

DEFINITION

DEFINITION AV DIASTOLISK HJÄRTSVIKT

Hjärtsvikt är förenad med en dålig prognos, men med tidigt insatt och korrekt behandling kan prognosen avsevärt förbättras. Förebyggande åtgärder och en enhetlig definition av diastolisk hjärtsvikt är av stor betydelse.



RONNIE WILLENHEIMER, docent i kardiologi vid Lunds universitet, institutionen för kliniska vetenskaper, kardiologi, Malmö; medicinsk chef, Heart Health Group, Malmö

LARS-ÅKE BRODIN, professor i medicinsk teknik, KTH; överläkare, fysiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

KURT BOMAN, professor, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universi-

tet; överläkare, medicin-geriatrikliniken, Skellefteå lasarett

INGER HAGERMAN, docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

ULF DAHLSTRÖM, professor, institutionen för medicin och vård, Linköpings universitet; överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
ulf.dahlstrom@lio.se

Hjärtsvikt är ett syndrom vars diagnostik baseras på kliniska symtom och/eller fynd i kombination med en objektiv undersökning av hjärtat, vanligen ekokardiografi. Idag beräknas drygt 200 000 individer i Sverige lida av symtomatisk hjärtsvikt, medan man uppskattar att minst lika många är drabbade av nedsatt pumpförmåga (systolisk vänsterkammardysfunktion) utan symtom. Cirka 30 000 patienter beräknas årligen i Sverige insjukna i hjärtsvikt. Den absoluta majoriteten av patienter med hjärtsvikt har koronarsjukdom och/eller hypertoni som bakomliggande orsaker. Hjärtsvikt är förenat med en dålig prognos, med en överlevnad som är likvärdig med eller till och med sämre än den vid våra vanliga cancersjukdomar [1]. Med korrekt och tidigt insatt behandling kan prognosen avsevärt förbättras, men trots bästa tillgängliga behandling sker progress av tillståndet med kvarstående dålig prognos. För bästa resultat måste därför förebyggande åtgärder vidtas för att så långt som möjligt förhindra uppkomst av hjärtsvikt. Den årliga direkta sjukvårdskostnaden för handläggning av patienter med hjärtsvikt uppskattas i Sverige till minst 3 miljarder kronor och av denna beräknas ca 70 procent bero på kostnaden för vård på sjukhus [2].

»Den absoluta majoriteten av patienter med hjärtsvikt har koronarsjukdom och/eller hypertoni som bakomliggande orsaker.«

Hjärtsvikt orsakas av en störning av hjärtats funktion vilken leder till en varierande klinisk bild. Förändringen i hjärtats arbetssätt ger upphov till en serie kompensationsmekanismer med sekundär påverkan på andra organsystem, såsom njurar, muskler, perifer cirkulation m m. Detta förklarar den mångfacetterade kliniska bilden och det individuella reaktionsmönstret vid hjärtsvikt.

Enligt riktlinjer från European Society of Cardiology definieras hjärtsvikt enligt följande kriterier [3]:

- Symtom och/eller fynd förenliga med hjärtsvikt i vila eller under arbete (obligatoriskt).
- Objektiva tecken på nedsatt systolisk och/eller diastolisk hjärtfunktion i vila (obligatoriskt).
- Klinisk förbättring efter behandling riktad mot hjärtsvikt, vid oklar diagnos.

För att diagnosen hjärtsvikt ska kunna ställas måste således patienten uppvisa såväl kliniska symtom och/eller sjukdomstecken förenliga med diagnosen som objektiva tecken på störd hjärtfunktion. För det senare används i praktiken företrädesvis ekokardiografi/doppler. På basen av denna undersökning sker en indelning i systolisk och diastolisk hjärtsvikt. Med systolisk hjärtsvikt avses hjärtsvikt med nedsatt systolisk kammarfunktion. Huvudsakligen åsyftas vänster kammare. Diastolisk hjärtsvikt avser hjärtsvikt på basen av nedsatt hjärtfunktion under diastole med bibehållen systolisk funktion, dvs i första hand störningar i hjärtats relaxations- och fyllnadsfas. Även här åsyftas vanligen vänster kammare.

Diagnosen diastolisk hjärtsvikt har i praktiken visat sig vara svår att ställa i många fall. En orsak till detta är oklarheter i definitionen av diastolisk hjärtsvikt. Den första svårigheten med att definiera tillståndet uppkommer på grund av att det råder kontroverser om definitionen av diastole. Traditionellt anses diastole sträcka sig från början på hjärtats relaxationsfas till början på dess kontraktionsfas. Det har dock föreslagits att diastole ska anses börja först då relaxationen av vänster kammare är avslutad, i stället för att omfatta denna [4]. Den traditionella definitionen är dock helt dominerande. Nästa problem med att definiera diastolisk hjärtsvikt uppkommer på grund av svårigheter att definiera diastolisk vänsterkammardysfunktion utan att utföra invasiva tryck-/volymmätningar i vänster kammare. Det är i många fall oklart vad olika icke-invasiva metoder för påvisande av diastolisk dysfunktion verkligen mäter. Eftersom icke-invasiv bedömning av diastolisk funktion är beroende av tryck-volymförhållanden mäts därför egentligen diastolisk fyllnad snarare än kammarens inneboende diastoliska funktion. Oklarheter har förelegat avseende vad förekomst av tecken på diastolisk dysfunktion betyder för symtom, funktionell kapacitet och prognos [5-8]. Dock har välgjorda studier

SAMMANFATTAT

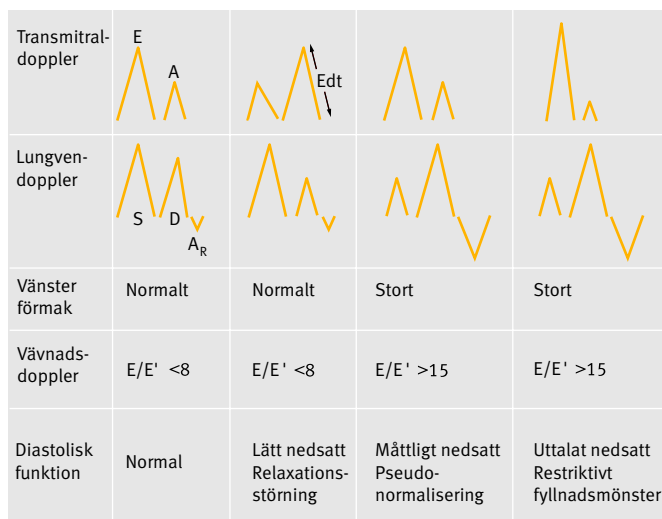
Hjärtsvikt är ett syndrom vars diagnostik baseras på kliniska symtom och/eller fynd i kombination med en objektiv undersökning av hjärtat.

Diagnosen diastolisk hjärtsvikt har i praktiken visat sig svår att ställa i många fall. En orsak till detta är oklarheter i definitionen av tillståndet.

Många patienter med diastolisk hjärtsvikt har även en

nedsättning av den systoliska vänsterkammarfunktionen, och de flesta (alla?) med systolisk hjärtsvikt har också diastolisk vänsterkammardysfunktion.

I en rimlig och praktisk definition av diastolisk hjärtsvikt ska symtom och/eller kliniska fynd förenliga med diagnosen hjärtsvikt samt förhöjda nivåer av BNP/NT-proBNP ingå.



Figur 1. Flödeskurvor vid olika grader av diastolisk hjärtsvikt uppmätt med transmitraldoppler, lungvenblodflödesdoppler, vävnadsdoppler, samt vänster förmaks storlek. E/E' 8–15 utgör en gräns och vid ett sådant resultat får en helhetsbedömning avgöra hur patienten klassas avseende diastolisk funktion.

med modern metodik under senare år tydligt visat en avsevärd prognostisk betydelse av diastolisk vänsterkammardysfunktion, med eller utan symtom tydande på hjärtsvikt [9–13]. I en stor populationsstudie från Minnesota, USA, var mild diastolisk vänsterkammardysfunktion – justerat för ålder, kön och vänsterkammarejektionsfraktion – förenad med mer än åttafaldigt ökad mortalitetsrisk under 3,5 års medianuppföljningstid, medan måttlig till uttalad dysfunktion innebar drygt tiofaldigt ökad mortalitetsrisk, jämfört med normal diastolisk vänsterkammardysfunktion [9]. Det förefaller till och med som om diastolisk och systolisk hjärtsvikt har likvärdig prognos numera [10–12].

Kammardiaстole

Kammardiaстole kan indelas i 4 faser: (I) isovolemisk relaxationsfas, under vilken kammaren relaxeras utan volymförändring på grund av stängda klaffar åt båda håll; (II) snabb fyllnadsfas, under vilken kammaren snabbt fylls på grund av högre tryck i förmak än i kammare; (III) diastasen, dvs den period med närmast lika tryck i kammare och förmak under vilken knappast något flöde sker; och (IV) förmakskontraktionen. Fyllnaden sker huvudsakligen under fas II, den tidiga fyllnadsfasen eller tidigdiastole, och fas IV, den sena fyllnadsfasen eller sendiastole. De tre främsta determinanterna för tidigdiastole är aktiv relaxation, elastisk återfjädring och kammar-eftergivlighet eller »compliance«. Den aktiva relaxationen är energikrävande och mycket känslig för syrebrist i myokardiet. Den uppkommer genom att tvärbryggor mellan aktin- och myosinfilament bryts, vilket möjliggör att hjärtmuskeln förlängs. Den elastiska återfjädringen uppkommer till följd av frisättning av elastiska energi som lagrats i myokardiet under den systoliska kompressionen av myokardiet. Eftergivligheten kan uttryckas som volymförändring som funktion av tryckförändring. Ju bättre eftergivlighet kammarmyokardiet har, desto mindre tryckökning behövs för att fylla kammaren (jämför att blåsa upp en ballong). Inlagring av bindväv i myokardiet är en faktor som försämrar eftergivligheten. Den sendiastoliska funktionen beror huvudsakligen på förmakskontraktionen och kammarens eftergivlighet. Vid förmaksflimmer föreligger nedsatt diastolisk fyllnad på grund av det uteblivna tillskottet till kammarfyllnaden genom att förmakssystole saknas, men detta

säger egentligen inget om kammarens inneboende diastoliska funktion.

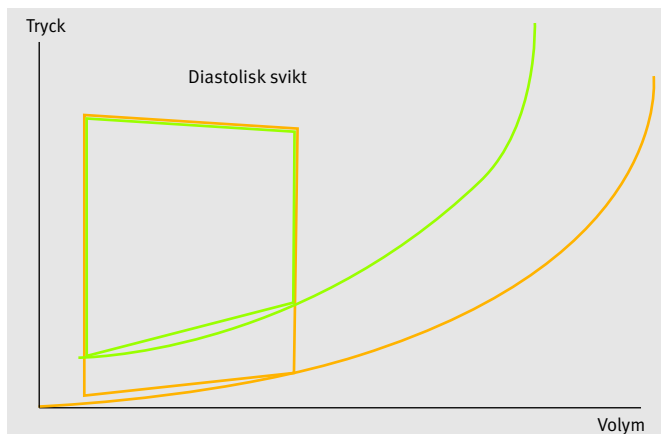
Bedömning av diastolisk funktion

Traditionellt bedöms diastolisk vänsterkammardysfunktion genom en kombination av följande faktorer: dopplermätning av blodflödet över mitralisklaffen, dopplermätning av inflödet från lungvenerna till vänster förmak, samt vänster förmaks storlek (Figur 1). Baserat på denna bedömning graderas den diastoliska vänsterkammardysfunktionen ofta i (I) normal, (II) lätt dysfunktion, dvs relaxationsstörning, (III) måttlig dysfunktion med pseudonormalt fyllnadsmönster och (IV) uttalad dysfunktion med restriktivt fyllnadsmönster (Figur 1). Med hjälp av dopplermätningar av blodflödet över mitralisklaffen beräknas E/A -kvoten, dvs kvoten mellan E -max och A -max. E -max är den med transmitraldoppler uppmätta maximala flödes hastigheten under tidigdiastole (E = early). A -max är den med transmitraldoppler uppmätta maximala flödes hastigheten under sendiastole (A = atrial contraction). Dessutom mäts ofta E -kurvens decelerationstid (DT), dvs tiden från maximal flödes hastighet till dess kurvan skär baslinjen (motsvarande hastigheten 0). Med doppler kan man också beräkna den isovolemiska relaxationstiden ($IVRT$), dvs tiden från aortaklaffens stängning till mitralisklaffens öppning, vilken också utgör ett användbart mått på diastolisk funktion. Det stora problemet med dessa mått är att de pseudonormaliseras, dvs att de vid en måttligt nedsatt diastolisk vänsterkammardysfunktion antar värden liknande de normala (Figur 1). För att identifiera denna felkälla kan man bedöma lungvenblodflödet (Figur 1). Förhållandet mellan den maximala systoliska (S) och diastoliska (D) flödes hastigheten 0,5–1 cm in i den övre högra lungvenen kan avslöja pseudonormalisering av E/A -kvoten, DT och $IVRT$. Detta är dock inget helt pålitligt sätt att skilja normala från pseudonormaliserade värden. Ytterligare skärning av bedömningen av diastolisk funktion fås genom mätning av durationen av den retrograda A -vågen, dvs det flöde in i lungvenen som uppkommer genom kontraktion av förmaket. Denna registrering är dock ofta tekniskt svår och därmed osäker. Genom att dessutom beakta vänster förmaks storlek kan bedömningen av diastolisk funktion ytterligare förbättras. Förstoring av vänster förmak talar för ökat fyllnadstryck i vänster kammare och därmed för minst måttlig dysfunktion. Genom införandet av vävnadsdopplertechnik kan även rörelsehastigheten i myokardiet mätas. Vanligen görs denna mätning basalt i septum, strax ovanför atrioventrikulärplanet. Härigenom kan man registrera vävnadens motsvarighet till de med transmitraldoppler uppmätta maximala flödes hastigheterna, bl a E' (prim) och A' . Genom att också använda E' i bedömningen av den diastoliska funktionen blir denna ännu säkrare (Figur 1).

Syftet med dessa indirekta beräkningar av den diastoliska vänsterkammardysfunktionen är att uppnå överensstämmelse med invasivt registrerade tryck-volymkurvor (Figur 2). Dessa är det bästa sättet (etablerad standard) för att bedöma den diastoliska kammarfunktionen. Enligt det klassiska synsättet arbetar kammaren vid tilltagande diastolisk kammar-dysfunktion med allt högre tryck-volymkurvor, medan systolisk dysfunktion i stället innebär en högerförskjutning av tryck-volymkurvan.

Prevalens av och orsaker till diastolisk hjärtsvikt

Med modern diagnostisk teknik har man funnit att prevalensen av diastolisk vänsterkammardysfunktion är över 25 procent bland individer över 45 år i populationen, av vilka flertalet har mild dysfunktion [9]. Dock sågs minst måttlig dysfunktion hos drygt 7 procent, varav majoriteten inte hade hjärtsvikt [9].

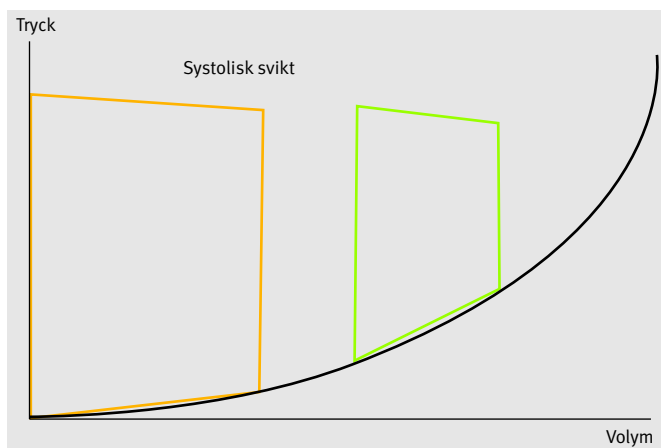


Figur 2A. Schematiska invasiva tryck-volymkurvor för isolerad diastolisk dysfunktion. Gul linje visar normalförhållandet.

Andelen patienter med hjärtsvikt som rapporterats ha diastolisk hjärtsvikt varierar mellan några få procent och 70 procent, beroende på bl a definition, undersökt population och använd metodik [5, 8, 16-18]. Som bakomliggande orsak till diastolisk hjärtsvikt anges främst hypertoni, men även koronarsjukdom är vanligt. Tillståndet anges vara särskilt vanligt hos äldre och hos kvinnor.

Varierande definitioner ger svårtolkade studieresultat

Vid bedömning av prevalensen måste man beakta att varierande definitioner av diastolisk hjärtsvikt använts. En traditionell definition är att tillståndet utgörs av kombinationen symptom förenliga med klinisk hjärtsvikt samt bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion. Vad som menas med bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion varierar. En ofta använd definition, inte minst i amerikanska studier, är att vänsterkammarens ejektionsfraktion är över 40 procent. Om normal systolisk vänsterkammarmarkfunktion definieras som en ejektionsfraktion 50-55 procent eller mer, vilket är en vanlig definition med ekkardiografisk metodik, kan rimligen inte en patient med ejektionsfraktion 41 procent anses ha bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion. Denna definition måste därför betraktas som missvisande. Andra studier har använt definitionen normal ejektionsfraktion för vänster kammare, dvs 50-55 procent eller däröver. En relativt nyligen publicerad, välgjord studie som använt modern diagnostisk teknik visade att 55 procent av



Figur 2B. Schematiska tryck-volymkurvor för systolisk dysfunktion. Gul linje visar normalförhållandet.

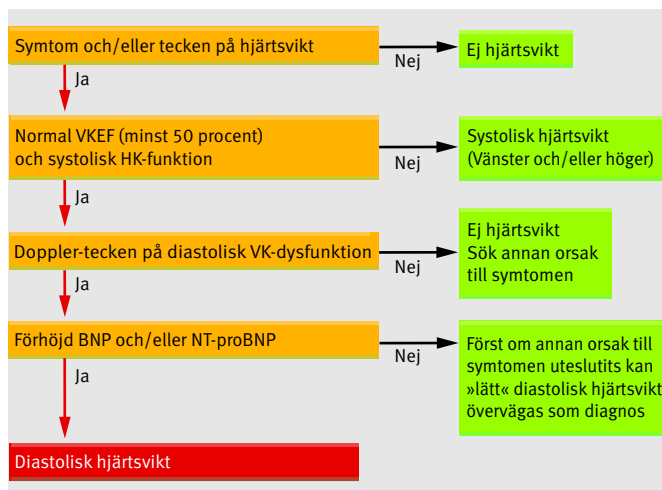
»Vid bedömning av prevalensen måste man beakta att varierande definitioner av diastolisk hjärtsvikt använts.«

alla patienter med hjärtsvikt hade bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion (definierat som ejektionsfraktion 50 procent eller mer) och att 44 procent uppfyllde kriterierna för isolerad diastolisk hjärtsvikt [10]. På senare tid har studier med mer moderna analysmetoder för bedömning av systolisk vänsterkammarmarkfunktion, som vävnadsdoppler, visat att patienter med symptom på hjärtsvikt och normal global ejektionsfraktion för vänster kammare, men objektiva tecken på diastolisk vänsterkammarmarkfunktion, i ungefär hälften av fallen har störd systolisk vänsterkammarmarkfunktion [19]. Det finns dessutom studier som visar att patienter som fått diagnosen diastolisk hjärtsvikt i stor utsträckning har andra tänkbara förklaringar till sina »hjärtsviktssymtom« [6]. Dessa förklaringar kan dock i betydande grad hänga samman med själva hjärtsvikten och motsäger inte nödvändigtvis hjärtsviktsdiagnosen.

Bristfälliga kriterier ger osäker diagnos

»The European Study Group on diastolic heart failure« krävde i ett dokument publicerat 1998 att diagnostik av diastolisk hjärtsvikt skulle uppfylla vissa kriterier som påvisar förekomst av diastolisk vänsterkammardysfunktion [20]. Det räcker enligt denna definition således inte enbart med kliniska tecken på hjärtsvikt i kombination med normal ejektionsfraktion för vänster kammare. Dessa kriterier måste av praktiska skäl oftast baseras på dopplermätning av det transmitrala flödet under diastole. Som nämnts ovan är detta en indirekt och något osäker skattning av verklig diastolisk funktion. Kriterierna är därför i viss mån bristfälliga och svårvärderade, varför diagnosen diastolisk dysfunktion blir osäker även med användande av dessa. Denna europeiska definition har också kritiserats för att rekommenderade mätningar för bedömning av den diastoliska funktionen är alltför komplicerade att använda i den kliniska rutinen. Dessutom är alla dessa diastoliska parametrar ålders- och belastningsberoende. Vasan och medarbetare [7] föreslog ännu mer sofistikerade kriterier som bl a innefattade en hjärtkateterisering med bestämning av fyllnadstrycket inom 72 timmar. Även denna typ av definition föll på sin orimlighet att använda i den kliniska rutinen. I de amerikanska riktlinjerna för diagnostik av hjärtsvikt [21] föreslås att patienter som har symptom eller fynd förenliga med hjärtsvikt och en bibehållen systolisk funktion klassificeras som hjärtsvikt med bibehållen systolisk hjärtfunktion, och i denna definition inkluderas samtliga patienter med diastolisk hjärtsvikt. Problemet med denna definition, som inte kräver bestämning av den diastoliska funktionen, är att det inte är säkert att patienten överhuvudtaget har en hjärtsjukdom, eftersom kliniska symptom och/eller fynd inte är tillräckligt specifika för att ställa diagnosen hjärtsvikt, vilket har visats i många studier. Ett nytt, förbättrat europeiskt dokument angående diagnostik av diastolisk hjärtsvikt publicerades nyligen [22]. I detta understryks bl a betydelsen av vävnadsdoppler och natriuretiska peptider för att kunna diagnostisera diastolisk hjärtsvikt.

Det är i detta sammanhang viktigt att beakta patienter med äkta högerkammarsvikt, som ryms inom definitionen »hjärtsvikt med bevarad systolisk vänsterkammarmarkfunktion«. Bedömning av högerkammarens systoliska funktion görs inte regelmässigt på många ekkardiografiska laboratorier. En patient med en klinisk bild förenlig med hjärtsvikt och normal ejektionsfraktion för vänster kammare, men med systolisk höger-



Figur 3. Algoritm för diagnostik av diastolisk hjärtsvikt. I enlighet med gällande riktlinjer torde natriuretiska peptider i praktiken ofta kontrolleras före ekokardiografi i en hjärtsviktsutredning. VK: vänster kammare; HK: höger kammare; EF: ejektionsfraktion.

kammardysfunktion, kan felaktigt erhålla diagnosen diastolisk hjärtsvikt, om högerkammardysfunktion inte bedöms. Sannolikt ryms ett antal sådana patienter i dag också inom begreppet diastolisk hjärtsvikt. Detsamma kan tänkas gälla för dys-synkront hjärtarbete.

Varierande kriterier ger varierande prevalens

Hur vanligt förekommande är diastolisk hjärtsvikt, dvs hjärtsvikt med isolerad diastolisk vänsterkammardysfunktion? Med krav på normal ejektionsfraktion för vänster kammare, normal systolisk högerkammardysfunktion, objektiva tecken på diastolisk vänsterkammardysfunktion och uteslutande av annan förklaring till patientens symtom, kan detta tillstånd förefalla relativt ovanligt. Denna uppfattning baseras bl a på erfarenheter från aktuella kliniska prövningar riktade mot denna kategori av patienter. Vid denna strikta definition uppstår problem att identifiera och inkludera tillräckligt med patienter, vilket kan tyckas indikera att diastolisk hjärtsvikt inte är så vanligt som många äldre studier gjort gällande [23, 24]. Dock talar moderna studier för att prevalensen av diastolisk hjärtsvikt kan vara så hög som över 40 procent, medan hjärtsvikt med normal vänsterkammare-ejektionsfraktion föreligger i 55 procent av fallen [12]. Däremot tycks det vara så att, om man därutöver också skulle kräva att störning av systolisk vänster- och högerkammardysfunktion ska uteslutas med känsliga metoder som vävnadsdoppler, talar studien av Yu och medarbetare [19] för att äkta isolerad diastolisk hjärtsvikt är relativt ovanlig.

Definition av diastolisk hjärtsvikt

Hur ska vi i klinisk praxis kunna definiera diastolisk hjärtsvikt på ett vettigt sätt? Kan vi säga att patienter med kliniska tecken och/eller symtom på hjärtsvikt och med bevarad systolisk vänster- och högerkammardysfunktion, som saknar icke-kardiell förklaring till sina besvär, har diastolisk hjärtsvikt? Med denna definition behöver vi komma överens om vad som är bevarad systolisk kammardysfunktion och hur omfattande utredningen måste vara för att utesluta annan förklaring till patientens symtom. Det blir en otymplig definition i klinisk praxis. Kan vi definiera tillståndet som förekomst av kliniska tecken och/eller symtom på hjärtsvikt, normal systolisk vänster- och högerkammardysfunktion samt objektiva tecken på diastolisk vänsterkammardysfunktion? Givetvis bör icke-kardiell orsak till symtomen uteslutas, men eftersom objektiva tecken på diastolisk

»Dock talar moderna studier för att prevalensen av diastolisk hjärtsvikt kan vara så hög som över 40 procent, medan hjärtsvikt med normal vänsterkammare-ejektionsfraktion föreligger i 55 procent av fallen ...«

dysfunktion krävs behöver rimligen inte denna utredning vara omfattande. Normal systolisk vänsterkammardysfunktion kan definieras som ejektionsfraktion 50 procent eller mer. Det är rimligt att bedöma förekomst av eventuell systolisk högerkammardysfunktion. För bedömning av diastolisk vänsterkammardysfunktion kan vi använda oss av vävnadsdopplertechnik i kombination med transmitralsdoppler. Denna metodik har blivit etablerad på många ekokardiografiska laboratorier och föreslås i de senaste europeiska riktlinjerna [22]. Jarnert och medarbetare visade emellertid att vävnadsdopplertechnik inte var överlägsen transmitral dopplertechnik för att diagnostisera patienter med diastolisk hjärtsvikt [25]. Tillståndet diastolisk hjärtsvikt kan möjligen också definieras som förekomst av kliniska tecken och/eller symtom på hjärtsvikt, normal systolisk vänster- och högerkammardysfunktion även med vävnadsdoppler samt objektiva tecken på diastolisk vänsterkammardysfunktion med vävnads- och transmitralsdoppler. Diagnosen av störningen i hjärtfunktionen blir säkrare i detta fall och då blir diagnosen diastolisk hjärtsvikt också säkrare än i övriga fall. I fall av normal ejektionsfraktion för såväl höger som vänster kammare, men med störd systolisk funktion mätt med vävnadsdoppler, kan tillståndet benämnas mild systolisk hjärtsvikt.

För att förbättra diagnostiken av diastolisk hjärtsvikt föreslår vi att man i definitionen även inkluderar blodkoncentrationen av de natriuretiska peptiderna, vilkas användning i diagnostiken av diastolisk hjärtsvikt belyses i det senaste europeiska konsensusdokumentet [22]. Vid belastning av hjärtmuskeln i form av ökad väggspänning får man en ökad produktion av natriuretiska peptider som frisätts till blodbanan. I klinisk praxis används idag huvudsakligen de två peptider som genom enzymatisk spjälkning bildas av peptidhormonet pro-BNP, nämligen BNP (brain natriuretic peptide) och den fysiologiskt inaktiva peptiden NT-proBNP (aminoterminala peptiden av proBNP). Flera studier har visat att blodkoncentrationen av BNP och NT-proBNP stiger med graden av hjärtsvikt, med en hög korrelation till fyllnadstrycket i vänster kammare, talande för att peptidnivån speglar hjärtats fyllnadstryck [26]. Hos patienter med isolerad diastolisk vänsterkammardysfunktion kan peptiderna vara förhöjda eller normala. Sannolikt beror de varierande resultaten på att man inkluderar patienter med olika grad av diastolisk dysfunktion. Patienter med mild diastolisk dysfunktion (relaxationsrubning) har peptidnivåer som är normala eller till och med lägre än hos patienter med till synes normal systolisk och diastolisk hjärtfunktion. En förklaring till detta kan vara att dessa patienter har en ökad fibrosbildning i myokardiet och därmed även en lägre utsöndring av BNP från det styva myokardiet. Studier har visat att natriuretiska peptider hämmar angiotensin II-inducerad proliferation av kardiella fibroblaster [27]. Hypotetiskt verkar BNP således som en antifibrotisk faktor hos människor, på samma sätt som

»För att förbättra diagnostiken av diastolisk hjärtsvikt föreslår vi att man i definitionen även inkluderar blodkoncentrationen av de natriuretiska peptiderna ...«

FAKTA 1

Faktorer som kan påverka nivån av natriuretiska peptider

Faktorer som kan stegra nivån av natriuretiska peptider:

- Nedsatt hjärtfunktion
- Nedsatt njurfunktion (vissa peptider utsöndras)
- Förmaksflimmer, supraventrikulära takyarytmier
- Hjärtklaffel, t ex aortastenos, mitralisinsufficiens

- Hjärtinfarkt
- Stigande ålder
- Kvinnligt kön

Faktorer som kan minska nivån av natriuretiska peptider:

- Kardiiovaskulär medicinering
 - ACE-hämmare
 - Angiotensin II-hämmare
 - Betareceptorblockerare
 - Aldosteronhämmare
- Övervikt/fetma

hos möss [28]. Låg BNP-sekretion skulle därför i sig kunna underlätta utveckling av kardiell fibros. Patienter med måttlig till uttalad diastolisk dysfunktion har däremot signifikant förhöjda peptidnivåer jämfört med dem som har en till synes normal systolisk och diastolisk hjärtfunktion [29].

Om förhöjda halter av natriuretiska peptider inkluderas i definitionen av diastolisk hjärtsvikt kommer således inte patienter med mild relaxationsrubning och relativt normala fyllnadstryck att omfattas. Möjligen kan man hävda att dessa patienter inte har någon kliniskt betydelsefull hjärtsvikt, varför detta bortfall skulle kunna accepteras. Å andra sidan visade en populationsundersökning att mild diastolisk vänsterkammardysfunktion innebar ca åtta gånger ökad mortalitetsrisk jämfört med normal diastolisk funktion [9]. Med tillägg av förhöjt BNP till definitionen av diastolisk hjärtsvikt skärper vi således kraven på diagnosen. Dock bör man beakta att natriuretiska peptider påverkas av ett antal olika faktorer som t ex ålder, kön, övervikt/fetma, nedsatt njurfunktion, ischemisk hjärtsjukdom, förmaksarytmier samt hjärtklaffel (Fakta 1). Å andra sidan minskar peptidnivån vid behandling med olika kardiiovaskulära farmaka, eftersom dessa medför en normalisering av

hjärtats fyllnadstryck (Fakta 1). Mot bakgrund av alla dessa faktorer som påverkar peptidnivåerna är det naturligtvis svårt att ange exakta normalvärden.

Många patienter med sk diastolisk hjärtsvikt har även en viss nedsättning av den systoliska vänsterkammarfunktionen, och de flesta (alla?) med systolisk hjärtsvikt har också diastolisk vänsterkammardysfunktion. Därför har det föreslagits att man inte ska betrakta detta som två separata tillstånd, utan i stället se det som att hos vissa patienter med hjärtsvikt dominerar den systoliska dysfunktionen och hos andra den diastoliska. Man kan också se den diastoliska dysfunktionen som en manifestation av underliggande sjukdom och därför kan man hävda att det är viktigast att försöka kartlägga bakomliggande etiologi, såsom hypertoni och koronarsjukdom eller båda [30].

En färsk publikation av Persson och medarbetare hjälper oss att komma fram till en användbar definition av diastolisk hjärtsvikt [13]. Här fann man att, bland patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt som hade »bevarad« systolisk vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion över 40 procent) var prognosen påtagligt sämre bland dem med måttlig eller uttalad diastolisk vänsterkammardysfunktion än för patienter med normal diastolisk funktion. De med endast lätt dysfunktion skilde sig inte prognostiskt från de normala. I denna studie använde man förhöjd NT-proBNP som hjälp för att identifiera patienter med minst måttlig diastolisk vänsterkammardysfunktion.

Sammanfattningsvis anser vi att en rimlig och kliniskt praktisk definition av diastolisk hjärtsvikt är följande (Figur 3): Patienten ska ha symtom och/eller kliniska fynd förenliga med diagnosen hjärtsvikt, normal ejektionsfraktion för vänster kammare (50 procent eller mer), avsaknad av betydelsefull systolisk högerkammardysfunktion, tecken på störd diastolisk kammarfunktion mätt med transmitral- och vävnadsdoppler samt förhöjda nivåer av de natriuretiska peptiderna BNP och/eller NT-proBNP.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Brutsaert DL, Sys SU, Gilbert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:318-25.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194-202.
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo S, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296:2209-16.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355:260-9.
- Persson H, Lonn E, Edner M; Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: Need for objective evidence: Results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:687-94. Epub 2007 Jan 26.
- Binkley PF, Shaffer PB, Ryan JM, Leier CV. Augmentation of diastolic function with phosphodiesterase inhibition in congestive heart failure. *J Lab Clin Med.* 1989;3:266-71.
- Monrad ES, McKay RG, Baim DS, Colucci WS, Fifer MA, Heller GV, et al. Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone. *Circulation.* 1984;6:1030-7.
- Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with »isolated« diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002;105:1195-201.
- Anonymous. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:990-1003.
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: The executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:189-203.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; [Epub ahead of print].
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1948-55.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmstead County, Minnesota, in 1991. *Circulation.* 1998;98:2282-9.
- Jarnert C, Mejhert M, Ring M, Persson H, Edner M. Doppler tissue imaging in congestive heart failure patients due to diastolic or systolic dysfunction a comparison with Doppler echocardiography and the atrio-ventricular plane displacement technique. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:151-60.
- Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlström U. Utility of the aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem.* 2003; 49(8):1337-46.
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardioac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97: 4239-44.
- Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, Nakao K. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. *Can J Physiol Pharmacol.* 2001;79:723-9.
- Dahlström U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2004;6:281-7.
- Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: Clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail.* 2002;8:279-87.