

Yfirlitsgrein um kransæðasjúkdóm

– síðari hluti:

Lyfjameðferð, kransæðavíkkun og kransæðahjáveituaðgerð

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

ÁGRIP

Í þessari seinni yfirlitsgrein af tveimur um kransæðasjúkdóma er fjallað um meðferð sjúkdómsins með sérstakri áherslu á lyfjameðferð, kransæðavíkkun og skurðmeðferð. Byggt er á víðtækum heimildum og sérstaklega vísað til íslenskra rannsókna. Báðar greinarnar eru skrifaðar með breiðan hóp lækna í huga og aðra heilbrigðisstarfsmenn og nema.

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

Fyrri yfirlitsgrein höfundanna um kransæðasjúkdóm birtist í Desemberblaðinu 2014.

Fyrirspurnir:
Tómas Guðbjartsson
tomasgud@landspitali.is

Greinin barst
26. júní 2014,
samþykkt til birtingar
11. nóvember 2014.

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

Kransæðasjúkdómur er algengasta dánarorsök Íslendinga.¹ Á síðustu árum hafa orðið miklar framfarir í meðferð kransæðasjúkdóms og skilningur aukist á meingerð hans. Í hnotskurn miðar meðferðin að því að stöðva framgang æðakölkunarinnar, auka framboð og/eða minnka eftirspurn eftir súrefni í hjartavöðvanum með því að leiðrétta blóðþurrð, slá á einkenni og koma í veg fyrir hjartadrep og hjartatengdan dauða.²⁻⁴ Meðferðin er aðallega þrenns konar: lyfjameðferð, kransæðavíkkun með eða án stoðnetssetningar (*percutaneous coronary intervention*, PCI) og kransæðahjáveituaðgerð (*coronary artery bypass grafting*, CABG). Undirstaða allrar meðferðar á kransæðasjúkdómi, líkt og öðrum æðakölkunarsjúkdómum, er lífsstílsmeðferð: reykleysi, hæfileg hreyfing og hollt mataræði.

Lyfjameðferð

Lyf eru hornsteinn meðferðar við kransæðasjúkdómi og er beitt hjá öllum sjúklingum. Helstu lyfjaflokkarnir eru sýndir í töflu I en markmið lyfjameðferðar eru þrjú. Í fyrsta lagi að hindra framvindu æðakölkunar eða snúa henni við. Mikilvægur þáttur í þessari viðleitni er að breyta samsetningu æðakölkunarskellna, draga úr bólgu í þeim og bæta starfsgetu æðapels, samanber lyfhrif blóðfitulækkandi statína.⁵ Í öðru lagi er markmiðið að draga úr einkennum blóðþurrðar í hjartavöðvanum með því að auka framboð og/eða minnka eftirspurn eftir súrefni. Dæmi um þetta eru lyf gegn hjartaöng. Í þriðja lagi er reynt að meðhöndla afleiðingar og fylgikvilla æðakölkunar með blóðflöguhemlandi og segavarnandi lyfjum.

Lyf gegn hjartaöng

Súrefniskröfur hjartans ráðast fyrst og fremst af hjartsláttarhraða og eftirþjöppun sem aftur er háð blóð-

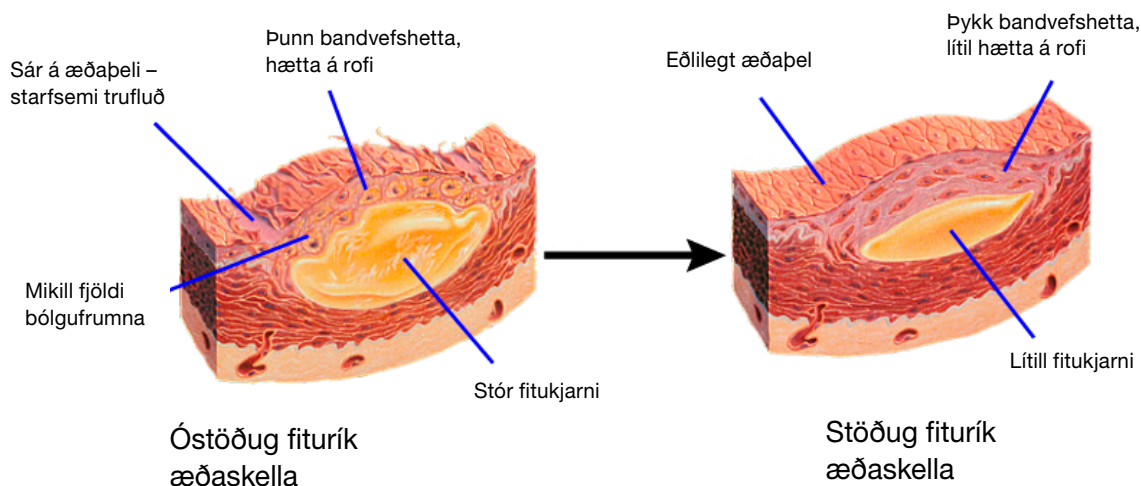
þrýstingi.⁶ Samdráttarkraftur hjartavöðvans og forþjöppun skipta einnig máli, en bæði hafa þau áhrif á veggspennu hjartans. Þótt það sé einföldun að áætla súrefnisnotkun hjartans út frá margfeldi hjartsláttarhraða og meðalblóðþrýstings er það nothæf og hagnýt nálgun.^{7,8}

Æðavíkkandi nítrot

Nítroglyserín og skyld lyf (mónóníturat, díníturat) eiga sér lengsta sögu í meðferð kransæðasjúkdóms og standa enn fyrir sínu.⁶ Því er sjúklingum með einkenni kransæðasjúkdóms ráðlagt að bera á sér nítroglyserín tungurótartöflur til að grípa til þegar hjartaöng gerir vart við sig. Lyfhrifin koma innan hálftrar mínútu og felast í skjótri víkkun bláæða og þar með lækkaðri forþjöppun og minnkaðri súrefnisþörf. Einnig lækkar blóðþrýstingur og bein víkkun verður á kransæðum, sem aftur eykur framboð á súrefni. Slík leiðrétting á misvægi framboðs og eftirspurnar súrefnis getur upphafið blóðþurrðina í hjartanu og þar með einkenni. Þessi áhrif nást í gegnum aukið framboð á köfnunarefnisoxíði (NO) sem æðapelið

Tafla I. Helstu lyfjaflokkar sem beitt er við kransæðasjúkdómi.

Lyf gegn hjartaöng
Æðavíkkandi nítrot
β-blokkar
Kalsíumblokkar
Ný lyf (ivabradine, nicorandil, trimetazidine)
Lyf sem hindra eða snúa við framvindu æðakölkunar
Blóðfitulækkandi statín
Acetylsalisílsýra (aspirín)
Lyf til að hindra eða meðhöndla fylgikvilla æðakölkunar
Blóðflöguhemjandi lyf
Storkuhemjandi lyf („blóðþynging“)
Segaleysandi lyf



Mynd 1. Teikning sem sýnir hvernig statín geta breytt óstöðugri æðaskellu í stöðuga. Endurgerð: Guðbjartur Kristófersson.

framleiðir við eðlilegar aðstæður, en í sjúkum slagæðum er framleiðslan skert og nýting köfnunarefnisoxíðs í ójafnvægi.⁹

Langvirk nítrot (mónónítrat, dínítrat) koma í veg fyrir blóðþurrð á sama hátt og þau stuttverkandi. Þrátt fyrir ótvíræð áhrif á einkenni hefur ekki tekist að sýna fram á að nítroglyserín bæti horfur kransæðasjúklinga, ef undan eru skildir sjúklingar með hjartabilun. Nýlega hafa verið vangaveltur um það hvort notkun langvirkra nitrata kunni að skaða starfsemi æðapelsins.¹⁰ Alþjóðlegar leiðbeiningar mæla þó enn hiklaust með notkun nítroglyserínlyfja við kransæðasjúkdómi.^{6,8}

β-blokkar

Notkun β-blokka er grundvallarmeðferð í kransæðasjúkdómi, ekki síst fyrir veikustu sjúklingana sem nýlega hafa fengið hjartadrep eða hafa einkenni hjartabilunar.^{6,11} Helstu áhrif β-blokka er að hægja á hjartslætti og lækka blóðþrýsting. Við þetta minnka súrefniskröfur hjartans og um leið líkur á blóðþurrðareinkennum. Fjöldi rannsókna hefur sýnt fram á notagildi β-blokka til að fyrirbyggja blóðþurrðareinkenni og bæta horfur sjúklinga eftir hjartadrep, hvikula hjartaöng og hjartabilun.¹²⁻¹⁴

Kalsíumblokkar

Aðallega er um tvenns konar lyf að ræða í þessum lyfjaflokki. Annars vegar eru lyf af flokki díhýdrópýridína eins og amlóðipín, felóðipín og nifedipín. Þau koma í veg fyrir blóðþurrð með því að auka súrefnisframboð með beinni víkkun kransæða, en einnig minnka þau súrefniskröfur með því að lækka blóðþrýsting.⁶ Í nýjustu leiðbeiningum evrópsku hjartalæknasamtakanna, ESC, er vakin athygli á fjölmörgum rannsóknum sem sýna sambærilegan árangur af notkun díhýdrópýridína og β-blokka í langvinnum kransæðasjúkdómi, og jafnvel minni aukaverkanir.^{15,16} Verampamíl er af öðrum meginflokki kalsíumblokka. Auk þess að víkka æðar hægir verampamíl á hjartslætti og dregur úr samdráttarkrafti hjartans og hefur því svipuð áhrif og β-blokkar á eftirspurn eftir súrefni. Það nýtist því sem varalyf fyrir β-blokka hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm. Hugsanlega hefur verampamíl verið vannýtt því nýleg samanburðarrannsókn sýndi fram á svip-

aðan árangur af verampamíli og metaprólóli í meðferð á hjartaöng.¹⁷ Diltíasem er þriðji flokkur kalsíumblokka og hefur blönduð áhrif hinna tveggja flokka kalsíumblokka.¹⁸

Ný lyf við hjartaöng

Nokkur ný lyf geta komið til álita við meðferð á hjartaöng. Þessi lyf eru komin á markað víða erlendis og hafa fengið jákvæða umfjöllun í nýjustu klínísku leiðbeiningum.⁶ Ivabradine hægir á hjartslætti, en gagnstætt β-blokkum og kalsíumblokkum hefur það engin áhrif á samdráttarkraft hjartans. Það verkar á jónagöng í sínushnútnum og kemur sérstaklega til álita í meðferð ef β-blokkar þolast ekki eða skila ófullnægjandi árangri.¹⁹ Lyfið nicorandil örvar guanylate cyclasa og víkkar æðar á líkan hátt og nítrot. Auk þess veldur það æðavíkkun í gegnum áhrif á K-jónagöng og Ca-dælur í vöðvafrumum.²⁰ Nicorandil lofar góðu en klínískt notagildi þess hefur lítið verið rannsakað. Trimetazidine dregur úr blóðþurrðareinkennum í gegnum áhrif á efnaskipti í hjartavöðvanum. Það hefur svipuð áhrif á hjartaöng og própranolól í lágum skömmtum.²¹ Trimetazidine hefur þó ekki enn verið rannsakað í stórum slembirannsóknum.⁶ Ranolazine er nýtt lyf sem minnkar natriumháð kalsíumstreymi inn í hjartavöðvann í blóðþurrð og hefur þannig jákvæð áhrif á slökun og súrefnisþörf. Lyfið kemur helst að notum í stöðugri hjartaöng. Vegna lítilla áhrifa á hjartsláttarhraða og blóðþrýsting hentar lyfið sjúklingum með hægjan hjartslátt og/eða lágþrýsting. Sýnt hefur verið fram á að brjóstverkjaköstum fækkar en hvorki lækkaða dánartíðni eða fækkun hjartaáfalla.²²

Lyf sem hindra eða snúa við framvindu æðakölkunar

Með tilkomu HMG-CoA-redúktasa blokka, svokallaðra statína, urðu straumhörf í meðferð og forvörnum kransæðasjúkdóms.²³ HMG-CoA-redúktasinn er lykileinsím í myndun kólesteróls. Þegar virkni þess er hindruð dregur úr eigin kólesterólframleiðslu frumna og tjáning LDL-viðtaka á frumuyfirborðinu eykst.⁵ Meira er því tekið upp af LDL úr blóði þannig að styrkur þess í blóði lækkar. Þótt flestar frumur í líkamanum tjái LDL-viðtaka munar langmest um lifrina sem framleiðir fjölmörg efni sem eiga upp-

runa í kólesteróli, eins og gallsölt, gallsýrur og mjög eðlislétt lípó-prótein (*very low density lipoprotein*, VLDL).²⁴ Megináhrif statínmeðferðar er því lækun LDL-kólesteróls í blóði en einnig verður væg lækun þríglýseríða og væg hækkun HDL-kólesteróls.²⁵ Að auki hafa statín áhrif sem ekki tengjast með beinum hætti magni kólesteróls eða LDL. Þetta eru svokölluð „pleiotrófísk“ áhrif en orðið kemur úr grísku og vísar til fjöl- eða margþættra áhrifa. Þar skipta mestu máli bólguhamlandi áhrif en einnig örvandi áhrif á æðapæl, sérstaklega á myndun köfnunarefnisoxíðs.²⁶ Ekki er fyllilega ljóst hversu miklu máli þessi áhrif skipta í meðferð sjúklinga með æðakölkun en þau eru mjög áhugaverð og í dag er margt sem bendir til að þau geti verið mikilvæg.^{27,28}

Hvernig verka statín á æðakölkunina?

Niðurstöður úr bæði dýratilraunum og framskyggnum íhlutunarrannsóknnum benda til þess að statínmeðferð geti stöðvað og í sumum tilvikum snúið við æðakölkunarferlinu.⁵ Sennilega skiptir þó mestu að statín breyta samsetningu æðakölkunarskellna (mynd 1).²⁹ Fyrst eflist starfshæfni æðapelsins, en smám saman minnkar einnig rúmtak fitukjarnans. Samhliða fækkar bólgufrumum og bandvefslagið sem skilur að fitukjarnann og æðaholið þykkar.³⁰ Skella sem fyrir meðferð er mjúk, fiturík og bólgin þróast smám saman í bandvefsríkari og þéttari skellu sem er síður líkleg til að rofna og hleypa af stað segamyndun (mynd 1).

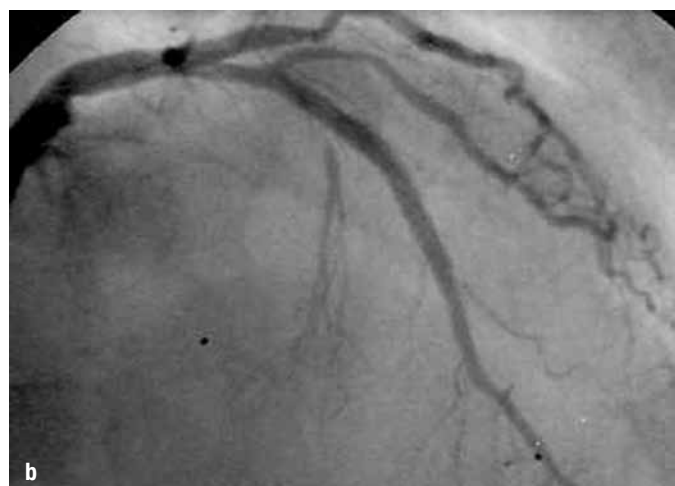
Frá því niðurstöður 4S-rannsóknarinnar (Scandinavian Simvastatin Survival Study) birtust 1994, hefur hver rannsóknin rekið aðra sem sýna verulegan ávinning af statínmeðferð.²³ Rannsóknir þessar hafa beinst að sjúklingum með og án kransæðasjúkdóms, jafnt með háar blóðfitur sem lágur. Ávinningur er mestur fyrir sjúklinga með mikla áhættu á kransæðasjúkdómi þótt hlutfallsleg áhættuminnkun sé svipuð.³¹ Statínmeðferð hefur lækkað heildardánartíðni, dánartíðni vegna kransæðastíflu, nýgengi kransæðastíflu, þörf fyrir hjáveituaðgerðir og kransæðavíkkarir. Allt hefur þetta lækkað kostnað í heilbrigðiskerfinu. Til viðbótar áhrifum statína á hjarta virðist tíðni sumra krabbameina lækka³² og jafnvel tíðni ýmissa annarra sjúkdóma eins og Parkinsonssjúkdóms, segareks frá bláæðum og gáttatífs. Þessar niðurstöður þarfnast

þó frekari rannsókna.^{5,33} Algengustu aukaverkanir statína eru vöðvaverkir sem geta verið til verulegs ama og truflað eða komið í veg fyrir lyfjagjöf.³⁴ Statín virðast einnig hækka tíðni sykursýki af tegund tvö meðal einstaklinga sem hafa aukna áhættu á sjúkdómnum.³⁵ Í dag mæla allar alþjóðlegar leiðbeiningar með statínnum í meðferð sjúklinga með þekktan kransæðasjúkdóm.^{6,31,36} Í nýjum bandarískum leiðbeiningum er þó til viðbótar mælt með því að setja kransæðasjúklinga á háskammta statínmeðferð, ef hún þolist, en horfið frá því að nota tiltekin tölugildi LDL-kólesteróls sem meðferðarmarkmið.³⁷

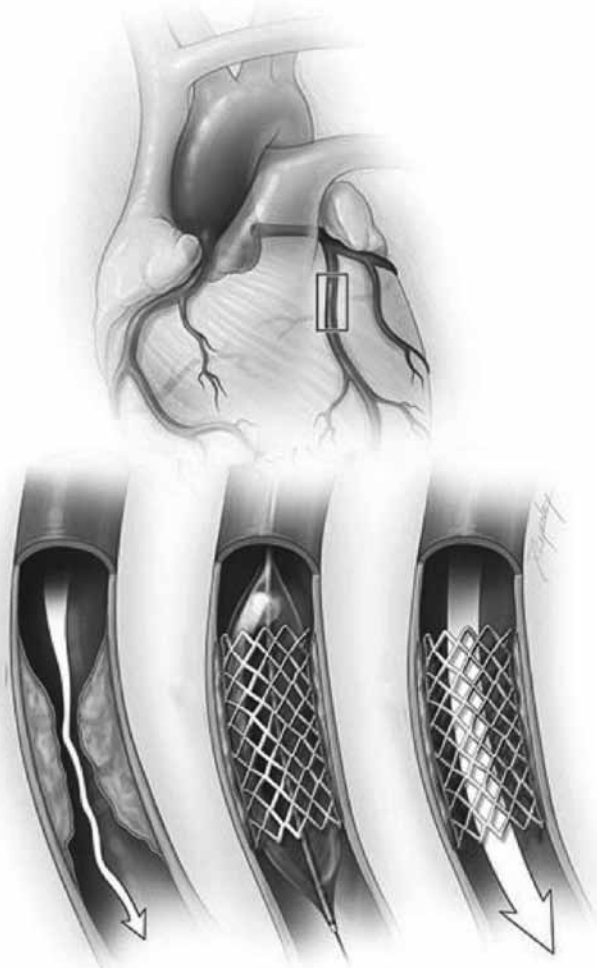
Meðferð til að hindra fylgikvilla æðakölkunar - blóðflöguhemjandi lyf

Eitt helsta markmið í meðferð kransæðasjúkdóms er að hindra eða meðhöndla fylgikvilla æðakölkunar. Margir þessara fylgikvilla, og meðferð við þeim, eru raktir í köflum um brátt kransæðaheilenni, kransæðavíkkarir og hjáveituaðgerðir. Hér er aðeins minnst á hið gamalgróna lyf acetylsalisýlsýru eða aspirín. Í tengslum við æðakölkunarsjúkdóm er það notað í litlum skömmtum, 75-150 mg/dag, og er mikilvægi þess áréttað í öllum klínískum leiðbeiningum.³⁸ Þótt aspirín hindri cyclóoxygenasa í æðapeli, og dragi þar með úr framleiðslu prostacyklíns sem hindrar segamyndun, vegur þyngra að lyfið letur myndun thromboxans A2 í blóðflögum en það er segahvetjandi.^{39,40} Blóðflögur hafa ekki kjarna. Eftir að cyclóoxygenasi í blóðflögum hefur verið acetyleraður geta blóðflögurnar ekki endurheimt getu til thromboxanframleiðslu. Æðapelsfrumur framleiða hins vegar nýjan cyclóoxygenasa. Í þessu sambandi skiptir einnig máli að framleiðsla á prostacyklíni er verulega skert í kalkaðri æð, sem raskar jafnvægi milli prostacyklíns og thromboxans. Áhrif aspiríns á thromboxan A2 vegur því þyngra en áhrif þess á framleiðslu prostacyklíns og þannig fæst segavörn sem munar um. Ef aspirín þolist ekki koma aðrir blóðflöguhemlar eins og klópidrógel og skyld lyf til greina. Þessi lyf eru mikilvæg viðbót við aspirín þegar segahætta er mikil, til dæmis fyrstu mánuðina eftir að stoðneti hefur verið komið fyrir í kransæð.⁴¹

Með vaxandi skilningi á meinþróun æðakölkunar er líklegt að þróun nýrra lyfja fái byr undir báða vængi. Lyfjaprófanir eru



Mynd 2. Kransæðamynd sem sýnir lokun á vinstri framveggskvísl (ör, a) sem var enduropnuð með belgvíkkum og síðan sett inn stoðnet (b). Mynd: Ragnar Danielsen.



Mynd 3. Mynd af kransæðavíkkun og ísetningu stoðnets.
Endurgerð: Guðbjartur Kristófersson.

þegar í gangi sem lúta að því að lækka LDL-kólesteról umfram það sem statínin megna, til dæmis með mótefnum gegn PCSK-9 próteini.⁴² Einnig er reynt að hemja bólgu með margvíslegum hætti⁴³ og gætu rannsóknir á ónæmisfræði bólgufrumna sem taka þátt í meinþróun æðakölkunar leitt til árangursríkrar lyfjapróunar.⁴⁴ Loks eru bundnar vonir við að rannsóknir á erfðafræði kransæðasjúkdóms geti leitt til þróunar nýrra lyfja.⁴⁵

Kransæðavíkkun

Við alvarlegri tilfelli kransæðasjúkdóms eins og kransæðastíflu, hvíkula hjartaöng eða útbreidd kransæðapregsl nægir lyfjameðferð oftast ekki ein og sér. Er þá þörf á frekari inngrípum, oftast kransæðavíkkun (með eða án stoðnets) eða kransæðahjáveituaðgerð.

Fyrsta kransæðavíkkun í heiminum var gerð í Sviss árið 1977⁴⁶ en hér á landi var meðferðinni fyrst beitt áratug síðar.⁴⁷ Á síðustu árum hafa orðið miklar framfarir í kransæðavíkkunum. Í fyrstu var aðeins víkkað með belg en með þróun kransæðastoðneta úr málmböndum, sem halda kransæðapregslum betur opnum, fjölgði ábendingum og árangur batnaði.^{47,48} Hér á landi hafa nú verið gerðar hátt í 12.000 kransæðavíkkunir, eða um 600-700 víkkunir árlega hin síðari ár.⁴⁹

Við hjartaþræðingu er komist að kransæðaopum í rishluta ósæðar með æðalegg sem þræddur er í gegnum úlnliðsslagæð (*radial ar-*

tery) eða náraslagæð (*femoral artery*). Síðan er skuggaefni sprautað í gegnum æðalegginn í kransæðina þannig að holrúm hennar sést sem skuggamynd á tölvuskjá (mynd 2a). Við kransæðavíkkun er grannur stýrivír síðan þræddur í gegnum kransæðapregslin og eftir honum grannur æðaleggur með belg á endanum. Belgurinn er staðsettur í þregslunum og þau víkkuð (mynd 2b). Í flestum tilvikum er síðan komið fyrir kransæðastoðneti í þregslunum, oft lyfjahúðuðu, en 72% stoðneta sem notuð voru á Landspítala árið 2012 voru lyfjahúðuð.⁴⁹

Stoðnet eru gerð úr málmböndum úr ryðfríu stáli, kóbalti, krómi, tantalum og nitanóli (mynd 3). Notkun þeirra fór vaxandi upp úr 1995 eftir að rannsóknir sýndu að stoðnetin drógu úr endurþregslum.⁵⁰ Vandamálið var þó ekki úr sögunni og því var farið að húða stoðnetin með ónæmisbælandi lyfjum eins og sirolimus, paclitaxel, zotarolimus og everolimus. Þessi lyf minnka örverfsmýndun í stoðnetinu og fækka þannig endurþrengingum.⁵¹ Nú eru einnig í þróun lyfjahúðuð stoðnet úr lífrænum efnum sem leysast smám saman upp.⁵²

Kransæðavíkkun hjá sjúklingum með stöðuga kransæðasjúkdóm

Ef útlit og staðsetning þrenginga við kransæðamyndatöku leyfa, eru þregslin oft víkkuð í sömu þræðingu (*ad hoc*). Þetta á sérstaklega við þegar marktæk þregslu eru eingöngu í einni eða tveimur kransæðum. Ef um þriggja æða kransæðasjúkdóm er að ræða, eða kransæð er alveg lokuð, er hjáveituaðgerð oftast talinn fýsilegri kostur.⁶ Rannsókninni er þá hætt og frekari meðferðarmöguleikar ræddir á sameiginlegum fundi hjartateymis.

Æskilegt er að gefa 75 mg af aspiríni í minnst þrjá daga fyrir kransæðamyndatöku. Að öðrum kosti er gefinn 300 mg hleðsluskammtur daginn fyrir rannsóknina, eða sama dag og hún er gerð.^{6,53} Einn alvarlegasti fylgikvilli kransæðavíkkunar er segamyndun á víkkunarstað, ekki síst í stoðneti.⁵⁴ Því er mælt með frekari blóðflöguhamlandi meðferð ef gera á víkkun í sömu atrennu. Þá er hafin blóðþynning með heparíni í þræðingunni. Eftir kransæðavíkkun fá síðan allir sjúklingar blóðflöguhemjandi meðferð með tveimur lyfjum, oftast aspiríni ásamt klópidrogrelí, prasugrelí eða ticagrelor.⁶ Tímalengd blóðflöguhemjandi meðferðar ræðst af umfangi kransæðavíkkunar, tegund stoðnets og því hvort aðrir áhættuþættir, eins og sykursýki, eru til staðar. Við belgvíkkun án stoðnets, eða þegar notast er við hefðbundið málmsstoðnet, eru tvö blóðflöguhemjandi lyf gefin að lágmarki í fjórar vikur. Þegar notað er lyfjahúðað stoðnet er ráðlagt að beita slíkri meðferð að minnsta kosti í þrjá en oft upp í 12 mánuði. Mælt er með því að sjúklingar sem gangast undir kransæðavíkkun taki aspirín ævilangt, óháð því hvers konar stoðnet var notað.⁶ Þegar kransæðavíkkun er gerð í gegnum úlnliðsslagæð hjá sjúklingum með stöðuga hjartaöng geta þeir útskrifast samdægurs eða daginn eftir þræðingu.

Bráð kransæðavíkkun

Bráð kransæðavíkkun er kjörmeðferð við hjartadrepi sem veldur ST-hækkun á hjartarafriti (STEMI).^{6,55,56} Mikilvægt er að gera víkkunina sem fyrst eftir greiningu, helst innan 90 mínútna frá því brjóstverkur gerir fyrst vart við sig. Ef líkur eru á að sjúklingur

komist ekki í þræðingu innan 90 mínútna, er mælt með því að gefa segaleysandi meðferð tafarlaust. Síðan á jafnan að flytja sjúklinginn á sjúkrahús þar sem tækjabúnaður til hjartaþræðingar er til staðar.⁵⁶ Samkvæmt klínískum leiðbeiningum eiga þessir sjúklingar allir að fá blóðflöguhemjandi meðferð strax við greiningu.^{6,56,57} Er þá gefinn 300 mg hleðsluskammtur af aspiríni auk blóðflöguhemils eins og klópidogrels (600 mg) eða ticagrelors (180 mg). Ef líkur eru á að biðtími eftir hjartaþræðingu sé lengri en 30 mínútur er einnig hafin blóðþynning með heparíni í æð (60 einingar/kg). Þótt segaleysandi meðferð sé hafin er mælt með því að gefa áfram blóðflöguhemjandi lyf og blóðþynningu með heparíni fram að þræðingu.⁵⁶ Oftast eru aðeins víkkuð þau þrengsli sem talin eru orsaka bráðaástandið (*culprit lesion*) og aðrar þrengingar látnar bíða. Samkvæmt nýlegum rannsóknum getur þó komið til greina að víkka einnig önnur kransæðaprengsli í sömu lotu.⁵⁸ Auk meðferðar með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum er blóðþynningarmeðferð hafin á þræðingarborði, oftast með heparíni eða bivalirudini.⁵⁶ Sé mikið af segum í æðinni kemur til álitu að gefa kröftugri blóðflöguhemla í æð sem viðbótarmeðferð, til dæmis glycoprótein 2b/3a hemlana abciximab eða eptifibatide.⁵⁶ Langflestir sjúklingar sem fá stoðnet eftir brátt hjartadrep eru settir á tvö blóðflöguhemjandi lyf í 9-12 mánuði.⁵⁶

Kransæðavíkkun er stundum gerð hjá sjúklingum sem eru í losti eða hafa fengið hjartastopp vegna stórs hjartadreps. Í slíka sjúklinga er oft sett ósæðardæla (*intra aortic balloon pump*, IABP) fyrir eða eftir víkkunina. Það kemur ekki á óvart að 30 daga dánartíðni sjúklinga sem koma á sjúkrahús í losti er mun hærri (í kringum 50%) en dánartíðni sjúklinga sem eru í stöðugu ástandi þegar þeir gangast undir bráða kransæðavíkkun (dánartíðni <1%).⁵⁹

Hálfbráð kransæðavíkkun

Við hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng (hækkarir á troponin T ekki til staðar) er kransæðamyndataka jafnan gerð innan 72 klukkustunda frá komu á sjúkrahús, en þó fyrr ef einkenni eru óstöðug.⁶⁰ Slíkir sjúklingar hafa í flestum tilvikum þegar fengið bráðameðferð með aspiríni og fleiri blóðflöguhemlum, auk fondaparinax eða létt-heparíns. Ef svo er ekki er heparín-meðferð hafin á þræðingarborði.⁶⁰ Leiði kransæðamyndataka í ljós þrengsli sem hægt er að víkka, eru þrengsli sem talin eru valda blóðþurrðinni víkkuð. Síðan er metið hvort einnig eigi að víkka önnur þrengsli í sömu atrennu. Í flestum tilvikum er komið fyrir stoðneti, oftast lyfjahúðuðu, sem kallar á meðferð með tveimur blóðflöguhemjandi lyfjum næstu 9-12 mánuði. Meðferð með aspiríni er síðan haldið áfram ævilangt.⁶⁰

Víkkun á græðlingum eftir kransæðahjáveitu

Bláæðagræðlingar sem notaðir eru við hjáveituaðgerð hrörna og kalka með tímanum og geta þrengst. Sama á við um slagæðagræðlinga þótt endurþrengingar í þeim séu sjaldgæfari.^{61,62} Í dag eru endurhjáveituaðgerðir innan við 2% hjáveituaðgerða, en fyrir rúmum áratug var næstum því tíunda hver kransæðahjáveituaðgerð enduraðgerð. Meginástæðan er sú að hægt er að víkka flesta þrengda græðlinga, og á seinni árum hafa um 10% allra víkkana á Landspítala verið gerðar á bláæðagræðlingum.^{49,63}

Tafla II. Fylgikvillar eftir kransæðavíkkunaraðgerð.

Fylgikvillar á stungustað
Væg yfirborðsblæðing
Alvarleg blæðing frá slagæð
Blæðing í aftanskinnurými (<i>retroperitoneal</i>)
Æðaspasmi
Gervigúlsmýndun
Sýking á stungustað
Lost – dauði
Fylgikvillar tengdir kransæð
Spasmi
Segamyndun, útlægt segarek
Flysjun – lokun á æð
Lokun á hliðargrein
Tekst ekki að staðsetja stoðnet – los á stoðneti
Æðarof – gollurshúsblæðing - hjartaþröng (<i>cardiac tamponade</i>)
Hjartadrep
Sýking í stoðneti (sjaldgæft)
Hjartsláttaróregla
Slegilsaukaslög
Ofansleglaaukaslög
Gáttatif / flökt
Sleglatif / flökt
Hægataktur - vasovagal viðbrögð
Hjartastopp
Brjóstverkir (blóðþurrð, gollurshúserting – aðrar orsakir)
Lyfja- eða skuggaefnisofnæmi
Skert nýrnastarfsemi – nýrnabilun
Heilaáfall
Endurþrengsli á víkkunarstað (<3ja mánaða)

Fylgikvillar við kransæðavíkkun

Í langflestum tilvikum fer kransæðavíkkun fram án alvarlegra fylgikvilla. Fylgikvillar eru þó vel þekktir (tafla II).⁶⁴ Blæðing frá stungustað er langalgengust^{65,66} en þær stöðvast yfirleitt með þrýstingi yfir stungustað. Gerviaðagull (*pseudoaneurysma*) getur myndast frá náraslagæð og má oftast loka honum með því að sprauta í hann thrombín,⁶⁴ annars er gerð skurðaðgerð.^{65,66} Þegar stýrivír eða æðaleggur rýfur gat á slagæð í nára eða grindarholi getur blætt inn í aftanskinnurými (*retroperitoneum*) eða út í kviðarhol. Slíkar blæðingar eru sem betur fer sjaldgæfar (<0,5%) en geta valdið blæðingarlosti og dregið sjúklinga til dauða.^{65,66} Með vaxandi notkun únlíðsslagæðar hefur alvarlegum blæðingum frá stungustað fækkað verulega, en yfir 80% kransæðapráðinga hér á landi eru nú gerðar með þeirri aðferð.⁴⁹ Sýkingar á stungustað, einkum í nára, eru þekktar en tiltölulega fátíðar.^{65,66}

Stýrivír, æða- og belgleggir geta skemmt innlag kransæða og valdið spasma. Einnig getur orðið flysjun í æðinni sem veldur bráðri lokun, hjartadrepi og í versta falli dauða.⁶⁴ Fyrir tíma stoðneta þurfti yfirleitt að bregðast við slíkum vanda með bráðri hjáveituaðgerð. Með tilkomu stoðneta er oftast hægt að gera við kransæðaflysjunina og hefur hætta af þessum fylgikvilla því minnkað verulega.

Ef rof verður á kransæð sem verið er að víkka, til dæmis vegna þess að stýrivír stingst út úr æðinni, getur blætt inn í gollurshúsið og hjartaþröng (*pericardial tamponade*) hlotist af.^{65,66} Áður voru þessir sjúklingar teknir beint í skurðaðgerð en slíkum aðgerðum hefur fækkað mjög. Í staðinn er rofið í kransæðinni þétt að innanverðu með stoðneti og blóð í gollurshúsi tæmt með kera.^{65,66}

Hjartsláttaróregla er algengur fylgikvilli kransæðavíkkunar, einkum hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Spasmi í kransæð sem verið er að víkka getur einnig valdið blóðþurrð og alvarlegri hjartsláttaróreglu.⁶⁴ Ekki er óalgengt að sjúklingar fái brjóstverki eftir kransæðavíkkun. Orsakirnar geta verið blóðþurrð vegna segamyndunar á víkkunarstað, lokunar á hliðargrein, æðarofs, eða spasma í æðinni.^{65,66}

Skuggaefni gefið við kransæðamyndatöku getur valdið of-næmisviðbrögðum og truflað nýrnastarfsemi. Sérstaklega þarf að gæta þess að sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sykursýki sé ekki gefið of mikið skuggaefni, en tímabundin væg skerðing á nýrnastarfsemi sést þó oft.^{65,66}

Heilaáfall getur orðið í tengslum við hjartaþræðingar þótt sjaldgæft sé. Æðakölkunarhröngl getur losnað frá ósæðarboga þegar æðaleggir fara þar um og loft eða segar í æðaleggjum geta einnig verið orsakavaldar. Sýkingar í stoðnetum eru afar sjaldgæfar.^{65,66}

Árangur eftir kransæðavíkkun

Hér á landi er dánartíðni innan 30 daga eftir kransæðavíkkun, bæði bráða- og valaðgerðir, 0,4% sem þykir mjög góður árangur.^{65,67} Í rúmlega 90% tilfella tekst að víkka þrengslin með belg og fóðra þau með stoðneti.^{47,65} Í íslenskrri rannsókn reyndust sjálfstæðir forspárþættir sjúkrahússdauda eftir kransæðavíkkun vera hár aldur, sykursýki, fyrri saga um hjartaáfall, dreifður kransæðasjúkdómur og bráð kransæðavíkkun hjá sjúklingum með kransæðastíflu.^{47,65,67}

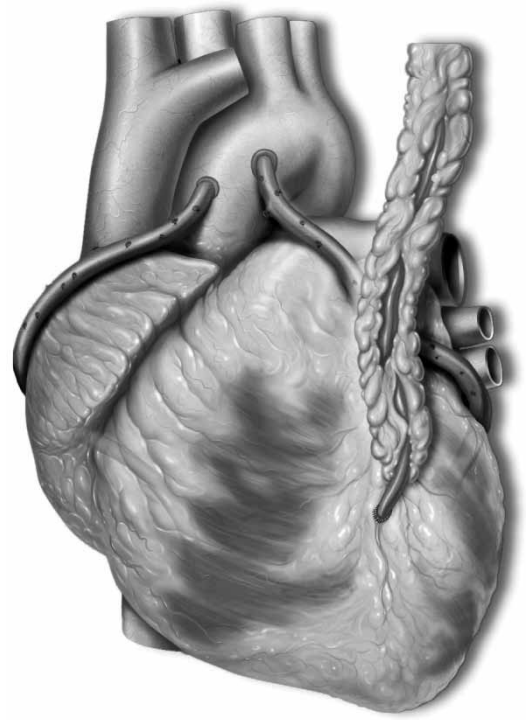
Endurþrengsli eru helsta vandamálið eftir kransæðavíkkun og gera oftast vart við sig innan þriggja mánaða, en stundum síðar. Líkur á endurþrengslum og endurteknu hjartadrepi eru meiri hjá sykursjúkum. Því er hjáveituaðgerð kjörmeðferð hjá sykursjúkum með útbreiddan kransæðasjúkdóm.⁶⁸ Líkur á endurþrengslum 6 mánuðum eftir belgvíkkun voru lengst af um 30-50%. Með tilkomu hefðbundinna stoðneta lækkaði tíðnin í 15% og með notkun lyfjahúðaðra stoðneta er hún komin undir 10%.^{51,69} Nýlega kom á markað ný gerð stoðneta úr lífrænum efnum sem leysast upp á nokkrum vikum en óvíst er um endingu þeirra.⁷⁰

Kransæðahjáveituaðgerð

Fyrsta kransæðahjáveituaðgerðin var framkvæmd í Bandaríkjunum fyrir meira en fjórum áratugum. Íslenskir sjúklingar fóru utan í hjáveituaðgerðir, aðallega til Bretlands, en fyrsta aðgerðin hér á landi var gerð á Landspítalanum í júní 1986. Síðan hafa tæplega 6000 opnar hjartaskurðaðgerðir verið framkvæmdar á Landspítala og eru kransæðahjáveituaðgerðir um tveir þriðju hlutar aðgerðanna.⁶³

Ábendingar og árangur

Helsta ábending kransæðahjáveituaðgerðar er kransæðasjúkdómur sem tekur til allra þriggja meginkransæða, sérstaklega ef



Mynd 4. Teikning af kransæðahjáveituaðgerð. Vinstri innri brjóstholsslagæð hefur verið tengd við vinstri kransæð (LAD) og tveir bláæðagræðingar frá ósæð við aðrar kransæðagreinar. Mynd: Hannes Sigurjónsson.

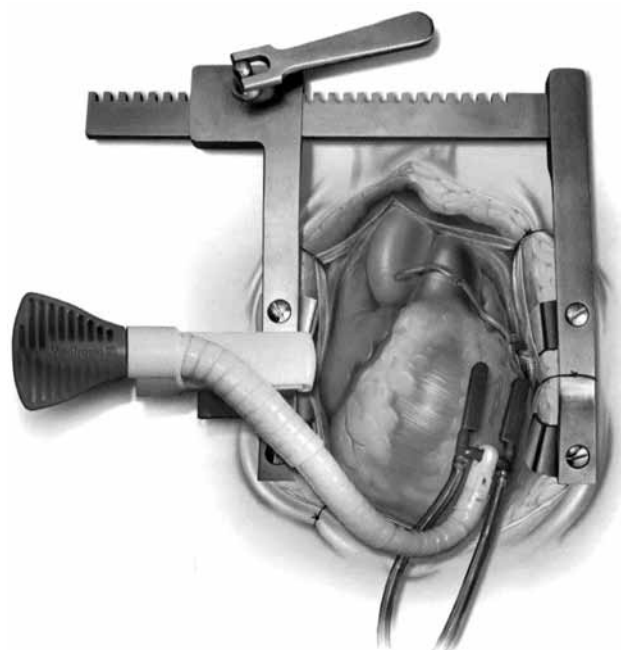
um er að ræða vinstri höfuðstofnsþrengsli eða þrengsli ofarlega í framvegsgrein hjarta (*left anterior descending*, LAD). Ávinningur af skurðaðgerð í samanburði við önnur meðferðarúrræði hefur reynst mestur hjá sjúklingum með útbreiddan kransæðasjúkdóm sem jafnframt hafa sykursýki og/eða skertan vinstri slegil.⁷¹ Yfirleitt slær kransæðahjáveituaðgerð mjög vel á einkenni og um 90% sjúklinganna verða brjóstverkjalausir. Fjöldi rannsókna, sumar allt að 30 ára gamlar, sem hafa borið saman hjáveitu og lyfjameðferð, hafa staðfest góðar langtímahörfur eftir aðgerð.⁷² Nýrri rannsóknir hafa síðan borið saman árangur af kransæðavíkkun og hjáveituaðgerð hjá sjúklingum með útbreiddan kransæðasjúkdóm. Fimm ára lifun hefur í flestum rannsóknaðum verið áþekkt en þörf fyrir enduraðgerðir er hærrí í víkkunarhópum, aðallega vegna endurþrengsla á víkkunarstað. Með vaxandi notkun lyfjahúðaðra stoðneta hefur dregið verulega úr endurþrengslum,^{73,74} enda þótt þau séu enn vandamál, sérstaklega hjá sykursýkisjúklingum.⁶⁸ Í SYNTAX-rannsókninni var borinn saman árangur kransæðahjáveitu og kransæðavíkkana með lyfjahúðuðum stoðnetum hjá sjúklingum með þriggja æða sjúkdóm, þrengsli í höfuðstofni, eða hvort tveggja.⁷⁵ Notað var sérstakt stigakerfi, SYNTAX-skor, byggt á niðurstöðum kransæðamyndatöku. Því útbreiddari og flóknari kransæðasjúkdómur, þeim mun hærra skor. Eftir 12 mánuði var dánartíðni svipuð í hópunum (3,5% í hjáveituhópi en 4,4% í víkkunarhópnum) en einnig samanlögð tíðni dauðsfalla, heilablóðfalla og kransæðastíflu. Vegna endurþrengsla voru enduraðgerðir algengari í víkkunarhópnum (13,5% á móti 5,9%, $p=0,001$), sem einnig skýrði hærrí tíðni stærri áfalla í víkkunarhópnum (17,8% á móti 12,4%, $p=0,002$). Mestur munur sást á aðfrifum sjúklinga sem höfðu hátt SYNTAX-skor, það er flókninn kransæðasjúkdóm.⁷⁵



Mynd 5a. Kransæðahjáveituaðgerð á Landspítala. Í forgrunni sést hjarta- og lungnavél. Mynd: Ragnar Th. Sigurðsson.

Byggt á niðurstöðum SYNTAX-rannsóknarinnar er talið að fyrir tvo af hverjum þremur sjúklingum með dreifðan kransæðasjúkdóm séu langtímahorfur betri eftir hjáveituaðgerð.^{75,76} Þetta á sérstaklega við um sjúklinga með hátt SYNTAX-skor (≥ 33) og þriggja eða sjúkdóm, eða sjúkdóm í vinstri höfuðstofni. Einnig er mælt með hjáveituaðgerð hjá sjúklingum með þriggja eða sjúkdóm og SYNTAX-skor á bilinu 23 til 32.^{75,76}

Nýlega birtust niðurstöður úr FREEDOM-rannsókninni. Þar var borinn saman árangur hjáveituaðgerða og kransæðavíkkunar með lyfjastoðneti hjá sjúklingum með sykursýki og dreifðan kransæðasjúkdóm.⁷⁷ Niðurstöður voru mjög áþekkar SYNTAX-rannsókninni.^{75,76} Þannig reyndist samanlögð tíðni dauðsfalla, heilablóðfalla og kransæðastíflu eftir 5 ár töluvert lægri hjá sjúklingum sem gengust undir hjáveituaðgerð (18,7% á móti 26,6%, $p=0,005$).⁷⁷ Tíðni dauðsfalla og tíðni enduraðgerða var einnig marktækt lægri í hjáveituhópnum. Hins vegar var tíðni heilablóðfalla 5 árum eftir aðgerð hærrí í hjáveituhópnum (5,2% á móti 2,4%; $p=0,03$). Hjá sykursjúkum virtist SYNTAX-skor ekki skipta jafn miklu máli, þar sem betri árangur náðist í hjáveituhópnum óháð SYNTAX-skori. Kransæðahjáveita virðist því kjörmedferð hjá sykursjúkum með fjölæða kransæðasjúkdóm.⁷⁷



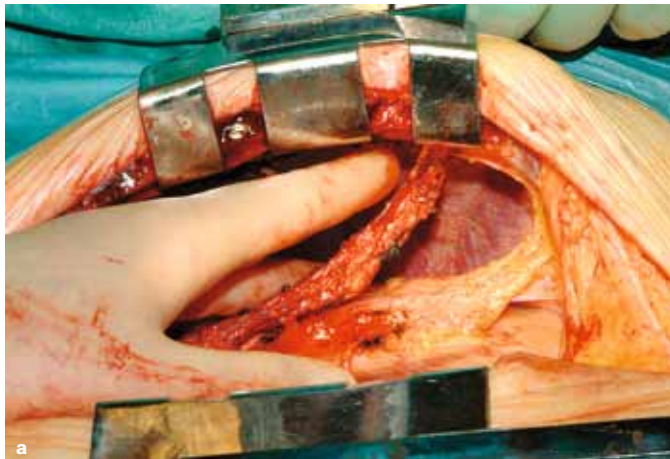
Mynd 5b. Tækjabúnaður fyrir kransæðahjáveituaðgerð á sláandi hjarta. Myndin er birt með leyfi Medtronic Inc.

Aðgerðartækni og tegundir kransæðahjáveitu

Við kransæðahjáveitu er bringubein opnað endilangt og þannig komist að hjartanu. Síðan er innri vinstri brjóstholsslagæð (*left internal mammary artery – LIMA*) tengd á vinstri framveggsgrein hjartans (*left anterior descending artery – LAD*) (mynd 6a) og bláæð úr fæti tengd frá ósæð til annarra kransæðagreina sem þurfa hjáveitu (mynd 4 og 6b). Þannig er súrefnisríku blóði veitt til hjartans framhjá kransæðaprengslunum.^{78,79} Af græðlingum sem notaðir eru við þessar aðgerðir endist innri brjóstholsslagæðin best, en rúmlega 95% þeirra eru opnar eftir 10 ár.^{80,81} Því er yfirleitt reynt að nota hana við kransæðahjáveitu ef unnt er. Til samanburðar er áætlað að um 60-70% bláæðagræðlinga séu opnir eftir 10 ár.^{80,81} Einnig er hægt að nota aðra græðlinga, eins og bláæð aftan á kálfa (*lesser saphenous vein*), en betri kostir eru hægri brjóstholsslagæð (RIMA) eða slagæð úr framhandlegg (*radial artery*).⁸²

Kransæðahjáveitu er bæði hægt að framkvæma með aðstoð hjarta- og lungnavélar (HLV) eða á sláandi hjarta (*off pump coronary artery bypass surgery – OPCAB*). Flestar aðgerðirnar eru gerðar með aðstoð HLV sem mettar blóð sjúklingsins utan líkamans og heldur uppi blóðrás og blóðþrýstingi (mynd 5a). Hjartað er síðan stöðvað með kaldri kalíumríkri lausn (*cardioplegia*) og æðatengingar saumaðar með fíngerðum þræði. Þegar aðgerðin er gerð á sláandi hjarta sér hjartað sjálft um að halda uppi blóðrás til líkamans. Reynt er að minnka hreyfingar hjartans staðbundið með sérhönnuðum göfflum og auðvelda þannig gerð æðatenginga (mynd 5b).⁸³

Fjölmargar rannsóknir hafa borið saman árangur þessara aðgerðategunda og eru niðurstöður þeirra nokkuð misvísandi. Fyrstu rannsóknirnar bentu til þess að tíðni ýmissa fylgikvilla væri lægri eftir aðgerðir á sláandi hjarta. Þetta átti ekki síst við um alvarlega fylgikvilla sem taldir voru tengjast notkun HLV,



Myndir 6a-c. Vinstri innri brjóstholslagæð losuð frá brjóstvegg (a), bláæð tekin úr ganglim (b) og djúp sýking í bringubeinsskurði eftir kransæðahjáveituaðgerð (c).
Myndir: Tómas Guðbjartsson.

eins og blæðingavandamál og blóðþurrð í heila. Fjöldi sjúklinga í þessum rannsóknum var hins vegar takmarkaður og þær flestar óslembaðar.⁸⁴ Síðan hefur fjöldi slembirannsókna sýnt að skammtímaárangur eftir aðgerð á sláandi hjarta er sambærilegur og við hefðbundna aðgerð,⁸⁵⁻⁸⁷ og jafnvel lakari þegar til lengri tíma er litið.⁸⁸ Í vissum hópum sjúklinga hentar aðgerðin þó vel, til dæmis hjá öldruðum einstaklingum með skerta nýrnastarsemi eða þegar miklar kalkanir eru í rishluta ósæðar.^{89,90}

Fylgikvillar

Margs konar fylgikvillar geta komið upp eftir kransæðahjáveituaðgerð og er tíðnin hæst hjá eldri sjúklingum með alvarlegan hjartasjúkdóm.⁹¹ Fylgikvillar eru í aðalatriðum tvenns konar; snemmkomnir og langtíma og eru þeir helstu sýndir í töflu II.⁶³

Snemmkomnir fylgikvillar eru þeir sem greinast innan 30 daga frá aðgerð og skiptast í alvarlega og minniháttar fylgikvilla (tafla III). Minniháttar fylgikvillar eru algengari en sjaldnast lífshættulegir. Samkvæmt íslenskum rannsóknum eru nýtilkomið gáttatíf/flökt, sýkingar, uppsöfnun á fleiðruvökva og vægur nýrnaskaði algengastir.^{63,92} Tíðni nýtilkomins gáttatífs er yfirleitt á bilinu 25-40%.⁹³ Orsök þess er ekki þekkt, en bólgja í gollurshúsi, offram-



leiðsla á katekólámínum og truflun í dulaugakerfinu eru talin koma við sögu.⁹³ Tíðnin eykst einnig með aldri.^{94,95} Nýtilkomið gáttatíf greinist oftast á 2.-5. degi eftir aðgerð, lengir oft dvöl á sjúkrahúsi^{92,96} og getur aukið hættu á blóðsegareki og heilablóðfalli.⁹³ Því er sem fyrst reynt að koma sjúklingnum í sínustakt, annaðhvort með lyfjum eins og amíódaroni og β -blokkum, eða með rafvendingu. Slík fyrirbyggjandi meðferð hefur verið töluvert rannsökuð og árangur reynst misjafn. β -blokkar eru nær alltaf gefnir á fyrstu dögum eftir kransæðahjáveituaðgerð og hafa talsverð áhrif á tíðni gáttatífs. Önnur lyf, svo sem amíódarone og digoxin, hafa tiltölulega lítil fyrirbyggjandi áhrif og sama á við um bólgueyðandi stera.⁹⁷

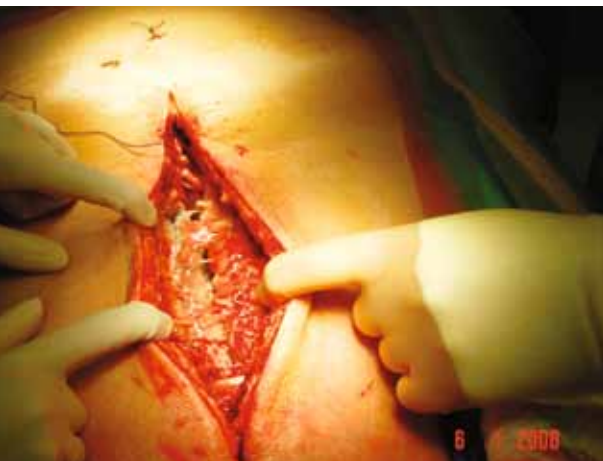
Uppsöfnun á fleiðruvökva eftir aðgerð er algengt vandamál, sérstaklega í vinstri fleiðru ef LIMA-græðingur er notaður (mynd 6a).^{63,98} Einkenni eru oftast væg, aðallega mæði. Hjá 10% sjúklinga er vökvinn það mikill að þvaggræsilyf duga ekki til. Er þá gerð aftöppun á fleiðruholinu eða komið fyrir brjóstholskera.⁹⁸

Sýkingar eru algengt vandamál eftir kransæðahjáveituaðgerð, einkum þvagfærasýkingar og lungnabólgur. Því er reynt að fjarlægja þvag- og æðaleggi eins fljótt og unnt er eftir aðgerðina og stytta meðferð í öndunarvél. Skurðsýkingar eru flestar grunnar og svara oftast meðferð með sýklalyfjum eða opnun á yfirborði sýkta hluta sársins. Yfirborðssýkingar greinast í 5-6% tilfella í bringubeinsskurði en eru helmingi algengari á fæti eftir bláæðatöku (10-15% tilfella) (mynd 6b). Hjá sjúklingum með skert blóðflæði í fótum, sykursýki og offituvandamál, er tíðnin hærri.⁹⁹ Sé bláæð tekin út með skurðsjá (*endoscopic vein harvesting*) er tíðni sýkinga lægri.¹⁰⁰ Einnota verkfæri sem notuð eru við aðgerðina kosta hins vegar mikið og þessi tækni hefur ekki verið notuð hér á landi. Alvarlegustu skurðsýkingar eftir kransæðahjáveituaðgerðir eru djúpar sýkingar í bringubeini (mynd 6c) en þeim fylgir oftast miðmætisbólga (*poststernotomy mediastinitis*) sem er lífshættulegt ástand. Tíðni djúpra bringubeinssýkinga er lág hér á landi, eða 2,5%,¹⁰¹ en sjúklingar með sykursýki eða lungnateppu og ofþyngdarsjúklingar eru í aukinni hættu.¹⁰² Meðferð er oft flókin og kostnaðarsöm en með tilkomu sárasogsmeðferðar (*negative pressure wound therapy*, NPWT) hefur árangur batnað verulega og langflestir sjúklingar lifa af sýkinguna.^{103,104}

Hjartadrep í tengslum við aðgerð (*perioperative myocardial infarction*) getur valdið hjartabilun og kallað á æðahvetjandi lyfjameðferð eða jafnvel ósæðardælu.¹⁰⁵ Oftast er þó um lítið hjarta-

Tafla III. Helstu snemmkomnu fylgikvillar kransæðahjáveituaðgerða samkvæmt íslenskrri rannsókn á 720 sjúklingum sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð 2002-2006. Taflan er fengin úr heimild 63 og birt með leyfi Lækna blaðsins.

	n = 720
Alvarlegir fylgikvillar	118 (16)
Heilablóðfall	16 (2)
Miðmætissýking/bringubeinssýking	6 (1)
Nýrnaskaði þar sem þörf var á skilun	12 (2)
Hjartadrep í eða eftir aðgerð	95 (13)
Fjöllífærabíun	23 (3)
Bringubeinslos	19 (3)
Minniháttar fylgikvillar	391 (54)
Gáttatíf/gáttaflökt	294 (41)
Húðsýking (fótur/bringubein)	65 (9)
Lungnabólga	45 (6)
Þvagfærasýking	27 (4)



drep að ræða sem ekki hefur mikil áhrif á dæluvirkni hjartans. Orsakir hjartadreps geta verið af tæknilegum orsökum, til dæmis ef græðlingur lokast eða ef hjartað er ekki stöðvað nægilega vel í aðgerðinni. Eldri sjúklingar eru í aukinni hættu á hjartadrepi og þeir sem gangast undir langar aðgerðir, sérstaklega ef hjartað er stöðvað lengi.^{105,106}

Nýrnaskaði (*acute renal injury*) eftir aðgerð er alvarlegur fylgikvilli og getur dregið sjúklinga til dauða.^{107,108} Í dag er RIFLE-flokkun oftast notuð til að meta nýrnaskaða eftir aðgerð. Sjúklingar eru flokkaðir í áhættu-, (R=risk), skaða- (I=injury) eða bilunarflokk (F=failure) eftir því hversu alvarleg nýrnabilunin er.¹⁰⁹ Rannsóknir sýna að líkurnar á að fá bráðan nýrnaskaða samkvæmt RIFLE-skilmerkjunum eftir opna hjartaaðgerð er á bilinu 15-45%.¹¹⁰ Konur, sykursjúkir og sjúklingar með hjartabilun, sérstaklega þeir sem hafa þekktu nýrnabilun fyrir aðgerð, eru í aukinni áhættu.¹⁰⁷

Tíðni heilaáfalla (*peroperative stroke*) eftir hjartaaðgerðir er í kringum 1-5%.^{111,112} og er mjög alvarlegur fylgikvilli þar sem 30 daga dánartíðni nálgast 15%.¹¹³ Auk þess eru lífsgæði sjúklinga sem lifa áfallið oft verulega skert.¹¹² Aldraðir, konur, sykursjúkir

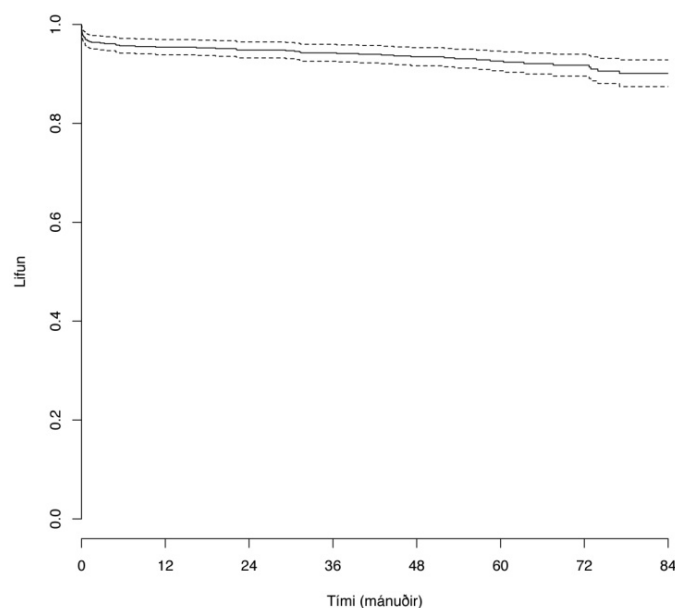
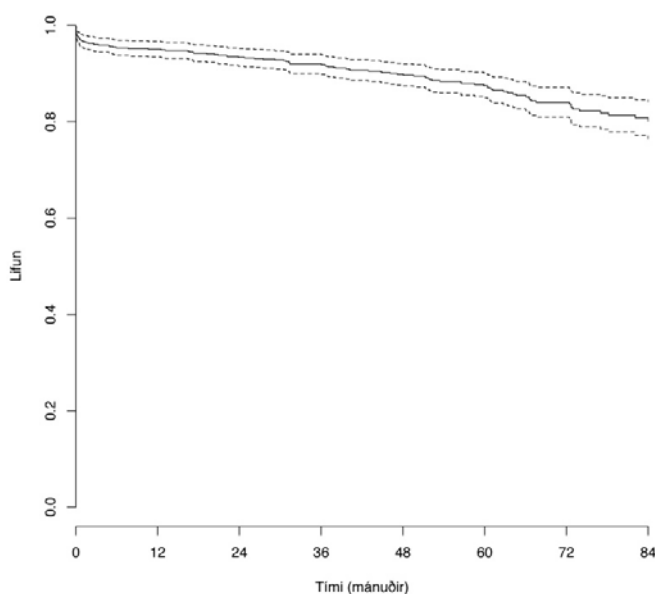
og sjúklingar með nýtilkomið gáttatif eru í aukinni hættu að fá heilaáfall eftir aðgerð, en einnig sjúklingar með fyrri sögu um slíkt áfall.¹¹¹⁻¹¹⁴

Blóðtap er óhjákvæmilegt eftir hjartaaðgerð, enda er stór hluti sjúklinga á blóðflöguhemjandi lyfjum fyrir aðgerð. Auk þess er heparín notað sem blóðþynnning í aðgerðinni. Í flestum tilvikum stöðvast blæðing af sjálfu sér, en stundum þarf að gefa blóðhluta og blóðstorkuhvetjandi lyf til að örva blóðstorku. Við miklar blæðingar eru sjúklingar teknir í enduraðgerð, oftast á fyrstu klukkustundum eftir aðgerð, og er þess þörf í 3-8% tilfella.^{63,115} Í íslenskri rannsókn var dánartíðni fimmfalt hærrí hjá sjúklingum sem gengust undir enduraðgerð vegna blæðingar, en þar voru bæði teknar með kransæða- og lokuaðgerðir.¹¹⁵ Í erlendum rannsóknum hafa helstu áhættuþættir mikilla blæðinga reynst vera bráðaaðgerðir, nýrnabilun og notkun kröftugra blóðflöguhemjandi lyfja eins og klópidógrels.¹¹⁶

Langtímafylgikvillar eru mun sjaldgæfari eftir hjáveituaðgerð en hinir snemmkomnu. Algengastir eru verkir frá bringubeini en einnig langvinnar sýkingar með fistilmyndun í beininu.^{117,118} Lokun eða þrengsli í græðlingum er algengastur langtímafylgikvilla. Hjá 10-12% sjúklinga þarf að grípa til kransæðaþræðingar innan 10 ára frá aðgerð en í einstaka tilfellum (<2%) þarf að grípa til endurhjáveituaðgerðar.¹¹⁹ Áhættuþættir enduraðgerðar eru hinir sömu og áhættuþættir kransæðasjúkdóms. Því eru lyfjameðferð og lífsstílsbreytingar mikilvægir þættir í eftirmeðferð eftir hjáveituaðgerð. Notkun slagæðagræðinga minnkar líkur á enduraðgerð. Endurtekin hjáveituaðgerð er mun hættulegri en fyrsta aðgerð og dánarhlutfall að minnsta kosti tvöfalt hærra.^{120,121}

Dánartíðni innan 30 daga

Hlutfall sjúklinga sem látast innan 30 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð er oftast á bilinu 2-4%.¹²¹⁻¹²⁴ Eldri sjúklingar, sérstaklega þeir sem hafa aðra samhliða sjúkdóma, eru í mestri hættu á að látast innan



Mynd 7. Heildarlifun (a) og sjúkdómasértæk lifun með tilliti til kransæðasjúkdóms (b) sjúklinga sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð á Íslandi 2002-2006 (Kaplan-Meier).¹²⁵ Brotnar línur sýna 95% öryggismörk.

30 daga.^{121,122} Mest er þó áhættan hjá sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm og þeim sem koma til aðgerðar í losti vegna bráðs hjartadreps.^{121,125}

Lifun og forspárþættir

Rannsóknir á árangri kransæðahjáveituaðgerða hafa flestar beinst að 30 daga dánartíðni (skurðdaða) fremur en langtímalifun. Þó eru nokkrar rannsóknir sem sérstaklega hafa beinst að afdrifum þessara sjúklinga til lengri tíma.¹²⁶ Í bandarískri rannsókn reyndist heildarlifun 5 árum eftir kransæðahjáveitu 86%,¹²⁷ sem er heldur lakari árangur en í íslenski rannsókn þar sem 5 ára heildarlifun var 90% (mynd 7).¹²⁸ Sterkustu forspárþættir dauða innan 30 daga frá aðgerð eru skert útfallsbrot, langur aðgerðartími, bráðaaðgerð, langur legutími á gjörgæslu, óstöðug hjartaöng, sykursýki og háþrýstingur.¹²⁹ Í íslenski rannsókn sem tók til sjúklinga eldri en 75 ára voru mikilvægustu forspárþættir dauða innan 30 daga insúlínháð sykursýki og alvarleg nýrnabilun.¹³⁰ Í sömu rannsókn reyndist lifun einu ári frá aðgerð vera 92%.

Lokaorð

Árangur meðferðar við kransæðasjúkdómi hefur stórbatnað á síðustu áratugum. Þessa þróun má rekja til ýmissa framfara, ekki síst notkun statína, öflugri blóðflöguhemjandi lyfja og framfara í kransæðavíkkunum, sérstaklega notkun nýrri stoðneta. Auk þess hefur árangur hjáveituaðgerða batnað og eftirmeðferð er markvissari. Nýjungar í meðferð hafa einnig fækkað fylgikvillum og auknið lífsgæði sjúklinga, ekki síst í hópi aldraðra. Forvarnir og bætt lýðheilsa eiga þó stærstan þátt í lækandi dánartíðni kransæðasjúkdóms. Samvinna ýmissa sérgreina er lykilatriði að bættum árangri, ekki síst náíð samstarf hjartalækna, hjartaskurðlækna og svæfinga- og gjörgæslulækna. Ekki má heldur gleyma hlutverki heilsugæslulækna og fjölmargra annarra heilbrigðisstétta í forvarnastarfi og eftirmeðferð, en öflugar forvarnir eru lykilatriði í að koma frekari böndum á þetta umfangsmikla heilsufarsvandamáli.

Valdar heimildir

- www.hagstofa.is/Pages/95?NewsID=5028 - desember 2014.
- Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 476-90.
- Blaða MJ, Martin SS. How do statins work?: changing paradigms with implications for statin allocation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2392-4.
- 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.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-197.
- Henderson RA, O'Flynn N, Guideline Development Group: Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500-7.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group JAMA* 2000; 283: 1295-302.
- Bangalore S, Steg PG, Bhatt DL. beta-Blocker use for patients with or at risk for coronary artery disease—reply. *JAMA* 2013; 309: 439-40.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004-13.

Heimildalistinn er birtur í heild sinni á heimasíðu blaðsins

- Oddsson SJ, Sigurdsson MI, Helgadóttir S, Sigurjonsson H, Viktorsson S, Arnorsson T, et al. Lower mortality following coronary arterial revascularization in patients taking statins. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46: 353-8.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S1-45.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367: 1792-802.
- Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014; 370: 275-8.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, 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). *Int J Behav Med* 2012; 19: 403-88.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A: Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 348-58.
- Roberts R, Stewart AF: 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease. *Clin Chem* 2012; 58: 104-12.
- Danielsen R, Eijólfsson K, Sigurdsson AF, Jonmundsson EH. Árangur kransæðavíkkunaraðgerða á Íslandi 1987-1998. *Læknablaðið* 2000; 86: 241-249.
- ucr.uu.se/swedeheart/ - júní 2014.
- Ciabattini G, Ujang S, Sritara P, Andreotti F, Davies G, Simonetti BM, et al. Aspirin, but not heparin, suppresses the transient increase in thromboxane biosynthesis associated with cardiac catheterization or coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1377-81.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
- Danielsen R. Kransæðavíkkun eða segalaysandi meðferð við bráðri kransæðastíflu. *Læknablaðið* 2000; 86: 237-8.
- 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.
- Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1115-23.
- 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.
- Sigurjonsson H, Helgadóttir S, Oddsson SJ, Sigurdsson MI, Geirsson A, Arnorsson T, et al. Árangur kransæðahjáveituaðgerða á Íslandi 2002-2006. *Læknablaðið* 2012; 98: 451-6.
- Danielsen R, Eijólfsson K. Samanburður á árangri og fylgikvillum kransæðavíkkana hjá konum og körlum. *Læknablaðið* 2003; 89: 759-64.
- Danielsen R, Eijólfsson K. Frumárangur kransæðavíkkana hjá sjúklingum með sykursýki á Íslandi. *Læknablaðið* 2004; 90: 227-32.
- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533-8.
- Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Ruppel HJ, Heublein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for stenosis after initial balloon angioplasty. *Restenosis Stent Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 1672-8.
- Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Bert S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1067-75.
- Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *European Coronary Surgery Study Group. Lancet* 1982; 2: 1173-80.
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1093-101.

75. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
76. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.
77. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
80. Buxton B, Tatoulis J, Fuller J. Arterial conduits update. *Heart Lung Circ* 2005; 14 Suppl 2: S14-7.
85. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-8.
86. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T, et al. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; 112 (9 Suppl): I338-43.
88. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827-37.
92. Helgadóttir S, Sigurdsson MI, Ingvarsdóttir IL, Arnar DO, Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 87.
93. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 793-801.
95. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery: Current Trends and Impact on Hospital Resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
100. Bisleri G, Moggi A, Muneretto C. Endoscopic vessel harvesting: good or bad? *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 666-70.
101. Paul M, Raz A, Leibovici L, Madar H, Holinger R, Rubinovitch B. Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: validation of existing risk scores. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 397-403.
103. Steingrímsson S, Gottfredsson M, Gudmundsdóttir I, Sjögren J, Gudbjartsson T. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re-infections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 406-10.
104. Gudmundsdóttir I, Steingrímsson S, Valsdóttir E, Gudbjartsson T. Sárasogsmæðferð – yfirlitsgrein. *Lækna- blaðið* 2014; 100: 219-24.
105. Force T, Hibberd P, Weeks G, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow D, et al. Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 1990; 82: 903-12.
106. Ramsay J, Sherman S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 300-6.
107. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
115. Smarason NV, Sigurjonsson H, Hreinsson K, Arnorsson T, Gudbjartsson T. Enduraðgerðir vegna bláðinga eftir opnar hjartaskurðaðgerðir. *Lækna- blaðið* 2009; 95: 567-73.
116. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, Peterson ED, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 583-90.
117. Steingrímsson S, Gustafsson R, Gudbjartsson T, Mokhtari A, Ingemansson R, Sjögren J. Sternotaneous fistulas after cardiac surgery: incidence and late outcome during a ten-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1910-5.
118. Steingrímsson S, Sjögren J, Gudbjartsson T. Incidence of sternotaneous fistulas following open heart surgery in a nationwide cohort. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 623-5.
124. Yan TD, Padang R, Poh C, Cao C, Wilson MK, Bannon PG, Valley MP. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1134-44.
126. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-8.
129. Sadeghi N, Sadeghi S, Mood ZA, Karimi A. Determinants of operative mortality following primary coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 187-92.
130. Sigurdsson MI, Helgadóttir S, Ingvarsdóttir IL, Viktorsson SA, Hreinsson K, Arnorsson T, Gudbjartsson T. Árangur kransæðhjáveituaðgerða og ósæðarloku- skipta hjá öldruðum. *Lækna- blaðið* 2012; 98: 11-6.

ENGLISH SUMMARY

Review on coronary artery disease – Part II: Medical treatment, percutaneous interventions and myocardial revascularization

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

This article is the second of two review articles on coronary artery disease. The focus is on treatment with coverage of medical treatment, intravascular interventions and surgical therapy. The review is aimed at

a wide readership of physicians and other health care providers but also at students of various health sciences. Current literature is 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, treatment, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft, review.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is