

Yfirlitsgrein um kransæðasjúkdóm

– fyrri hluti:

Faraldsfræði, meingerð, einkenni og rannsóknir til greiningar

Tómas Guðbjartsson læknir, Karl Andersen læknir, Ragnar Danielsen læknir, Arnar Geirsson læknir, Guðmundur Þorgeirsson læknir

ÁGRIP

Kransæðasjúkdómur hrjái þúsundir Íslendinga og er algengasta dánarorsök landsmanna. Hann er jafnframt einn algengasti sjúkdómur sem íslenskir lækna fást við í daglegum störfum sínum. Á síðustu árum hefur skilningur á meingerð og orsökum kransæðasjúkdóms aukist og

miklar framfarir orðið í meðferð. Í þessari yfirlitsgrein er lögð megináhersla á faraldsfræði, meinþróun og einkenni kransæðasjúkdóms, en einnig vikið að helstu rannsóknum sem notaðar eru til greiningar hans. Getið er íslenskra rannsókna og stuðst við nýjar erlendar rannsóknir.

Faraldsfræði

Hjarta- og lungnaskurðeild og hjartadeild Landspítala, læknaeild Háskóla Íslands.

Þriðjung allra dauðsfalla á Íslandi má rekja til hjarta- og æðasjúkdóma. Þó að nýgengi kransæðastíflu hafi lækkað um tæp 70% frá 1981 til 2006, og dauðsföllum fækkað um 80% á sama tímabili, er kransæðastífla ennþá langalgengasta dánarorsök hér á landi¹ líkt og annars staðar á Vesturlöndum.² Nokkrir vel skilgreindir áhættuþættir skýra um 90% af öllum nýjum tilfellum af kransæðastíflu.³ Allt eru þetta áhættuþættir sem stjórnast af lífsstíl og hegðun þótt margir erfðaþættir komi einnig við sögu.^{4,5} Sterkastir eru reykingar, hátt kólesteról í blóði og háþrýstingur, en einnig offita og sykursýki. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að mikil fækkun dauðsfalla vegna kransæðastíflu á árabílinu 1981 til 2006 skýrðist að mestu leyti (73%) af hagstæðri þróun nokkurra helstu áhættuþátta, en samanlögð áhrif meðferðar við kransæðasjúkdómi skýrði aðeins fjórðung af fækkuninni¹ (mynd 1). Stærstu jákvæðu áhrifavaldarnir reyndust vera 0,9 mmól/l lækkun í heildarkólesteróli vegna breytinga á mataræði síðustu áratuginna (skýrði 32% af fækkuninni), fækkun einstaklinga sem reykja úr 47% í 23% á tímabilinu (skýrði 22% af fækkun dauðsfalla) og lækkun á slagbilsþrýstingi um 5,1 mmHg (skýrði 22% af fækkun dauðsfalla).¹ Áhættuþættir í örustum vexti voru hins vegar offita sem olli 4% aukningu í dauðsföllum á tímabilinu og sykursýki sem jók dánartíðni um 5%.¹ Verði ekki brugðist skjótt við þessari neikvæðu þróun má búast við því að algengi kransæðastíflu og dauðsfalla vegna hennar muni aftur aukast á næstu áratugum. Vaxandi offituvandamál og sykursýki vega þar þyngst en einnig mun hækkandi hlutfall aldraðra hafa áhrif.⁶

Lækkað kólesteról í blóði má að miklu leyti rekja til breytinga á matarvenjum Íslendinga.⁷ Dregið hefur

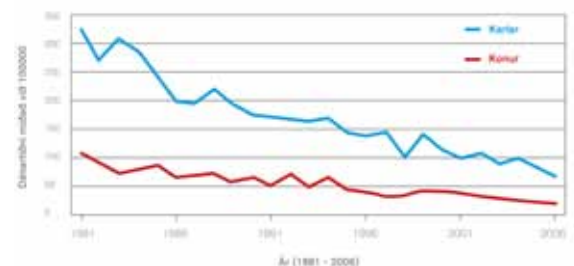
úr neyslu á feitu kjöti og mjólkurafurðum en neysla á ein- og fjölmottaðri fitu aukist. Fiskneysla Íslendinga var margfalt meiri fyrir nokkrum áratugum en er nú svipuð og á meginlandi Evrópu.⁸ Þó er áberandi hversu lítil hún er meðal yngstu aldurshópa sem er vissulega áhyggjuefni.⁹ Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að lækkun á meðaltals kólesteróli þjóðarinnar fram undir 2008 var til komin vegna áður nefndra mataræðisbreytinga en ekki vegna útbreiddrar notkunar fitulækkandi statína.⁷ Einstaklingum sem reykja hefur fækkað mjög ört á undanförunum áratugum og hlutfall Íslendinga sem reykja er með því lægsta sem þekktist í heiminum, eða um 11,4% fullorðinna.⁹ Þennan góða árangur má meðal annars þakka áhrifaríkum aðgerðum stjórnvalda undanfarna áratugi en Ísland telst í fararbroddi á heimsvísu í reyk-ingavörnum. Sú lækkun á blóðþrýstingi sem orðið hefur á undanförunum áratugum stafar að líkindum af minni saltneyslu og aukinni hreyfingu. Því miður sjást þess þó merki að þessi lækkun meðalblóðþrýstings sé að stöðvast og að slagbilsþrýstingur sé jafnvel að hækka hjá körlum.⁶

Í síðari yfirlitsgreininni er aðaláhersla á meðferð kransæðasjúkdóms: lyfjameðferð, kransæðavikun og skurðmeðferð. Hún verður birt í janúarblaðinu 2015.

Fyrirspurnir: Tómas Guðbjartsson tomasgud@landspitali.is

Greinin barst 6. maí 2014, samþykkt til birtingar 11. nóvember 2014.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl. Karl Andersen tiltekur að hafa fengið greiðslur frá Novartis og Icepta til tengslum við efni greinarinnar.



Mynd 1. Lækkandi dánartíðni vegna kransæðasjúkdóma á Íslandi 1981-2006. Handbók Hjartaverndar (hjarta.is).

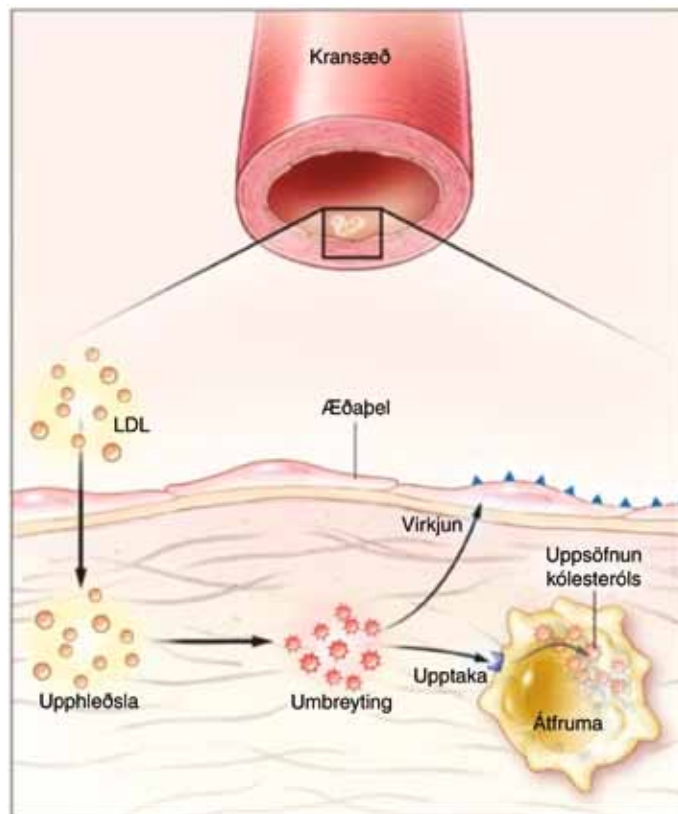
Orsakir, meinþróun og meingerð

Rannsóknir undanfarna áratugi hafa aukið verulega skilning okkar á helstu orsakavöldum og meinþróun kransæðasjúkdóms. Þótt áhættuþættirnir sem að ofan er lýst, blóðfíturöskun, sykursýki, reykingar, háþrýstingur og ættarsaga, kyndi undir æðakölkunarferlinu hafa tiltekna flæðisaðstæður í æðakerfinu áhrif á bæði staðsetningu æðabreytinga og einkenni sjúkdómsins.¹⁰

Margt getur hindrað blóðflæði um kransæðar, til dæmis með fæddir gallar í kransæðum, blóðsegarek, ytri áverkar, staðbundinn samdráttur, bráð æðabólga og flysjun í æðavegg (*dissection*), en langalgengasta orsökina er þó æðakölkun (*atherosclerosis*) og blóðsegamyndun í tengslum við hana.¹¹ Æðakölkun getur herjað á allar slagæðar líkamans og reyndar bláæðar líka við vissar aðstæður.¹² Hún er þó langmest áberandi í kransæðum, ósæð og slagæðum í heila og útlimum.¹³ Æðakölkunarferlið er flókið og langur tími liður frá því fyrstu breytingar koma fram snemma á lífsleiðinni þar til einkenni gera vart við sig.¹⁴ Þrenging í kransæð eykur viðnám gegn blóðflæði og breytist viðnámið sem veldisfall af flatarmáli æðaholsins. Við mikil þrengsli geta því tiltölulega litlar breytingar í þvermáli æðaholsins, til dæmis af völdum samdráttar í æðinni eða vegna segamyndunar, valdið miklum breytingum í blóðflæði.¹⁵ Sem dæmi má nefna að ef þrengsli aukast úr 80% í 90% af þvermáli æðaholsins, þrefaldast viðnámið af völdum þrengslianna. Hvort blóðþurrð í hjartavöðvanum hlýst af, ræðst af súrefniskröfum hjartavöðvans sem margfaldast við áreynslu. Við lokun kransæðar leggast súrefnisháð efnaskipti mjög fljótlega af í þeim hluta hjartavöðvans sem fær næringu og súrefni frá viðkomandi æð og orkubirgðir ganga til þurrðar. Kreatínínfosfat eyðist upp á nokkrum sekúndum eða mínútum en laktat hleðst upp vegna loftfirrðrar öndunar (gerjunar). Einnig minnkar magn ATP en niðurbrotsefni eins og ADP, AMP og adenósín hlaðast upp.^{16,17} Ef blóðþurrð er viðvarandi lækkar sýrustig í vöðvafrumum hjartans og kalíum tapast út úr þeim. Afleiðingin er sú að ATP fer undir það lágmark sem nauðsynlegt er starfhæfum frumuhimnum og frumudauði tekur við.¹⁸ Því fyrr sem þessari atburðarás er snúið við, þeim mun meiri möguleikar eru á því að bjarga hjartavöðvafrumum og gengur meðferð kransæðastíflu einmitt út á það.

Þótt æðakölkun sé dreifður sjúkdómur leggst hún mest á æðar þar sem ákveðnar flæðisaðstæður ríkjá. Há skerspenna (*shear stress*), sem er mælikvarði á tog blóðstreymis á yfirborði æðapelsins, verndar gegn æðakölkun.¹⁰ Þar sem æðar greinast eða truflun verður í flæði eins og við iðuköst (*turbulence*) togar blóðstreymið ekki í æðapelið og skerspenna verður lág.¹⁹ Á slíkum stöðum byrjar æðakölkunin og þróaðast vegna þess að verndandi áhrif skerspennunnar vantar. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að há skerspenna ræsir tjáningu fjölmargra erfðavísa í æðapelsfrumum sem vernda æðavegginn meðal annars fyrir oxun og bólgu.^{10,20}

Þar sem skerspennan er lág hleypir æðapelið kólesterólríkum LDL-ögnum inn í æðavegginn í auknum mæli.²⁰ Þar með hefst æðakölkunarferlið (mynd 2a). Hátt LDL-magn í blóði eykur þessa uppsöfnun en einnig aðrir þættir sem auka gegndræpi æðapelsins, til dæmis hár blóðþrýstingur og aukið oxunarálag sem getur fylgt sykursýki, reykingum og kæfisvefni.^{21,22} Auk þess hefur stærð LDL-agna áhrif á flæði þeirra í gegnum æðavegginn; því minni og þéttari sem þær eru þeim mun greiðari er leið þeirra gegnum æðapelið.²³ Litlar og þéttar LDL-agnir eru því sérstaklega skæðir æðakölkunarvaldar og aukið magn þeirra í efnaskiptavillu skýrir

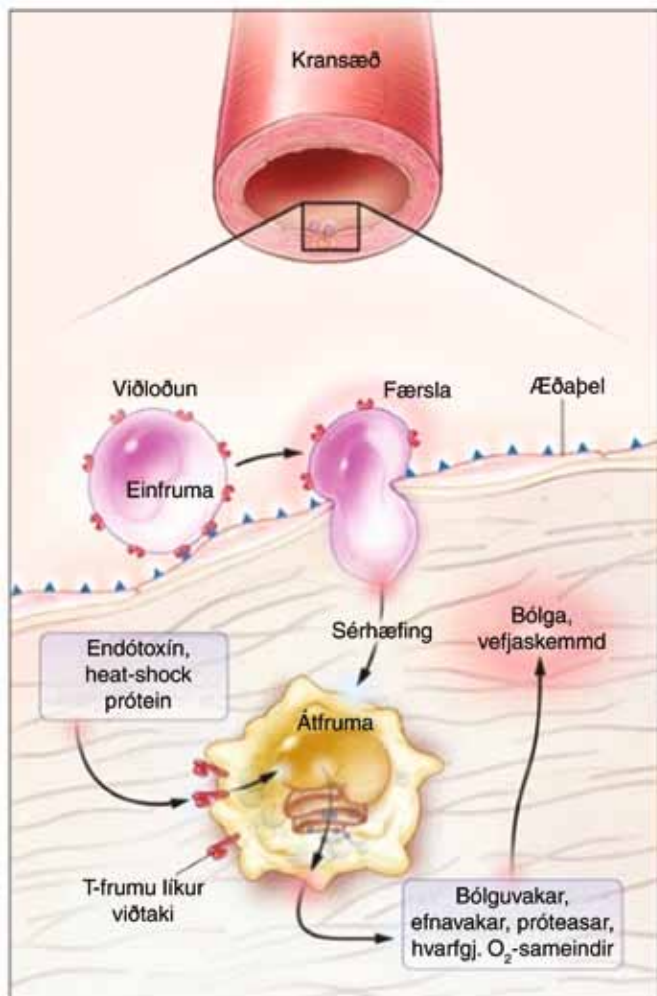


Mynd 2a. Upphaf og meinþróun æðakölkunar. Æðakölkun byrjar með færslu LDL-agna úr blóði í gegnum æðapelið og þaðan í innlag slagæða. Þar geta agnirnar oxast, sykrast eða umbreytt á annan hátt. Umbreyting LDL örvar tjáningu viðloðunarsameinda fyrir hvít blóðkorn á yfirborði æðapels. LDL er síðan tekið upp af átfrumum í gegnum sérstaka viðtaka.

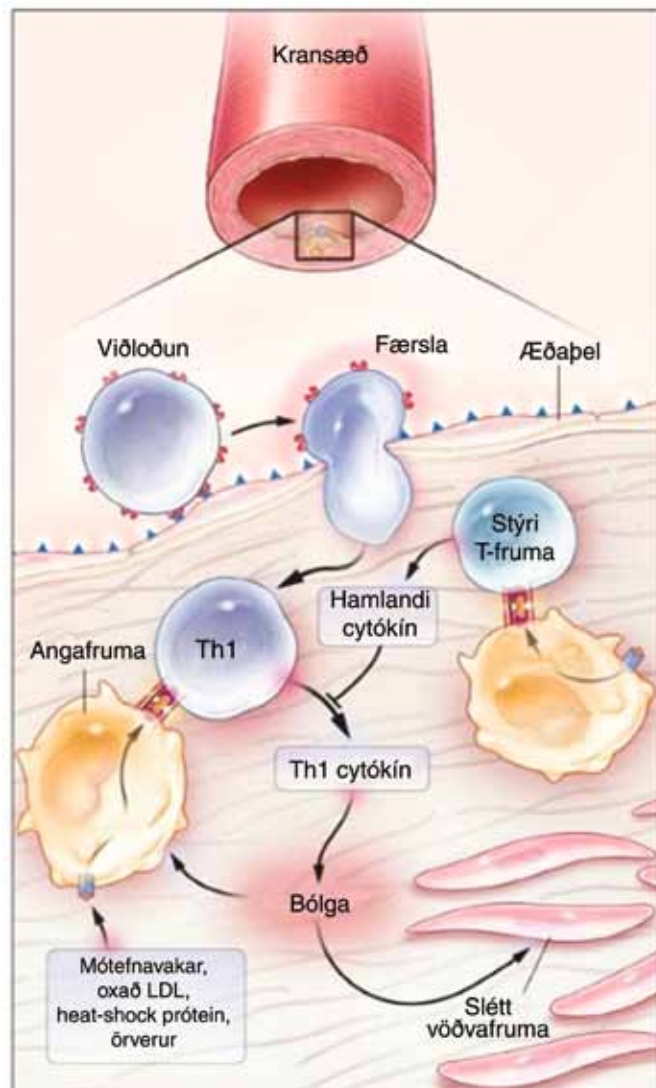
Myndir 2a, b og c eru fengnar úr heimild 24 og birtar með leyfi *New England Journal of Medicine*.

að verulegu leyti háa tíðni kransæðasjúkdóms hjá þeim sjúklingum. LDL binst próteóglykónum í innlagi slagæða og ef það nær að oxast eða umbreytast á annan hátt, til dæmis með því að bindast glúkósa (mynd 2b), þá hefst ferli þar sem oxað LDL örvar tjáningu æðapelsins á viðloðunarsameindum á yfirborði sínu. Þær laða að og binda einkjarna átfrumur úr blóðinu, sem síðan pota sér inn í innlag æðarinnar.²⁴ Þessar átfrumur hafa viðtaka fyrir umbreytt LDL og byrja að gleypa það í sig, sem er önnur helsta afleiðing LDL-oxunar. Einnig skiptir máli að ekki er slökkt á viðtakanum þótt fruman fyllist af kólesteróli. Að því kemur að átfruman stendur á blístri og í smásjá lítur út eins og hún sé full af froðu. Þar af er nafnið froðufruma (*foam cell*) komið. Froðufrumur virkjust einnig á ýmsan hátt (mynd 2b), til dæmis seyta þær ensímum sem melta og veikja bandvefinn í skellunni. Einnig senda froðufrumur frá sér boðefni (*cytokín*) sem laða að aðrar tegundir bólgufrumna, einkum T-eitilfrumur (mynd 2c).²⁵ Bólgufrumurnar hafa flókin áhrif á meinmyndunarferlið, sumar örva meinþróunina en aðrar hafa hamlandi áhrif.²⁵

Verndandi þættir eins og lífefnafræðileg andoxunarkerfi og HDL sem flytur burt kólesteról hamla gegn þessari framvindu. Ef áhættuþættirnir sem kynda undir framþróun sjúkdómsins hafa yfirhöndina gegn hinum verndandi þáttum, skapast ójafnvægi sem leiðir til þess á endanum að fitufylltar froðufrumur deyja stýrðum frumudauða (*apoptosis*).²⁶ Eftir situr fituinnihaldið, aðallega kólesteról bundið fitusýrum. Þessi fita hleðst því upp í utanfrumrými innlagsins og er eitt helsta einkenni fullmótaðrar



Mynd 2b. Einkjörnungar loða við æðapelið og pota sér síðan inn í innlagið. Þar sérhæfast þeir í átrumur sem auk þess að taka upp oxað eða sykrað LDL framleiða meðal annars bólgubodefni (cytokine), lifhvata eins og kollagenasa og elastasa og hvarfzjarnar súrefnissameindir.



Mynd 2c. Myndin sýnir hversu flókið bólguferlið í æðakölkun er. Átrumur og angafrumur (antigen presenting cells) virkja T-eitilfrumur. Flestar þeirra framleiða Th1-bodefni eins og interferon- γ sem eru bólguhvatar, en einnig eru til staðar T-eitilfrumur sem framleiða interleukín 10 og transforming growth factor β sem hemja bólgu og vinna gegn æðakölkunarferlinu.

æðakölkunarskellu (mynd 3). Í fituríkum skellum er oft mikil bólguvirkni og bandvefslagið milli fitukjarnans og æðaholsins er oft á tíðum þunnt og veikburða. Skellur með þessa formgerð, það er stóran fitukjarna, þunnt bandvefslag og mikinn fjölda bólgufrumna, eru veikbyggðar og hættir til að rofna.²⁷ Við það komast blóðflögur og storkusameindir blóðsins í snertingu við segahvetjandi sameindir eins og kollagen, og *tissue factor*.^{28,29} Í framhaldi fer segamyndun af stað sem getur leitt til bráðrar þrengingar en í versta falli til lokunar á æðinni.

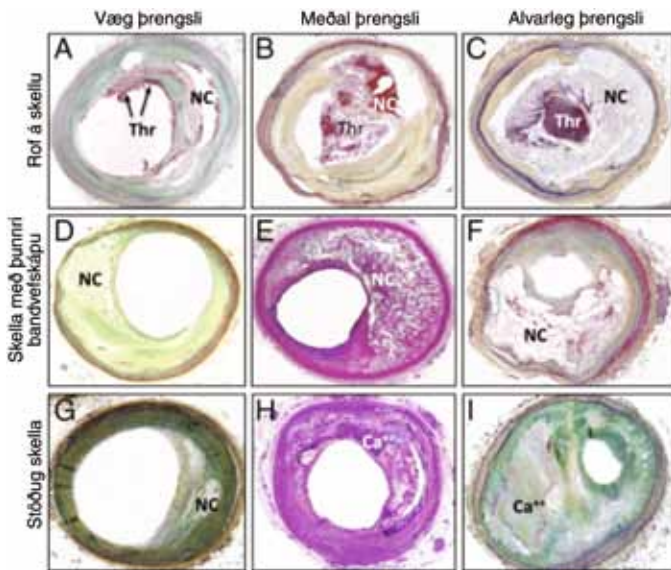
Forvarnir hjarta- og æðasjúkdóma

Helstu áhættuþættir kransæðasjúkdóma eru vel þekktir og eru þeir sýndir í töflu I. Fjöldi faraldsfræðilegra rannsókna hefur sýnt að reykingar, hátt kólesteról í blóði, hár blóðþrýstingur, sykursýki, ættarsaga og streita tengjast aukinni hættu á því að þróa með sér kransæðasjúkdóm.³ Verndandi þættir eru sömuleiðis ágætlega skilgreindir, eins og hátt HDL-kólesteról og regluleg hreyfing, auk heilsusamlegs og fjölbreytts mataræðis. Áhættuþættirnir eiga það flestir sameiginlegt að tengjast náð þeim lífsstíl sem við temjum okkur. Með lífsstílsbreytingum er því hægt að hafa jákvæð áhrif á áhættuþættina og draga þannig úr líkum á því að fá kransæðasjúkdóm.^{30,31}

Forvörnum gegn hjarta- og æðasjúkdómum má í grófum dráttum skipta í tvenns konar inngríp: einstaklingsmiðuð og lýðgrunduð, en bestur árangur næst með því að beita báðum aðferðum.

Einstaklingsmiðaðar forvarnir

Einkennandi fyrir einstaklinga sem lifa lengi án þess að fá kransæðasjúkdóm er að þeir reykja ekki, hreyfa sig reglubundið í hverri viku, borða ávexti eða grænmeti daglega (450 g eða meira), eru ekki með sykursýki, hafa blóðþrýsting undir 140/90 mmHg og heildarkólesteról í blóði undir 5 mmól/l.³² Reykingar, hreyfing og neysla ávaxta og grænmetis eru þættir sem við getum stjórnað meðvitað og haft áhrif á. Sykursýki, blóðþrýstingur og kólesteról í blóði eru hins vegar áhættuþættir sem ekki er eins auðvelt að stjórna enda virðast erfðir og umhverfi koma þar mikið við sögu. Engu að síður geta einstaklingar með þessa áhættuþætti haft jákvæð áhrif á þá með skynsamlegu mataræði og hreyfingu. Einstaklingsmiðuð nálgun byggist á áhættumati (áhættuskimun) sem er kerfisbundið mat á líkunum á því að einstaklingur þrói með



Mynd 3 (A-I). Æðakölkun í kransæðum. Myndirnar sýna mismunandi meingerð æðakölkunarskellna og mismunandi mikla þrengingu æðahols. Efsti röð (A,B,C) sýnir rof í æðaskellum sem leitt hafa til segamyndunar. Á mynd A er æðin lítið þrengd og seginn stíflar ekki æðina. Á myndum B og C eru vaxandi þrengsli af völdum æðakölkunarinnar og segarnir stífla æðaholið að mestu eða öllu leyti. Miðröðin (D,E,F) sýnir æðaskellur með þunnu bandvefslagi milli fitukjarnans (NC: necrotic core) og æðaholsins sem valda vaxandi þrengslum með stækkandi fitukjarna. Neðsta myndaröðin (G,H,I) sýnir æðaskellur með stöðuga meingerð, þykkt bandvefslag milli fitukjarna og æðahols og því minni hættu á æðarofi. Aftur eru sýnd vaxandi þrengsli frá vinstri til hægri. Myndin er fengin úr heimild nr. 27 og er birt með leyfi Journal of the American College of Cardiology.

sér hjarta- og æðasjúkdóm. Matið er gert með áhættureikni eða skortöflum og á grundvelli þess er veitt persónubundin ráðgjöf sem miðar að því að draga úr áhættunni fyrir þann einstakling.³² Þótt þessi nálgun geti gagnast einstaklingnum og hjálpað honum við að ná tökum á sínum eigin áhættuþáttum, hefur hún lítil áhrif á nýgengi kransæðasjúkdóms hjá þjóðinni í heild.³³ Ástæðan er sú að þeir sem eru í mestri áhættu (yfir 5% líkur á dauðsfalli vegna kransæðasjúkdóm innan 10 ára) eru svo lítil hluti af þjóðinni að jafnvel þótt áhætta hvers og eins sé há, þá greinast flest tilfelli af kransæðastíflu úr þeim stóra hópi fólks sem er í miðlungs áhættu samkvæmt áhættumatinu.³⁴ Þetta fyrirbæri er kennt við Geoffrey Rose og stundum kallað forvarnarþversögnin. Afleiðing hennar er sú að margir einstaklingar sem gangast undir áhættumat og greinast ekki í aukinni áhættu koma síðar til með að greinast með hjartasjúkdóm. Ekki er þó rökrétt að líta svo á að matið sem slíkt sé gallað, heldur er jákvætt forspárgildi þess fremur lágt, enda ekki um eiginlegt greiningarpróf að ræða.³⁵

Lýðgrundaðar forvarnir

Hér er átt við inngrip sem miða að því að hafa jákvæð áhrif á áhættuþætti hjá þjóði einstaklinga, það er þorra almennings, óháð áhættustigi hvers og eins.³⁰ Þeir sem forvörnin nær til verða í flestum tilvikum lítið varir við inngripið sem þó getur verið mjög áhrifaríkt. Ágætt dæmi er reglugerð um bann við reykingum á opinberum stöðum en einnig lög um bann við tóbaksauglýsingum og takmörkun á saltinnihaldi tilbúinna matvæla. Þessar aðgerðir hafa dregið úr notkun tóbaks og lækkað blóðþrýsting hjá þjóðinni.^{31,36} Af sama meði er svokallaður sykurskattur sem miðar að því að draga úr neyslu matvæla sem innihalda viðbættan sykur. Þessi úrræði draga úr offitu og lækka nýgengi sykursýki hjá þjóð-

Tafla I. Áhættuþættir kransæðasjúkdóms.

Óbreytanlegir áhættuþættir
Aldur
Kyn
Ættarsaga (tæplega 60 sértækir arfbreytileikar með tengsl við kransæðasjúkdóm hafa fundist!)
Mögulega breytanlegir áhættuþættir
Reykingar
Blóðfituröskun (hátt LDL-kólesteról, lágt HDL-kólesteról, hátt ekki-HDL kólesteról, hátt lípóprótein a, háir þríglyseríðar)
Háþrýstingur
Sykursýki
Offita
Kæfisvefn
Hreyfingarleysi
Storkubættir (fibrinogen, factor VII)
Bólguþættir (CRP, interleukin-6)
Óhollt mataræði (lítið af grænmeti, ávöxtum, trefjum, grófu korni, fiski. Mikið af fingerðum kolvetnum og mettaðri fitu)
Ofneysla áfengis
Vanstarfsemi skjaldkirtils
Langvinn nýrnabilun
Sálrænir þættir
Slæmar félagslegar aðstæður

inni, sem aftur fækkar sjúkdómstilfellum og bætir lýðheilsu. Lýðgrunduð inngrip eru af sumum talin vega að sjálfsákvörðunarrétti fólks því að hverjum og einum ætti að vera frjálst að neyta óhollrar fæðu kjósi hann það. Á hinn bóginn er auðvelt að færa rök fyrir því að nauðsynlegt sé að hafa eftirlit og regluverk um heiluspillandi efni í matvælum og tóbaki, líkt og gert er við geislavirk og loftmengandi efni.

Einkenni

Kransæðasjúkdómur getur verið einkennalaus eða einkennalíttill framan af. Þegar misræmi verður milli framboðs og eftirspurnar eftir súrefnisríku blóði í vöðvafrumum hjartans gera einkenni vart við sig. Í fyrstu eru þau aðallega tengd áreynslu eða álagi. Einkenni geta þó líka verið almenns eðlis eins og þreyta og úthaldsleysi sem eykst eftir því sem lengra líður. Algengasta einkenni blóðþurrðar í hjartavöðva er hjartaöng.³⁷ Um er að ræða þyngsla eða herpingsverk, oftast vinstra megin í brjóstakassa eða fyrir miðju brjósti sem getur leitt upp í háls og kjálka, út í vinstri handlegg eða báða handleggi og jafnvel aftur í bak.³⁷ Einkennin geta verið ólík milli einstaklinga en oftast koma þau fram með svipuðum hætti hjá hverjum og einum sjúklingi. Yfirleitt stendur verkurinn í nokkrar mínútur í einu og lagast við hvíld eða töku æðavíkkandi lyfja. Hverfi verkurinn ekki eða komi við minniháttar áreynslu, er talað um hvíkula hjartaöng. Kransæðasjúkdómur getur verið án einkenna eða einkennin ósértæk, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki, og er talið að truflun í dulaugakerfinu komi við sögu.³⁸⁻⁴⁰

Alvarleiki einkenna hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm er aðallega metinn með tvenns konar kvarða. Við mat á hjartaöng er oftast stuðst við CCS-flokkun (Canadian Cardiovascular Society)

Tafla II. Flokkun CCS á hjartaöng og áhrifum hennar (a) og NYHA-flokkun á hjartabilunareinkennum (b).

(a) CCS-flokkun	
Stig I	Venjuleg líkamleg áreynsla í daglegu lífi, til dæmis ganga og að fara upp stiga, veldur ekki hjartaöng. Hjartaöng kemur fram við erfiða líkamlega áreynslu eða áreynslu sem varir í lengri tíma.
Stig II	Veldur lítilsháttar hömlun á athöfnum daglegs lífs. Hröð ganga, ganga upp stiga eða ganga upp í móti í brekku veldur einkennum. Einkenni koma einnig fram við eðlilega áreynslu þegar ákveðin skilyrði eru til staðar, eins og kuldi, mótvindur, við tilfinningalegt álag eða innan nokkurra klukkustunda frá því að einstaklingur vaknaði.
Stig III	Veruleg hömlun á athöfnum daglegs lífs. Stutt ganga á jafnsléttu eða ganga upp stiga við venjulegar kringumstæður og á eðlilegum hraða veldur miklum einkennum.
Stig IV	Vangeta til að framkvæma hvaða athafnir daglegs lífs sem er án þess að finna fyrir óþægindum, hjartaöng getur einnig komið fyrir í hvíld.
(b) NYHA-flokkun	
Stig I	Engar takmarkanir á athöfnum daglegs lífs. Venjuleg líkamleg áreynsla veldur ekki óeðlilegri þreytu, mæði eða hjartsláttarópægindum (<i>heart palpitations</i>).
Stig II	Væg takmörkun á líkamlegri áreynslu en ekki óþægindi í hvíld. Venjuleg líkamleg áreynsla veldur þreytu, hjartsláttarópægindum, mæði eða hjartaöng.
Stig III	Veruleg takmörkun á líkamlegri áreynslu. Engin óþægindi í hvíld en minnsta áreynsla veldur áður nefndum einkennum.
Stig IV	Vangeta til að reyna nokkuð á sig líkamlega og einkenni hjartabilunar eru til staðar í hvíld. Öll líkamleg áreynsla veldur stigvaxandi óþægindum og einkennum.

(tafla IIa) og er hvíkul hjartaöng skilgreind sem einkenni sem koma í hvíld (CSS 4).⁴¹ Við mat á hjartabilunareinkennum, sem geta fylgt kransæðasjúkdómi, er yfirleitt notast við NYHA-flokkun (New York Hearts Association) (tafla IIb). Einkennin eru metin á skala frá I-IV og sjúklingar með hjartabilunareinkenni í hvíld settir í NYHA-flokk IV.⁴²

Greining kransæðasjúkdóms

Sjúkrasaga: Vönduð sjúkrasaga er mikilvægt fyrsta skref í greiningu kransæðasjúkdóma.³⁷ Hún gefur strax nokkra vísbendingu um hversu alvarlegt ástandið er og hvort um er að ræða langvinnan, stöðugan kransæðasjúkdóm eða brátt kransæðaheilkenni. Þrátt fyrir miklar tækniframfarir er góð sjúkrasaga enn hornsteinn greiningarinnar og hinar ýmsu rannsóknir notaðar sem viðbót við klínisku upplýsingarnar, bæði til að staðfesta greininguna og leggja grunninn að ákvörðun um meðferð. Hjartaöng (*angina pectoris*) er stundum dæmigerð og sjúkdómsgreiningin auðveld. Greining getur þó verið flóknari, enda mismunagreiningar fjölmargar (tafla III). Einnig getur blóðþurrð verið þögn eða án verkja, jafnvel þegar um hjartadrep er að ræða.⁴³ Þetta endurspeglast í þeirri staðreynd að lögsóknir vegna rangrar greiningar á bráðum kransæðaheilkennum eru algengar.⁴⁴

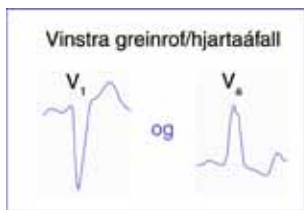
Klínísk skoðun: Þótt engin einkenni við líkamsskoðun séu sértæk fyrir kransæðasjúkdóm, fást við skoðunina mikilvægar upplýsingar um áhættuþætti, merki æðakölkunar, afleiðingar kransæðaþrengsla og atríði sem varða mismunagreiningu. Vönduð skoðun leggur því ásamt sjúkrasögu grunn að frekari athugun og rannsóknum. Þar sem kransæðasjúkdómur er jafnan hluti af útbreiddari æðakölkunarsjúkdómi er almenn skoðun, ekki síst

Tafla III. Orsakir brjóstverkja (mismunagreiningar).

Hjarta	Kransæðasjúkdómur
	Ósæðarlokuþrengsl
	Ofþykktarhartavöðvasjúkdómur
	Gollurshúsbólga
Æðar	Ósæðarflysjun
	Lungnarek
	Lungnaháþrýstingur
Lungu	Brjósthimnubólga eða lungnabólga
	Barka- og/eða berkjubólga
	Loftbrjóst
	Æxli
Miðmæti	Miðmætisbólga
	Loft í miðmæti
Meltingarfæri	Bakflæði
	Vélindasþasmi
	Mallory-Weiss rifa
	Maga- og skeifugarnarsár
	Gallvegvasjúkdómur
	Briskirtilsbólga
Stoðkerfi	Brjóskslos í hálsi
	Gigt í öxl eða hálsi
	Geislungabólga (<i>Costochondritis</i>)
	Eymsli í vöðvum og vöðvafestum
	Bólga í liðpokum (<i>sacroial bursitis</i>)
Annað	Sjúkdómar í brjóstum (bólga, æxli og fleira)
	Æxli í brjóstvegg
	Ristill (<i>herpes zoster</i>)

heildræn skoðun á slagæðakerfinu, mikilvæg. Blóðþrýstingsmæling, hlustun eftir óhljóðum og aukahljóðum (S3, S4), athugun á bláæðaþrýstingi, lungnahlustun, þreifing púlsa og hlustun eftir slagæðadyn eru því ómissandi hlekkir í mati á kransæðasjúklingi.

Blóðrannsóknir: Blóðhagur er mældur til að útiloka blóðleysi, en því fylgir skert geta til súrefnisflutnings sem getur kallað fram eða magnað blóðþurrðareinkenni.⁴⁵ Skjaldkirtilspróf, kreatínín og gaukulsíunarhraði tilheyra einnig grunnmati sjúklings með mögulegan kransæðasjúkdóm.⁴⁶ Fastandi blóðsykur og hemóglóbín A1C eru mæld til að útiloka sykursýki og sykurþolspróf framkvæmt ef niðurstöður þeirra eru ekki afgerandi.⁴⁷⁻⁵⁰ Blóðfitur, þar á meðal heildarkólesteról, HDL og þrigglýseríða ætti að mæla hjá öllum sjúklingum sem taldir eru vera með kransæðasjúkdóm og reikna gildi LDL-kólesteróls. Ef grunur er um brátt kransæðaheilkenni er bætt við blóðþrýstingum sem sýna fram á frumskemmdir í hjartavöðvanum. Ákveðin ensím gegna enn nokkru hlutverki, einkum kreatínín fósókínasi (CPK), en í seinni tíð hefur trópónín



Mynd 4a. Hjartarafrit hjá sjúklingum með bráða kransæðastíflu. Nýtilkomið vinstra greinrof eða ST-hækkunir í tveimur samliggjandi leiðslum benda til algerrar lokunar á kransæð (STEMI).



Mynd 4b. Hjartarafrit hjá sjúklingi með brátt kransæðaheilkenni (UAP/NSTEMI). Ritid sýnir dæmigerðar flatar ST-lækkunir meira en 1 mm frá grunnlínu og/ eða viðsnúna T-bylgju.



T fengið aðalhlutverkið, en það er stýriprótein í samdráttarkerfi hjartavöðva sem lekur út úr frumunum við lítinn áverka.⁵¹⁻⁵³

Hjartarafrit: Hjartarafrit er tekið af öllum sjúklingum sem grunaðir eru um hjartasjúkdóm, hverju nafni sem hann nefnist. Þó verður að hafa í huga að eðlilegt hjartarit tekið í hvíld útilokar ekki kransæðasjúkdóm. Hins vegar geta merki um eldra hjartadrep sést á hjartarafriti þótt sjúklingur hafi ekki sögu um fyrra hjartaáfall. Rit sem er tekið meðan sjúklingur hefur brjóstverk getur leitt í ljós ST-breytingar sem rekja má til blóðþurrðar (mynd 4a). Hjartsláttaróregla, merki um vinstri slegilsþykknun og vinstra greinrof eru einnig mikilvægar upplýsingar sem fást með hjartarafriti (mynd 4b).⁵⁴⁻⁵⁷ Sjaldan er talin ástæða til þess að gera sérhæfðar rannsóknir á einkennalausum einstaklingum.⁵⁸

Hjartaómun: Þrengsli í kransæðum greinast sjaldan með hjartaómskoðun. Engu að síður gefur rannsóknin ríkulegar upplýsingar um byggingu hjartans og starfsemi. Hún gegnir því mikilvægu hlutverki við mat á sjúklingum sem grunaðir eru um eða greinast með kransæðasjúkdóm. Stærð og þykkt vinstri slegils er metin og útstreymisbrot hans reiknað. Starfsemi hjartaloka er skoðuð og kannað hvort lungnaháþrýstingur sé til staðar. Hjartaómun getur afhjúpað svæðisbundna samdráttarskerðingu hjá sjúklingi sem ekki hefur þekktan kransæðasjúkdóm og bent til eldra þöguls hjartaáfalls. Skert starfsemi vinstri slegils í hlébili (*diastolic dysfunction*) getur einnig verið merki um kransæðasjúkdóm. Með hjartaómun má staðfesta eða afsanna aðra sjúkdóma sem geta valdið brjóstverkjum og hjartaöng, til dæmis gollurshúsbólgu, ósæðarlokuprengsli eða ofþykkunarsjúkdóm í hjartavöðva. Ný og sérhæfð tækni við hjartaómun, eins og vefja-Doppler og mat á starfsemi hjartavöðva með vöðvahnitismælingum (*myocardial strain imaging*) geta sýnt breytingar, bæði í slagbili og hlébili við fremur væga blóðþurrð.⁵⁸⁻⁶¹

Röntgenmynd af brjóstholi: Upplýsingar um hjartastærð, lungnaæðar og vökva í brjóstholi eru mikilvægar við mat á öllum hjartasjúklingum.^{62,63} Röntgenmynd af brjóstholi gefur einnig mikilvægar upplýsingar við mismunagreiningu brjóstverkja. Rannsóknin er gagnleg hjá sjúklingum með lungnasjúkdóma eða brjóstverki sem ekki eru dæmigerðir fyrir blóðþurrð í hjarta. Breikkað miðmæti á röntgenmynd getur til dæmis bent til víkkaðrar ósæðar vegna ósæðarflysjunar.

Álagspróf og myndgreiningarrannsóknir

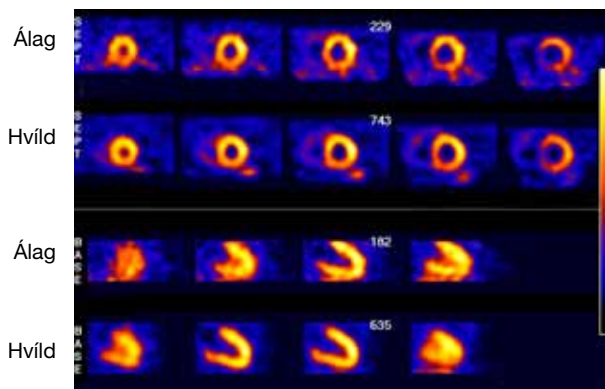
Í mörgum tilfellum er hægt að staðfesta greiningu kransæðasjúkdóms með ofangreindum lykilarannsóknnum en stundum getur þurft að rannsaka sjúklinginn frekar með sérhæfðari hjartarannsóknnum:

Álagspróf: Við áreynslu margfaldast súrefnisþörf hjartans og jafnframt kröfur um blóðflæði um kransæðakerfið. Álagspróf eru gerð til þess að meta hvort einkenni kransæðasjúkdóms sem ekki gera vart við sig í hvíld komi fram undir álagi. Þau gefa að auki upplýsingar um áreynslugetu og horfur.⁶⁴ Álagspróf er ekki ráðlegt að gera hjá sjúklingum með óstöðugan kransæðasjúkdóm, til dæmis hvíldarverk síðasta sólarhringinn. Prófin eru ýmist gerð á þrekjólí eða göngubretti, eða álag á hjartað aukið með lyfjum, til dæmis dóbutamíni, adenósín eða dípýridamóli.^{65,66}

Álagspróf með hjartalínurit: Þetta er langmest notaða aðferðin við álagspróf, bæði hér á landi og annars staðar. Hún hefur þann kost að vera ódýr, er tiltölulega hættulítill og krefst hvorki flókins tækjabúnaðar né mikils mannafla.^{67,68} Leitað er að vísbendingum um kransæðasjúkdóm sem getur komið fram í ST-lækkunum á hjartariti (mynd 4b), takttruflunum frá sleglum eða blóðþrýstingsfalli við álag. Helsti ókostur álagsprófs með hjartariti er hins vegar sá að jákvætt forspárgildi prófsins er lágt, eða um 70% hjá körlum en einungis um 50% hjá konum.^{69,70} Jákvætt álagspróf gefur vísbendingu um kransæðasjúkdóm og ætti í öllum tilfellum að leiða til lyfjameðferðar.⁵⁸ Ef lyfjameðferð skilar ekki tilætluðum árangri eða merki um hættulegan kransæðasjúkdóm koma fram í álagsprófi, kemur til álita að senda sjúklinginn í hjartaþræðingu.

Álagshjartaómun: Þessi rannsókn er valkostur þegar ekki er hægt að framkvæma venjulegt álagshjartalínurit eða þegar niðurstaða þess er óljós. Rannsóknin hentar vel hjá sjúklingum með ódæmigerða brjóstverki, sérstaklega hjá konum með óljósa brjóstverki. Einnig hjá sjúklingum sem áður hafa farið í kransæðavíkkun eða hjáveituaðgerð og fá aftur einkenni að nýju.^{71,72} Kannað er hvort svæðisbundin samdráttarskerðing kemur fram við álag. Rannsóknina má einnig nota til þess að meta lífvænleika í hjartavöðva hjá sjúklingum með langt genginn kransæðasjúkdóm.⁵⁸

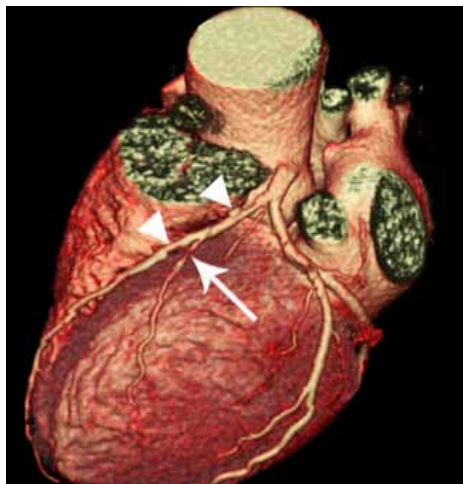
Ísótópa-blóðflæðirannsóknir: Þessar rannsóknir gefa möguleika á því að sýna blóðflæði um hjartavöðvann á myndrænan hátt. Mæld er upptaka hjartavöðvafrumna á geislavirkum ísótóp, oftast Technícium 99 M. Álag á hjartað er síðan framkallað með þrekjólí, göngubretti eða lyfjum, aðallega adenósíni. Þar sem upptakan í hjartavöðva stendur í réttu hlutfalli við blóðflæðið, fæst svæðis-



Mynd 5. Ísótópaskammynd af hjarta, tekin bæði í hvíld og við álag.

Mynd 6.

Tölvusneiðmynd sem sýnir verulegar æðakölkunarbreytingar í efsta og miðhluta framveggskvæslar vinstri kransæðar (LAD). Ör bendir á mestu þrengslin ofarlega í æðinni.



bundinn mælikvarði á þær breytingar sem verða við álag. Mest er notuð svokölluð SPECT-rannsókn (*single photon emission cardiac tomography*).^{73,74} Komi fram svæði með minna blóðflæði við álag, bendir það til kransæðasjúkdóms (mynd 5). Rannsóknin hentar einkum hjá sjúklingum með vinstra greinrof á hjartalínuriti eða gangráðstakt sem gerir mat á ST-breytingum á hjartalínuriti erfitt.⁷⁵ Rannsóknin er nokkuð tímafrek og kostnaðarsöm, felur í sér geislaáhættu og aðgengi að henni er takmarkað. PET-ísótópaskann (*positron emission tomography*) hefur ákveðna yfirburði yfir hefðbundna ísótóparannsókn, er mun næmari til að meta blóðflæði í hjartavöðva og getur þannig greint smáæðasjúkdóma. Aðgengi að rannsókninni er hins vegar takmarkað og hún er mun dýrari en hefðbundin ísótóparannsókn.⁷⁶

Segulómun: Ágæt rannsókn til þess að meta lífvænleika hjartavöðva hjá sjúklingum með dreifðan kransæðasjúkdóm, til dæmis ef samdráttur vinstri slegils er skertur eftir hjartaáfall. Segulómun getur hjálpað til við mat á því hvort sjúklingur hafi gagn af kransæðavíkkun eða hjáveituaðgerð.⁵⁸ Líkt og álags-hjartaómun er hægt að framkvæma álagssegulómun með lyfjum, til dæmis þegar hefðbundin ómskoðun er ófullnægjandi.^{77,78} Þessi rannsóknaraðferð hefur þó lítið verið notuð hér á landi.

Tölvusneiðmynd af kransæðum: Þegar hefðbundið álagspróf og áhættumat gefa ekki afgerandi niðurstöðu er þetta gagnleg rannsókn, sérstaklega hjá sjúklingum með litlar eða miðlungs líkur á kransæðasjúkdómi.^{75,79} Eðlileg rannsókn er talin útiloka kransæðasjúkdóm.⁸⁰ Magn æðakölkunar má meta með Agatston-kalkkvarða sem er staðlaður fyrir aldur og kyn.⁸¹ Með skuggaefnisgjöf má fá fram þrívíddarmyndir af kransæðum (mynd 6), en þrengingar á þessum myndum eru stundum ofmetnar í samanburði við kransæðamyndatöku með hjartaþræðingu. Hjá eldri sjúklingum eru meiri líkur á kalkbreytingum í kransæðum sem torveldar úrlestur og mat á þrengslum.⁸² Rannsóknin er því gagnslítill hjá þeim sem komnir eru yfir miðjan aldur.⁸³ Ekki er heldur mælt með tölvusneiðmyndum þegar miklar líkur eru taldar á kransæðasjúkdómi. Í slíkum tilfellum er kransæðamyndataka markkvissari rannsókn.⁸⁴

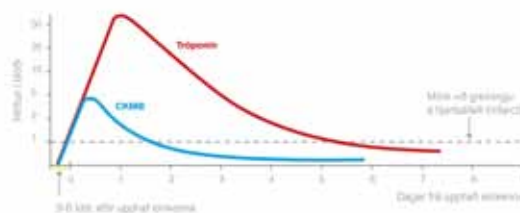
Kransæðamyndataka: Þegar rannsóknir gefa til kynna kransæðasjúkdóm og lyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri er gerð kransæðamyndataka með hjartaþræðingu. Æðaleggur er þræddur í gegnum slagæð við úlnið eða í nára og skuggaefni sprautað inn í bæði kransæðaopin. Þannig er hægt að meta nákvæmlega þrengingar í helstu kransæðagreinum. Ef vafi leikur

á að kransæðaprengslu séu marktæk, er hægt að þræða sérstakan þrýstingsvír yfir kransæðaprengslin og mæla hlutfallslegt þrýstingsfall (*fractional flow reserve, FFR*) yfir þau. Mælingin er gerð eftir gjöf adenósíns í æð sem víkkrar kransæðarnar. FFR-gildi undir 0,80 bendir til þess að þrengslin séu marktæk og valdi blóðþurrð í hjartavöðvanum.⁶⁰ Kransæðamyndataka er óhjákvæmilegur undanfari kransæðaaðgerða, hvort sem er með kransæðavíkkun eða skurðaðgerð. Hún gefur hins vegar ekki nákvæma mynd af magni æðakölkunar í æðaveggnum eða tilvist æðakölkunarskellna sem ekki þrengja æðina en geta engu að síður rofnað og valdið bráðu kransæðaheilkenni.⁸⁵ Kransæðamyndataka með hjartaþræðingu er ekki hættulaus rannsókn, hún veldur talsverðri geislun og getur leitt til fylgikvilla, svo sem heilablóðfalls, hjartsláttartruflana eða slagæðaáverka.⁸⁶ Því hefur verið lögð vaxandi áhersla á aðrar myndgreiningarrannsóknir eins og ísótópablóðflæðirannsóknir, álagshjartaómun eða tölvusneiðmynd af kransæðum áður en til kransæðaðræðingar kemur.⁵⁹ Engu að síður eru ekki skýrar línur í klínískum leiðbeiningum um hvernig eigi að nota þessar rannsóknir í mati á sjúklingum með brjóstverki, eða hvaða rannsóknir eigi að nota í mismunandi tilvikum.⁸⁷ Nýleg bandarísk rannsókn á tæplega 55.000 sjúklingum sem leituðu sér læknaaðstoðar vegna brjóstverkja og gruns um blóðþurrð í hjarta sýndi mikinn mun í notkun myndgreiningarrannsókna milli þeirra 224 sjúkrahúsa sem rannsóknin náði til, eða allt frá 0,2% til 56%.⁸⁸ Mikil notkun þessara rannsókna tengdist aukinni notkun hjartaþræðinga en hafði ekki áhrif á fjölda aðgerða eða tíðni endurinnlagna. Rannsóknin leiddi þannig í ljós verulega soun þar sem dýrum rannsóknum var beitt án sýnilegs ávinnings.⁸⁷

Brátt kransæðaheilkenni og kransæðastífla

Brátt kransæðaheilkenni er samheiti yfir ástand sem á rætur að rekja til bráðrar blóðþurrðar í hjartavöðva. Æðakölkunarsjúkdómur í kransæðum og rof í æðakölkunarskellu liggur yfirleitt til grundvallar en einnig koma við sögu truflun á starfsemi æðapels, blóðsegamyndun og herpingur í vöðvalögum kransæðanna.^{89, 90} Ástandið einkennist yfirleitt af brjóstverkjum sem geta komið ýmist í hvíld eða við minni háttar áreynslu og standa í 10-15 mínútur eða lengur. Bráðu kransæðaheilkenni má skipta í fjórar mismunandi birtingarmyndir: a) hvikula hjartaöng, b) hjartavöðvadrep án ST-hækkunar, c) hjartavöðvadrep með ST-hækkun, og d) skyndidauða vegna bráðrar lokunar á kransæð.⁹¹

Vægasta formið er hvikul hjartaöng sem er til staðar þegar blóðþurrð leiðir til einkenna en ekki til hjartavöðvadreps samkvæmt endurteknum trópónín-mælingum. Sé um alvarlegri blóðþurrð að ræða kom fram merki um hjartavöðvaskemmd með trópónín-hækkun (mynd 7). Brátt hjartadrep er síðan flokkað eftir því hvort



Mynd 7. Hækkunir á hjartaensímum eftir brátt hjartadrep. Mynd: Guðbjörg Tómasdóttir.

ST-hækkun kemur fram á hjartarafriti (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI) eða ekki (*non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) (mynd 4).⁵³ Í NSTEMI er drepíð bundið við innsta hluta vöðvans næst hjartaþelinu (*subendocardial*) en við STEMI nær drepíð í gegnum alla eða nær alla þykkt hjartavöðvans. Alvarlegasta form bráðs kransæðaheilkennis er skyndidauði, þegar blóðsegamyndun í kransæð veldur svo mikilli truflun á blóðflæði til hjartavöðvans að af hljótast alvarlegar sleglatakttruflanir sem leiða til hjartastopps.⁵³

Greining og helstu rannsóknir

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni leita oftast á bráðamóttöku vegna brjóstverkjar. Mikilvægt er að fyrsta mat fari fram fljótlega eftir komu með töku nákvæmrar sjúkrasögu og hjartarafrits. Verknum er oft lýst sem herpings- eða þyngslatilfinningu undir bringubeini eða þvert yfir brjóstið, gjarnan með leiðni upp í öxl, út í handlegg, upp í háls, kjálka eða tungu. Stundum er verkurinn í baki eða í ofanverðum kvið. Hafa ber í huga að konur lýsa gjarnan hjartaverk með öðrum hætti en karlar og oft minna afgerandi.⁵³ Stundum kvarta sjúklingarnir um mæði eða andþyngsli fremur en brjóstverk. Er mæðin þá talin ígildi hjartaöngvar (*angina equivalent*). Þessi birtingarmynd kransæðasjúkdóms sést oftast hjá sykursjúkum, konum og öldruðum.⁵³ Við kransæðastíflu er einnig algengt að sjúklingar finni fyrir köldum svita, ógleði eða uppköstum.

Hjartarafrit

Hjartarafrit er tekið strax við komu á bráðamóttöku og lagt mat á hvort um sé að ræða ST-hækkun eða nýtt vinstra greinrof, sem eru merki um brátt hjartadrep (mynd 4a). Gagnlegt er að bera hjartarafritið saman við fyrri rit ef þau eru til. ST-hækkun sem tengist kransæðastíflu er oftast ávöl (*convex*) og er miðað við að minnsta kosti 2 mm hækkun í brjóstleiðslum V1-V3, en 1 mm í öðrum leiðslum.⁵³ ST-hækkun við kransæðastíflu þarf einnig að vera til staðar í að minnsta kosti tveimur samliggjandi leiðslum.⁵³ Rétt er að hafa í huga að ST-hækkun getur sést við aðra sjúkdóma, eins og gollurshúsbólgu, en breytingarnar eru þá gjarnan útbreiddar og ST-hækkunin með íhvolfu (*concave*) lagi. Sjáist ekki ST-hækkun eða nýtt vinstra greinrof á hjartalínuriti, er leitað að ST-lækkun, sem er oftast lárétt og þarf að vera að minnsta kosti 1 mm að dýpt til að teljast marktæk (mynd 4b).⁵³ Sé ST-lækkun til staðar samfara brjóstverk, er oftast um að ræða kransæðastíflu án ST-hækkunar eða hvikula hjartaöng. Viðsnúnar T-bylgjur geta sömuleiðis verið

vísbending um bráða blóðþurrð.⁵³ Hjartarafrit í bráðri blóðþurrð getur breyst hratt og því er gagnlegt að endurtaka rit innan skamms tíma ef vafi leikur á greiningu.

Hjartaensím

Trópónín T er mælt strax við komu hjá sjúklingum með brjóstverk og endurtekið eftir þrjár klukkustundir eða fyrr ef klínísk ábending er fyrir hendi. Séu tvær mælingar innan eðlilegra marka eru afar litlar líkur (<1%) á hjartavöðvaskemmd.⁵³ Slíkir sjúklingar eru því útskrifaðir heim af bráðamóttöku en stundum er bætt við álagsprófi eða öðrum rannsóknum til að meta líkur á stöðugum kransæðasjúkdómi. Trópónín T telst hækkað ef það mælist yfir 15 ng/l eða hækkar um meira en 50% milli mælinga.⁵³ Þessir sjúklingar eru lagðir inn á hjartadeild til sérhæfðrar meðferðar. Trópónín T hækkar oft umtalsvert í kransæðastíflu með ST-hækkun og getur hækkunin greinst í blóði í allt að tvær vikur eftir drepíð. Trópónín T getur einnig hækkað við ýmsa aðra sjúkdóma, svo sem nýrnabilun, hjartabilun, lungnablóðrek, takttruflanir, heilaáföll eða bráð veikindi af ýmsum toga.⁵³ Alltaf verður því að túlka niðurstöður trópónínmælinga í samhengi við fyrirliggjandi klínískar upplýsingar og mikilvægt er að ákvörðun um mælinguna hvíli á ígrunduðum ábendingum.

Mæling á CK-MB er sjaldan notuð nú til dags en getur reynst gagnleg í völdum tilfellum, ekki sist ef grunur leikur á nýju hjartadrep innan tveggja vikna frá fyrri kransæðastíflu.⁵³ Undir slíkum kringumstæðum getur trópónín enn verið hækkað, en CK-MB lækkar yfirleitt eftir 48 klukkustundir og ný hækkun á því getur því hjálpað við greiningu (mynd 7).⁵³

Hjartaómun

Bráð hjartaómun gerð við rúmstokk á bráðamóttöku getur verið gagnleg ef grunur leikur á bráðum kransæðasjúkdómi, sérstaklega þegar hjartarafrit sýnir ekki óyggjandi vísbendingar um blóðþurrð.⁹¹ Leitað er að samdráttarskerðingu í vinstri slegli sem oftast er takmörkuð við ákveðið blóðþurrðarsvæði. Ómskoðun undir slíkum kringumstæðum er auðveld í framkvæmd og gefur að auki upplýsingar um stærð og þykkt vinstri slegils, ástand hans í hléibili, útlit á hjartalokum, vídd ósæðarrótar og þykkun á eða vökva í gollurshúsi. Stækkun á hægri slegli og lungnaháþrýstingur geta verið vísbendingar um lungnarek. Einnig fást upplýsingar um ýmislegt annað sem getur verið hjálplegt við mismunagreiningu brjóstverkja og mæði.⁹²

Valdar heimildir

Allur heimildalistinn er birtur í heild sinni á heimasíðu blaðsins

1. Aspelund T, Gudnason V, Magnúsdóttir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, et al. Analysing the Large Decline in Coronary Heart Disease Mortality in the Icelandic Population Aged 25-74 between the Years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010 Nov 12; 5: e13957.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
5. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43: 333-8.
6. Thorólfsson RB, Aspelund T, Capewell S, Critchley J, Gudnason V, Andersen K. Population assessment of future trajectories in coronary heart disease mortality. *PLoS One* 2014; 9: e85800.
7. Thorsson B, Steingrimsdóttir L, Halldórsdóttir S, Andersen K, Sigurdsson G, Aspelund T, et al. Changes in total cholesterol levels in Western societies are not related to statin, but rather dietary factors: the example of the Icelandic population. *Eur Heart J* 2013; 34: 1778-82.
10. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006; 113: 2744-53.
12. Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, Knatterud GL, White C, Hoogwerf B, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1877-83.
14. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E: 3-19.
15. Kern MJ. Curriculum in interventional cardiology: coronary pressure and flow measurements in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 378-400.
16. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998; 97: 1848-67.
18. Murphy E, Steenbergen C. Ion transport and energetics during cell death and protection. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 115-23.
19. Gambillara V, Chambaz C, Montorzi G, Roy S, Stergiopoulos N, Silacci P. Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H2320-8.
22. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
24. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
25. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 348-58.
27. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, Malik S, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1041-51.
28. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie F. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 Suppl): C13-8.
29. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-35.
31. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011; 343: d5747.
32. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
33. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 427-32; discussion 433-4.
35. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169-77.
40. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics I: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-61.
43. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.
44. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. *JAMA* 2012; 308: 890-6.
46. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdóttir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007; 4: e270.
48. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010; 3: 2509-17.
50. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.
51. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 1756-76.
52. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-67.
53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
55. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905-15.
57. Martin TN, Groenning BA, Murray HM, Steedman T, Foster JE, Elliot AT, et al. ST-segment deviation analysis of the admission 12-lead electrocardiogram as an aid to early diagnosis of acute myocardial infarction with a cardiac magnetic resonance imaging gold standard. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1021-8.
58. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
59. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, group Ts. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 532-40.
61. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1126-66.
63. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 437-45.
65. Becher H, Chambers J, Fox K, Jones R, Leech GJ, Masani N, et al. British Society of Echocardiography procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography: a report of the British Society of Echocardiography Policy Committee. *Heart* 2004; 90 Suppl 6: vi23-30.
66. Cullen MW, Pellikka PA. Recent advances in stress echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 379-84.
69. Barnabei L, Marazia S, De Caterina R. Receiver operating characteristic (ROC) curves and the definition of threshold levels to diagnose coronary artery disease on electrocardiographic stress testing. Part I: The use of ROC curves in diagnostic medicine and electrocardiographic markers of ischaemia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 873-81.
70. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
73. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 133-4.
74. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011; 124: 1239-49.
75. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475-97.
76. Schwitler J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-5.
77. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002; 106: 2328-33.
79. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, et al. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1386-92.
80. de Graaf FR, van Velzen JE, de Boer SM, van Werkhoven JM, Kroff LJ, de Roos A, et al. Non-invasive computed tomography coronary angiography as a gatekeeper for invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 221-8.
81. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
82. Gudmundsdóttir VK, Andersen K, Gudjónsdóttir J. Áhrif kalks í kransæðum á greiningargildi TS-kransæðarannsóknna. *Læknablaðið* 2013; 99: 241-6.
83. Jónsdóttir B, Danielsen R. Samanburður á mati kransæðapregsla með tölvusniðmyndatækni og hjartapregðingu. *Læknablaðið* 2006; 92: 32-32.
84. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 531-56.
85. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.

86. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2170-214.
87. Amsterdam EA, Aman E. The patient with chest pain: low risk, high stakes. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 553-4.
88. Safavi KC, Li SX, Dharmarajan K, Venkatesh AK, Strait KM, Lin H, et al. Hospital variation in the use of noninvasive cardiac imaging and its association with downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 546-53.
89. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
90. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
91. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
92. Greaves SC. Role of echocardiography in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 88: 419-25.

ENGLISH SUMMARY

Review on coronary artery disease – Part I: Epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and work-up

Tomas Gudbjartsson, Karl Andersen, Ragnar Danielsen, Arnar Geirsson, Gudmundur Thorgeirsson

Coronary artery disease affects thousands of Icelanders and is the most common cause of death in Iceland. In recent years great strides have been taken towards deeper understanding and improved treatment of this common disease, resulting in markedly improved outcomes. This evidence based review article is the first of two on coronary artery

diseases. It will discuss the epidemiology and pathogenesis of coronary artery disease but also clinical presentation and diagnostic work-up. The review is aimed at a wide readership of physicians, other health care providers and students of health sciences. Current literature will be reviewed with special focus on recent Icelandic studies.

Departments of Cardiothoracic Surgery and Cardiology, Landspítali University Hospital. Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: Coronary artery disease, pathophysiology, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is