokkade ved hjertesvikt, men i en stor randomisert studie var det ingen effekt av tolvaptan på kardiovaskulære endepunkter hos pasienter med akutt forverring av hjertesvikt (51). Endotelin er et endotel-derivert peptid som bevirker vasokonstriksjon. Imidlertid viste ENABLE-studien ingen positiv effekt av endotelinreseptorantagonisten bosentan ved hjertesvikt (52).

Natriuretiske peptider produseres i hjertet som reaksjon på strekk av myokard. De har natriuretiske og vasodilaterende egenskaper. Det er utført en rekke studier på bruk av natriuretisk peptid-analoger ved dekompensert hjertesvikt der man ikke har funnet overbevisende nytte (53, 54). Neprilysin er et enzym som bryter ned blant annet natriuretiske peptider, men også for eksempel bradykinin, i blodet. Omapatrilat, som er en kombinert neprilysin- og ACE-hemmer, ble utviklet med tanke på å behandle pasienter med hjertesvikt. En stor studie, OVERTURE (55), viste bedre effekt av omapatrilat enn enalapril på sykehusinnleggelses- og grunn av forverret hjertesvikt, men denne og andre studier viste et høyt antall tilfeller av angioødem ved bruk av omapatrilat (56), som dermed aldri oppnådde markedsføringstillatelse. Sannsynligvis skyldtes forekomsten av angioødem at samtidig hemming av ACE og neprilysin gir forhøyet nivå av vasoaktive peptider som bradykinin. I PARADIGM-HF-studien tok man lærdom av dette og kombinerte den selektive neprilysinhemmeren sacubitril med angiotensinreseptorblokkeren valsartan (57). PARADIGM-HF ble publisert i 2014 og var den første studien på 15 år som viste effekt av en ny medikamentklasse hos pasienter med hjertesvikt (figur 3).

Inflammatorisk modell for hjertesvikt

Forbindelsen mellom hjertesvikt og inflammasjon ble første gang beskrevet i 1990 av Levine et al. som rapporterte forhøyede nivåer av tumor-nekrosefaktor (TNF)- α hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejectionsfraksjon (58). Siden denne opprinne-

lige rapporten har det vært en eksponentiell økning i antall cytokiner og kjemokiner som har blitt identifisert ved hjertesvikt. Eksperimentelle studier viste at ved vedvarende forhøyet uttrykk av TNF- α i myokard eller infusjon av TNF- α i konsentrasjoner tilsvarende det man ser ved hjertesvikt, fikk man utvikling av venstre ventrikkeldysfunksjon og -remodellering. Basert på slike eksperimentelle data og lovende mindre studier hos pasienter med hjertesvikt ble flere store studier med antiinflammatorisk behandling forsøkt. Så langt har imidlertid større randomiserte studier med ulik antiinflammatorisk behandling vært nøytrale, som ved TNF α -blokkade med etanercept (RENEWAL) (59), uspesifikk immunmodulerende behandling (ACCLAIM) (60) eller endog forverret situasjonen som med infliximab i ATTACH-studien (61) (figur 3).

Til tross for den skuffende begynnelsen med målrettede antiinflammatoriske tilnærminger synes det for tidlig å avise den inflammatoriske hypotesen. Immunsystemet er svært komplekst, og vi utvider stadig kunnskapen om blant annet medfødt immunitet og nye terapeutiske mål. Erkjennelsen av at inflammatoriske biomarkører kan identifisere subpopulasjoner med potensiell nytte av antiinflammatorisk behandling tilsier at videre forskning er indisert.

Biomekanisk modell for hjertesvikt

Den nevrohormonale modellen har gitt stor suksess i behandlingen av kronisk hjertesvikt. Likevel har man på langt nær eliminert oversykeligheten og overdødeligheten. Til tross for optimal medisinsk behandling, som i mange tilfeller vil stabilisere og i noen tilfeller reversere hjertesvikten, progredierer tilstanden hos et stort flertall. Den biomekaniske modellen for hjertesvikt, der man delvis erstatter funksjonstap med kirurgiske inngrep eller implanterbare innretninger, har fått fotfeste etter årtusenskiftet.

Remodelleringen av venstre ventrikkel ved hjertesvikt medfører økt veggspenning. Basert på dette synet er det gjennomført en rekke studier med tanke på å reversere remodelleringsutviklingen: kirurgisk myoplastikk (62), mitralventilkirurgi (63), volumreduksjonskirurgi (såkalt

Batista-prosedyre) (64), endoventrikulær sirkulær plastikk/kirurgisk ventrikulær restaurering (såkalt Dor-prosedyre) (65) og kunstige pumper (kardiale «assist devices»). Av disse er det kun venstre ventrikkel assist device (LVAD) som har fått fotfeste.

Utvikling av LVAD-systemer begynte på 1950-tallet. Til å begynne med var det kun aktuelt ved akutt hjertesvikt, apparatene var svært store og lite mobile og bruken var kortvarig. Det har imidlertid vært en betydelig teknologisk utvikling, apparatene har blitt mindre og kan nå plasseres under huden. LVAD brukes i økende grad i verden, ikke bare som bro til transplantasjon, men også som destinasjonsbehandling (66). En viss andel kan endog oppnå full reversering av forandringer i myokard slik at apparatet kan eksplanteres. Den økende bruken av LVAD har først og fremst sammenheng med bedret teknologi og gradvis færre komplikasjoner.

De første forsøkene med kardial resynkroniseringsterapi (CRT) hos hjertesviktpasienter kom på begynnelsen av 2000-tallet (67, 68). Den første større kliniske studien kom i 2004 (69). Effekten var resynkronisering av ventrikkelkontraksjonen, bedret systolisk funksjon, revers remodellering, reduksjon av mitralinsuffisiens, bedret symptomatologi, livskvalitet og funksjonsstatus og bedret overlevelse. Funnene har siden vært reproduert i flere store studier (figur 3) (70). CRT har nå en klasse IA-indikasjon ved hjertesvikt med redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon og breddeøket QRS-kompleks (39). Derimot har man ikke kunnet vise effekt hos pasienter med smale(re) QRS-komplekser, selv om det tilsynelatende foreligger mekanisk dyssynkroni bedømt ekkokardiografisk (71).

Omtrent halvparten av pasientene med hjertesvikt dør plutselig, hovedsakelig som følge av ventrikulær arytmi. Så langt har antiarytmiske medikamenter ikke vist effekt på overlevelse hos pasienter med hjertesvikt (figur 3). På den andre siden har bruk av implanterbar hjertestarter (ICD) vist seg å bedre prognosen. I SCD-HeFT-studien(72) ga ICD-behandling 23 % reduksjon i dødelighet hos pasienter med mild til moderat hjertesvikt. Tilsvarende funn har vært gjort i flere studier (figur 3) (69, 73).

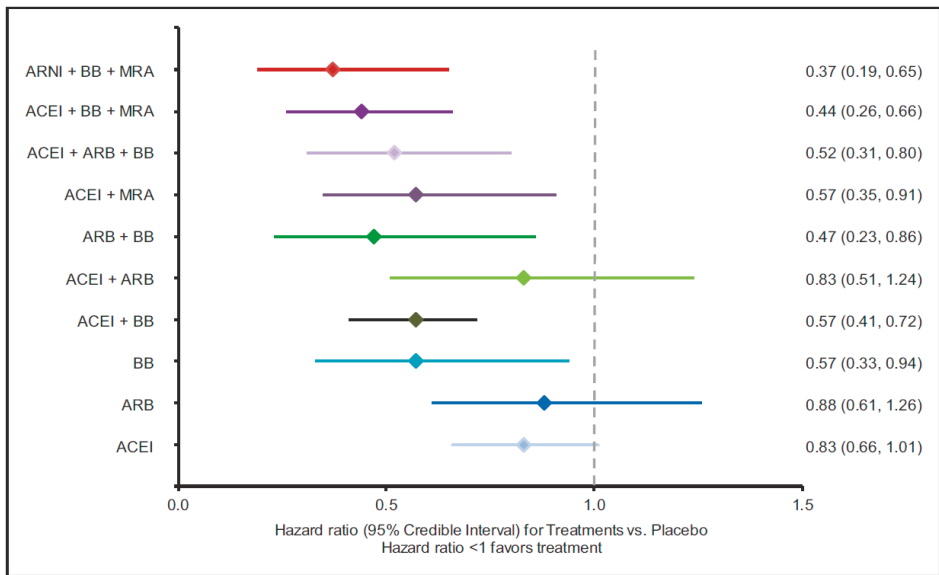
Imidlertid synes risikoen for plutselig død å ha sunket betraktelig med bedret farmakologisk behandling for hjertesvikt (74). Den absolutte effekten av ICD-implantasjon hos dagens pasienter er derfor usikker.

Innføringen av akutt perkutan koronar intervensjon (PCI) har revolusjonert behandlingen av hjerteinfarkt (75). Dette har ført til en betydelig reduksjon i forekomsten av postinfarktsvikt (76). Likevel er koronarsykdom fortsatt den viktigste årsaken til hjertesvikt i den vestlige verden (77). Når hjertesvikten først har oppstått, er det ikke gode holdepunkter for nytte av revaskulariserende behandling. I STICH-studien, der pasienter med iskemisk hjertesvikt ble randomisert til kirurgisk revaskularisering og optimal medisinsk behandling eller medisinsk behandling alene, var det ingen mortalitetsgevinst etter 5 år (78). Det var en absolutt risikogevinst på 6,2 % etter 10 år, på bekostning av en nominelt lett økt mortalitet postoperativt (79).

Utfordringer med dagens modeller for hjertesvikt

Fra 1980, da man knapt hadde effektiv behandling for å redusere dødelighet ved hjertesvikt, har det vært en rivende utvikling der mortaliteten ved kronisk, systolisk hjertesvikt (hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon, HFrEF) har sunket dramatisk (figur 5) (80). Imidlertid er residualmortaliteten betydelig. Det er også verdt å merke seg at det ikke er beviselig effekt av dagens medisinske behandling hos pasienter med akutt hjertesvikt (figur 3). Videre har det vært vanskelig å finne effektiv behandling for pasienter med hjertesvikt og preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF), som utgjør opp til halvparten av hjertesviktpasientene (77). Dette er en heterogen gruppe pasienter der en mer differensiert tilnærming er nødvendig (81).

Den nevrohumorale modellen, som revolusjonerte hjertesviktbehandlingen på 1980- og 1990-tallet, synes i stor grad å ha uttømt sitt potensiale (figur 3). Den biomekaniske modellen har gitt mange gevinster, men tross omfattende forsøk på å utvide indikasjonen for CRT synes det som om det bare er pasienter med betyde-



*Figur 5. Kumulativ effekt av medikamentell behandling av hjertesvikt. ACEI = angiotensinkonvertasehemmer, ARB = angiotensinreseptorblokker, ARNI = Angiotensinreseptor-nepriylisin-hemmer, BB = betablokker og MRA = mineralokortikoid (aldosteron)-reseptorantagonist. Fra H. Burnett et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10: e003529.*

lig breddeførøkkede QRS-komplekser (≥ 130 -150 ms) som har gevinst av behandlingen (71). LVAD er fremdeles beheftet med betydelige kostnader og komplikasjoner og vil i overskuelig fremtid kun være et alternativ for utvalgte pasienter med terminal hjertesvikt.

Ingen av dagens modeller for hjertesvikt gir svar på hvordan vi skal erstatte ødelagt myokard. Det vi gjør i dag, er å få mest mulig ut av den delen av hjertemuskel som gjenstår. Dette gjelder enten den initiale myokardskaden er av iskemisk, metabolsk eller genetisk årsak: Behandlin-

Tabell 1. Modeller for patofysiologi og behandling ved hjertesvikt

Modell	Tidsrom	Patofysiologi	Behandling
Kardiorenal	1920-60	Væskeretensjon	Diuretika
Hemodynamisk	1950-90	Hemodynamisk svikt med økte fylningstrykk	Diuretika, digitalis, inotrope medikamenter
Nevrohumoral	1980-	Malkompensatorisk økning i nivåer av nevroendokrine hormoner	ACE-hemmere, Angiotensinreseptorblokker Betablokker Aldosteronblokker Angiotensinreseptor-/ Nепrilisynthemmere
Inflammatorisk	2000-	Overaktivering av immunsystemet	Tumor nekrosefaktor alfa-hemmere Immunmodulerende terapier
Biomekanisk	2000-	Remodellering, dyssynkroni, pumpevikt	Kirurgisk myoplastikk Volumreduksjon Resynkroniseringspacemaker LVAD
Molekylærbiologisk	2000-	Molekylære, genetiske og biologiske endringer	Endret kalsiumomsetning Kalsiumsensitivisering Påvirkning av ekstracellulær matrix Genterapi Stamcellebehandling

ACE = angiotensinkonvertase. LVAD = left ventricular assist device

gen er «one size fits all». De spede forsøk som har vært gjort med hensyn til å korrigere den tilgrunnleggende myokardskaden, enten det har vært med stamcellebehandling (82) eller genterapi (83), har så langt ikke gitt resultater.

Fremtidsutsikter

Fra toppen på 1970-tallet har aldersjustert risiko for kardiovaskulær død falt dramatisk i Norge (84) og resten av den vestlige verden. Dette fallet skyldes dels bedret behandling av hjerteinfarkt og hjertesvikt, dels bedret primær- og sekundærprofylaktisk behandling av risikofaktorer (85). Den viktigste faktoren er likevel fallet i risikofaktorer på befolkningsnivå: reduksjon i antall røykere, lavere blodtrykk og bedret lipidprofil (84). Antall pasienter med hjertesvikt vil fortsette å stige i fremtiden, først og fremst på grunn av en aldrende befolkning. Det største potensialet for å redusere forekomst og død av hjertesvikt i befolkningen ligger sannsynligvis i preventiv behandling. Den amerikanske modellen med inndeling av hjertesvikt i fire stadier fra A til D (86) er et didaktisk grep som kan bidra til å tydeliggjøre dette. Pasienter i stadium A, som pasienter med hypertensjon, diabetes mellitus, gjennomgått hjerteinfarkt eller pasienter med kreft som har fått strålebehandling eller cellegift, er alle i risikosone for å kunne utvikle hjertesvikt. Oppfølging og behandling bør være innrettet med dette for øye. Videre bør pasienter i stadium B, asymptomatisk hjertesvikt, få behandling for å motvirke utvikling til klasse C, symptomatisk hjertesvikt. Pasienter i endestadiet, stadium D, trenger også spesiell omsorg og behandling.

Utviklingen har i kardiologien har i stor grad vært drevet av teknologisk utvikling og av hvilke analysemetoder som har vært tilgjengelig (tabell 1). I den første tiden etter første verdenskrig stod klinisk observasjon i sentrum, diuretika var tilgjengelige og fokus ble rettet mot diuretisk behandling av ødemer. Katetre til måling av hemodynamikk ble utviklet på 1950- og 1960-tallet, og medikamenter som kunne påvirke kontraktilitet og *pre-* og *afterload* ble utviklet. Måling av nevrohormoner førte til et paradigmeskifte der blokade av uheldige kompensasjonsløyer ga vesentlig bedret hjertesvikt-

behandling. Molekylærbiologiske teknikker (polymerasekjedereaksjon (PCR), blotting, genmodifiserte dyremodeller) har gitt en betydelig forståelse av underliggende patofysiologiske forhold, men ingen behandling rettet mot underliggende myokardpatologi har så langt gitt positive resultater.

Det er økende interesse for farmakogenetikk og vurdering av medikamenteffekter i relasjon til genetisk kode. Man kan tenke seg at man utvikler en molekylærbiologisk modell for hjertesvikt, der man i likhet med moderne kreftmedisin bruker pasientens molekylærbiologiske fenotype til å skreddersy behandlingen. Det er likevel vanskelig å spå hva som vil bli fremtidens behandling for hjertesvikt. I 2015 ble det publisert en studie som viste at en ny diabetesmedisin (SGLT2-hemmer) reduserer kardiovaskulær død og risiko for å innlegges med hjertesviktforverring hos pasienter med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko (87, 88). Senere har studier med andre SGLT-2-hemmere vist lignende resultater. Effekten var ikke forventet, og viser hvordan tilfeldige oppdagelser stadig spiller en betydelig rolle i medisinsk historie. Det pågår nå studier med SGLT2-hemmere hos pasienter med hjertesvikt med og uten diabetes.

Referanser

1. Harris P. Congestive cardiac failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987; 58: 190-203.
2. Bianucci R, Loynes RD, Sutherland ML, *et al.* Forensic analysis reveals acute decompensation of chronic heart failure in a 3500-year-old Egyptian dignitary. *J Forensic Sci* 2016; 61: 1378-81.
3. Katz AM, Katz PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962; 24: 257-64.
4. West JB. Galen and the beginnings of Western physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307: L121-8.
5. Akmal M, Zulkifile M, Ansari A. Ibn nafis - a forgotten genius in the discovery of pulmonary blood circulation. *Heart Views* 2010; 11: 26-30.
6. Ghahramani M, Ruzieh M. Avicenna and tremor of the heart. *J Atr Fibrillation* 2018; 11: 2103.
7. Masic I. Thousand-year anniversary of the historical book: "Kitab al-Qanun fit-Tibb"-

- The Canon of Medicine, written by Abdullah ibn Sina. *J Res Med Sci* 2012; 17: 993-1000.
8. Barr J. The anatomist Andreas Vesalius at 500 years old. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1370-4.
 9. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Frankfurt, Germany: William Fitzer; 1628.
 10. Hope J. A treatise on the diseases of the heart and great vessels, and on the affections which may be mistaken for them; comprising the author's view of the physiology of the heart's action and sounds. London, England: John Churchill; 1832.
 11. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002; 106: 2986-92.
 12. Guyton AC, Lindsay AW, Kaufmann BN. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 1955; 180: 463-468.
 13. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology* 5th ed. Philadelphia, USA: W B Saunders; 1976.
 14. Saxl P, Heilig R. Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wiener Klin Wochenschr* 1920; 33: 943-944.
 15. Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S118-26.
 16. Katz AM. The "modern" view of heart failure: how did we get here? *Circ Heart Fail* 2008; 1: 63-71.
 17. Barnard CN. Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Am J Cardiol* 1968; 22: 584-596.
 18. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26: 198-205.
 19. Sarnoff SJ. Myocardial contractility as described by ventricular function curves; observations on Starling's law of the heart. *Physiol Rev* 1955; 35: 107-22.
 20. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, *et al*. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
 21. Packer M, Pitt B, Rouleau JL, *et al*. Long-term effects of flosequinan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the PROFILE trial after 24 years. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 399-407.
 22. Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
 23. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, *et al*. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
 24. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, *et al*. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
 25. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, *et al*. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
 26. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962; 267: 650-4.
 27. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 1965; 39: 442-51.
 28. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, *et al*. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
 29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 30. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
 31. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 32. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
 33. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
 34. Pedersen TR. The Norwegian multicenter study of timolol after myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 149-53.
 35. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, *et al*. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 3310-4.
 36. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
 37. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival

- Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
 40. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017; 23: 628-651.
 41. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine-isonitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 42. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
 43. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
 44. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
 45. 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.
 46. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, *et al.* Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One* 2010; 5: e9946.
 47. 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: 709-717.
 48. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
 49. 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.
 50. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: 1v14-23.
 51. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-1331.
 52. Packer M, McMurray JJV, Krum H, *et al.* Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE trials. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 317-326.
 53. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, *et al.* Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 22-33.
 54. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, *et al.* Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017; 376: 1956-1964.
 55. Packer M, Califf RM, Konstam MA, *et al.* Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920-6.
 56. Coats AJ. Omapatrilat - the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol* 2002; 86: 1-4.
 57. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
 58. Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
 59. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, *et al.* Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-1602.
 60. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, *et al.* Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 228-36.
 61. Chung ES, Packer M, Lo KH, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in

- patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.
62. Patel HJ, Polidori DJ, Pilla JJ, *et al.* Stabilization of chronic remodeling by asynchronous cardiomyoplasty in dilated cardiomyopathy: effects of a conditioned muscle wrap. *Circulation* 1997; 96: 3665-71.
 63. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, *et al.* Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 676-82; discussion 682-3.
 64. Batista RJ, Verde J, Nery P, *et al.* Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-8.
 65. Dor V, Di Donato M, Sabatier M, *et al.* Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 435-47.
 66. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
 67. Nelson GS, Berger RD, Fetich BJ, *et al.* Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-9.
 68. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK, *et al.* Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue doppler and three-dimensional echocardiographic study. *Cardiology* 2001; 95: 173-82.
 69. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
 70. Huang Y, Wu W, Cao Y, *et al.* All cause mortality of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2010; 145: 413-417.
 71. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395-405.
 72. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
 73. 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: 877-883.
 74. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, *et al.* Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 41-51.
 75. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54-63.
 76. Desta L, Jernberg T, Lofman I, *et al.* Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 234-42.
 77. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646-59.
 78. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
 79. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-20.
 80. Burnett H, Earley A, Voors AA, *et al.* Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003529.
 81. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 263-71.
 82. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, *et al.* Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-1209.
 83. Greenberg B, Butler J, Felker GM, *et al.* Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 1178-86.
 84. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, *et al.* Trends in modifiable risk factors are associated with declining incidence of hospitalized and nonhospitalized acute coronary heart disease in a population. *Circulation* 2016; 133: 74-81.
 85. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, *et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
 86. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and

management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.

87. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
88. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.