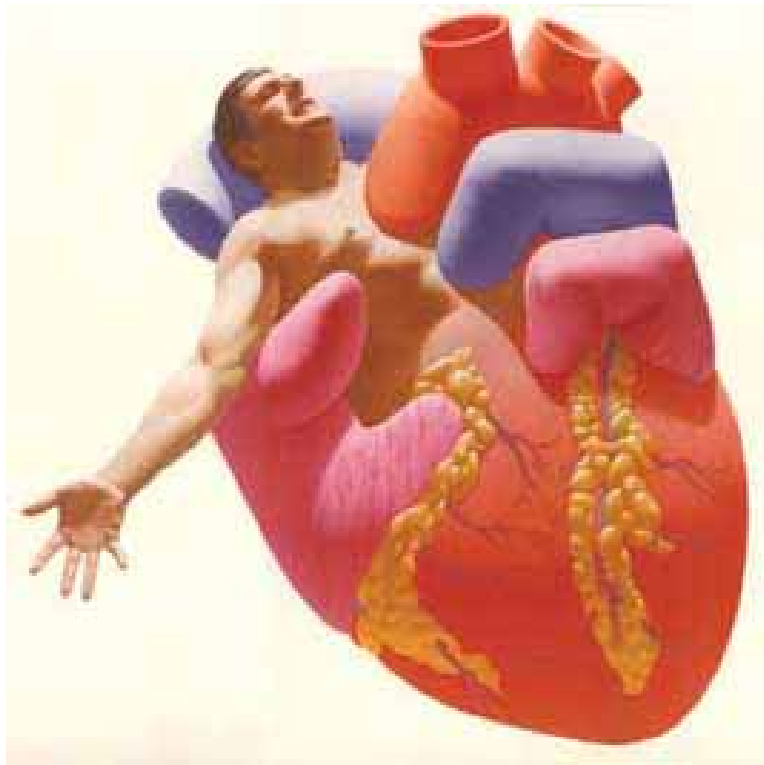


Stabil Angina Pectoris og Trender i den Medikamentelle Behandlingen i Helse Øst



Prosjektoppgave av

Jon Olav Haugstvedt

Grunde Dalsøren

Veileder: Torstein Jensen

Innholdsfortegnelse

Innledning

DEL I

1 Introduksjonsdel

- 1.1 Definisjoner
- 1.2 Risikofaktorer
- 1.3 Symptomer/klinikk
- 1.4 Differensialdiagnoser
- 1.5 Utredning

2 Fysiologi/Patofysiologi

- 2.1 Hjertets fysiologi
- 2.2 Patofysiologi ved koronar hjertesykdom

3 Behandling

- 3.1 Livsstilsendringer
- 3.2 Medikamentell behandling
 - 3.2.1 *Nitrater*
 - 3.2.2 *Antitrombotiske medikamenter*
 - 3.2.3 *Betablokkere*
 - 3.2.4 *Kalsiumantagonister*
 - 3.2.5 *Lipidsenkende medikamenter*
 - 3.2.6 *ACE-hemmere*
- 3.3 Invasiv behandling

DEL II

4 Trender i medikamentell behandling av stabil angina pectoris i Helse Øst

- 4.1 Metode
- 4.2 Resultater
- 4.3 Diskusjon
- 4.4 Konklusjon

5 Referanseliste

Innledning

Angina Pectoris er en sykdom som skyldes reversibel iskemi i myokard (1). Det viktigste symptomet på angina pectoris, intermitterende brystmerter (eventuelt smerter i epigastriet, kjeve eller armer), oppstår når myokards O₂-forbruk overskrider tilførselen. Aterosklerotiske innsnevninger i kransårene er den vanligste årsaken. Andre årsaker til myokardiell iskemi er myokardhypertrofi som følge av hypertensjon, aortaklaffefeil, hypertrofisk kardiomyopati, grov anemi eller takyarytmier.

Angina er en vanlig sykdom beskrevet skriftlig for første gang i 1772 (2), men kjent allerede på Hippokrates tid (3). I dag er det anslått at 100 000 – 150 000 nordmenn (4) og mellom 6,2 og 16,5 millioner amerikanere lider av angina, og at det koster samfunnet betydelige resurser i form av penger og tapte arbeidsår i utredning og behandling av pasientene (5). I 2004 fikk over 14000 personer utført koronar revaskularisering i Norge (6), og ca. 18 000 nordmenn døde av hjerte-/ karsykdom i 2001 (7).

Siden William Murrell begynte å behandle symptomer ved angina pectoris med nitroglycerin i 1879 (8), har kunnskap om patofysiologi, tilgjengelige medikamenter og dermed behandlingsmuligheter endret seg mye. Det er derfor interessant å undersøke hvilke medikamenter norske leger foreskriver ved behandling av anginapasienter i dag. En slik registrering ble gjort av Kjell Midtbø, seksjonsoverlege kardiologisk avdeling Ullevål Universitetssykehus (UUS), i 1995. Vi ønsket å gjøre en tilsvarende registrering for å se hvordan norske leger behandlet anginapasienter medikamentelt i 2005, og om behandlingspraksis hadde endret seg fra 1995. I del I av denne oppgaven gir vi en oversikt over angina pectoris med utredning, mekanismene bak sykdommen og hvordan den kan behandles. I del II presenterer vi resultatene fra vår undersøkelse.

DEL I

1.1 Definisjoner (1):

Stabil Angina Pectoris: Gjentakende episoder med brystmerter som kommer i forbindelse med fysisk eller psykisk stress. Smerten utløses ved samme grad av stress fra gang til gang. Smertene forsvinner i hvile eller ved inntak av nitroglycerin.

Ustabil Angina Pectoris: Omfatter alvorlig, nyoppstått angina pectoris eller kronisk angina som opptrer ved stadig mindre anstrengelse (crescendo angina) eller i hvile. Varigheten av anfallene kan også være økt, og effekten av nitroglycerin kan være redusert. Risikoen for utvikling av akutt hjerteinfarkt er økt.

Variant Angina Pectoris: Smerter som opptrer i hvile eller under søvn slik at pasienten våkner. Forårsakes av vasospasme, ofte nær aterosklerotiske plakk i koronarkarene.



Bilde 1: Brystmerter

1.2 Risikofaktorer

Det er påvist en rekke risikofaktorer for utvikling av koronar hjertesykdom (9-26). Vi kan dele risikofaktorene i to grupper: Modifiserbare, dvs. de som kan påvirkes med livsstilsendringer eller medikamenter og ikke-modifiserbare risikofaktorer (4).

Modifiserbare risikofaktorer:

- Hypertensjon (12,13)
- Hyperlipidemi (14)
- Diabetes mellitus (15,16)
- Røyking (17)
- Økt trombogenese (18,19)
- Overvekt, særlig abdominal fedme (9-11,20)
- Fysisk inaktivitet (21)
- Psykososialt stress (22)

Ikke-modifiserbare risikofaktorer:

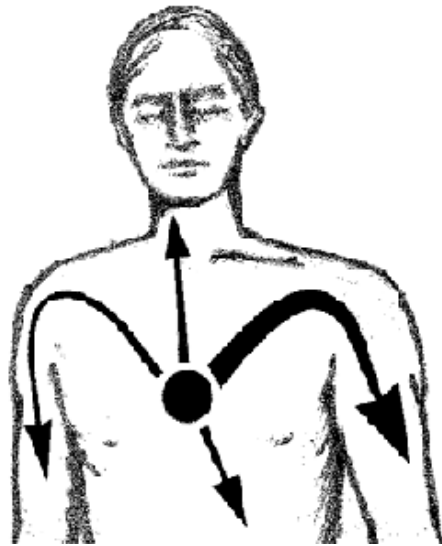
- Kjønn - menn får vanligvis angina pectoris tidligere enn kvinner
- Økende alder
- Forekomst av tidlig koronararteriesykdom hos nære slektninger

Det er en invers sammenheng mellom risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom og fysisk aktivitet (23,24) og kondisjon (25,26). De som er fysisk inaktive, har dobbelt så høy risiko for å utvikle koronar hjertesykdom sammenliknet med dem som er fysisk aktive (21). Dette gjelder både menn og kvinner, og er uavhengig av alder.

1.3 Symptomer/klinikk

Hovedsymptomet ved angina pectoris er brystmerter. Typisk er disse lokalisert sentralt i brystet ofte med utstråling til nakke, kjeve, rygg, over- eller underarmer, fortrinnsvis til venstre side. Av og til oppleves smertene kun i disse områdene snarere enn i selve brystet.

Den typiske anginasmerter er tung, snørende, kvelende, klemmende, knusende eller verkende. Sjeldnere er den skarp, spiss og/eller av stikkende karakter. Noen pasienter beskriver tung pust som hovedsymptom.



Bilde 2: Smerteutstråling

Smertene ved stabil angina opptrer i forbindelse med anstrengelse, og gir seg oftest etter mindre enn fem minutters hvile. Hovedsaklig oppstår de ved fysisk aktivitet, men psykisk uro eller stress kan også provosere frem smertene. Ofte kommer angina-anfallet ved lettere aktivitetsøkning etter et større måltid eller i kaldt vær. Smertene blir ofte sterkere ved økt nivå av anstrengelse.

1.4 Differensialdiagnoser for brystmerter

Brystmerter kan ha andre årsaker en koronar iskemi. Angst, lungesykdommer, gastrointestinale tilstander, sykdommer i aorta og muskel/skjelettlidelser kan alle gi smerter i brystet. De vanligste differensialdiagnosene ved brystmerter er:

Akutte

- Lungeemboli
- Pericarditt
- Pleuritt
- Pneumothorax
- Aortadisseksjon
- Perforert ulcus pepticum

Andre

- Gallestein
- Pneumoni
- Malignitet
- dyspepsi/ refluks
- Brystvegg: myalgi, costafaktur, Herpes Zoster, Tietzes syndrom
- Columna: degenerative prosesser, inflammasjon, traume
- Psykiske lidelser: Angst, depresjon, psykosomatiske lidelser, hyperventilasjonssyndrom.

Brystsmerter er en hyppig kontaktårsak i allmennpraksis, men kun en liten del av pasientene med brystsmertter har koronarsykdom. I Norge fordeler opphavet til brystsmertter som kontaktsymptom i allmennpraksis seg slik (4):

- 50 % - Psykogene smertter og muskelsskjelettsykdom
- 15 % - hjerte-karsykdom
- 15 % - sykdom i respirasjonsorgan
- 15 % - gastrointestinal sykdom

Til forskjell er hjertelidelser årsak hos flertallet av pasientene som innlegges på sykehus for brystsmertter.

1.5 Utredning (4,27)

Ved stabil angina vil ofte den vanlige kliniske undersøkelsen være normal, dersom det ikke foreligger samtidig hjertesvikt. Det viktigste diagnostiske verktøyet er anamnesen. En grundig sykehistorie med familieanamnese og beskrivelse av anfall og smertekarakter er viktig. Videre må man avklare om det foreligger risikofaktorer for utvikling av hjerte- karsykdom, hvilket vil innebefatte blodprøver for å avdekke hyperlipidemi, blodtrykksmålinger, røykeanamnese, hvile-ekkokardiogram (EKG) etc.

Normale funn ved EKG utelukker ikke koronarsykdom, men kan være nyttig til å avklare misstanke om arytmier, tidligere gjennomgått hjerteinfarkt og diagnostikk av venstre ventrikkelhypertrofi. Iskemi i hvile-EKG er tegn på alvorlig koronarsykdom.

Arbeids EKG

Arbeids-EKG (AKG) er mye brukt i diagnostikken hos pasienter med misstenkt koronar hjertesykdom. Den er enkel å utføre, billig og medfører liten risiko for pasienten. AKG er et viktig diagnostisk verktøy i utredningen av koronarpasienter og kan også gi prognostisk informasjon i tillegg til det en oppnår ved invasiv testing. Ved arbeids-EKG utsettes pasienten for økende fysisk belastning under kontinuerlig EKG-registrering og blodtrykksmåling. I Norge skjer det oftest ved at man sykler på en ergometersyssel.



Bilde 4: Ergometersyssel

Det finnes ulike protokoller for gjennomføring av AKG. Ofte brukes en modell med jevn belastningsøkning og små intervaller, for eksempel 10-20W/min, med start på 30-50W. Horisontal ST-depresjon over 1 mm ved AKG anses som signifikant og gir mistanke om koronar hjertesykdom, spesielt dersom pasienten samtidig får brystmerter.



Bilde 5: Utstyr for AKG undersøkelse

Ekkokardiografi

Ultralydundersøkelse av hjertet gir informasjon om hjertets anatomi og funksjon. Ved å bruke hjerte-doppler kan man diagnostisere klaffesykdom. Stress-ekkokardiografi kan brukes i utredningen av pasienter med misstenkt koronarsykdom når det ikke er mulig å gjennomføre belastningstester på ergometersyssel eller tredemølle. Ekkokardiografi utføres da både før og etter belastning med farmakologisk stress.

Koronar angiografi

Ved koronar angiografi føres et tynt kateter inn via arteria radialis eller arteria femoralis, og koronararteriene fremstilles ved selektiv injeksjon av røntgenkontrastmiddel i henholdsvis høyre

og venstre kransåre. Formålet er å vurdere om det foreligger stenoser eller okklusjoner i noen av koronararteriene som kan forklare symptomene. Koronar angiografi kan suppleres med intrakoronar ultralydundersøkelse (IVUS). IVUS kan påvise patologiske forandringer i karveggen (intima/media). Intrakoronar ultralyd har bidratt vesentlig til forståelse av mekanismene bak koronar angioplastikk og har bidratt til å bedre teknikken (27). Ofte utføres PCI (blokking) i tilslutning til undersøkelsen hvis det er indikasjon og det stenotiske området er teknisk tilgjengelig for intervensjon.



Bilde 6: Koronar angiografi (Circumflex og LAD)

MR Cor

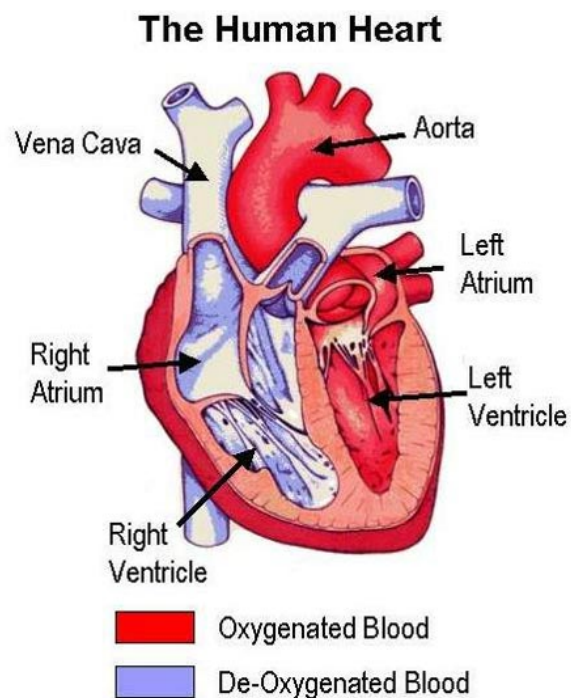
MRI (magnetic resonance imaging) kan gi verdifull tilleggsinformasjon om hjertets anatomi, og kan bidra i diagnostikken både ved medfødt og ved ervervet hjertesykdom. Hos hjertepasienter kan MRI gi informasjon om myokards kontraktilitet og perfusjon.

Myokardscintigrafi

Myokard scintigrafi kan være nyttig hos pasienter som ikke kan utføre AKG, eller hvor denne er inkonklusiv. Etter intravenøs injeksjon av en radioaktiv isotop, for eksempel thallium, kan man ved hjelp av datateknologi lage scintigrammer. Ved å sammenligne perfusjonen før og etter farmakologisk stress med for eksempel adenosin, kan undersøkelsen gi informasjon om

eventuelle hypoperfunderte områder i myokard. Undersøkelsen kan gi informasjon både om hvilke områder av myokard som er affisert og i hvilken grad, og kan gi grunnlag for videre utredning av pasienter for eksempel med koronar angiografi.

2 Fysiologi/Patofysiologi



Bilde 7: Hjerteanatomi

2.1 Hjertets fysiologi

I hvile pumper hjertet hvert minutt ut 5-6 l blod. Av dette volumet går ca. 4-5 % til hjertets muskulatur, ca 1ml/g hjertemuskulatur til ventriklene og 0,5 ml/g hjertemuskulatur til atriene.

Hjertet forsynes via to koronararterier som avgår fra aorta like over aortaklaffen. Ca. 1/7 av blodstrømmen går via høyre koronararterie, a. coronaria dextra, og forsyner hovedsakelig vegg i høyre ventrikkel samt atrium og mesteparten av bakre vegg. De resterende 6/7 går via venstre koronararterie, a. coronaria sinistra, som like etter avgangen deler seg i to arterier, ramus circumflexus og ramus interventrikularis anterior, og forsyner hovedsaklig vegg i venstre ventrikkel samt atrium, fremre vegg og septum (28).

Koronarkarene ligger epikardielt og avgir mindre grener som forsyner myokard. Det er i myokard liten grad av kollateraler, hvilket betyr at okklusjon av ett kar vanskelig kan kompenseres ved økt blodgjennomstrømning i et annet kar. Hos personer med stenoser av koronarkar over tid ser man imidlertid en nydannelse av kollateraler (29).

Hjertets arbeid kan variere med en faktor på 5-6. For å sikre hjertet en jevnest mulig tilførsel av blod og dekke behov ved varierende metabolsk aktivitet, må vi ha mekanismer for å regulere hjertets blodtilførsel. Av Ohms lov og Hagen-Poiseuilles ligning ser vi at den viktigste måten å endre blodstrømmen på (gitt at variasjonene i trykket er små) er å endre karenes radius.

$$\text{Ohms lov: } P = Q \cdot R$$

$$\text{Hagen-Poiseuilles ligning: } R = 8 \cdot l \cdot \eta / (\pi \cdot r^4)$$

$$\text{Slått sammen får vi } Q = k \cdot \Delta P \cdot r^4 / (\eta \cdot l),$$

der $k = \pi/8$, η er viskositet, l er lengde, r er radius, P er trykk og Q er strøm/ flow. En økning av radien vil føre til økning i flow med samme størrelse i 4. potens.

Endring i kartonus skjer først og fremst i arterioler. Koronarkarenes tonus er avhengig av fire faktorer; Trykkforholdene, blodstrømshastigheten, metabolismen og det autonome nervesystemet (30). Virkningen medieres av hormoner og spesielle mekanismer.

Trykkforholdene

Ved myogen autoregulering reguleres tonus i karene slik at blodstrømmen holdes konstant ved varierende trykkforhold. Ved fallende trykk dilateres karene, og ved stigende trykk kontraheres karene. Etersom det ekstravasale trykket i endokard er høyere enn i epikard, oppfattes det intraluminale trykket som lavere. Karene i endokard er derfor normalt mer dilaterte og har mindre reservekapasitet når behovet for økt flow er til stede.

Blodstrøms hastighet

Endringer i blodets strømningshastighet kan registreres av baroreseptorer på endotelceller. Økt "shear stress" får endotelcellene til å øke produksjon av nitrogenmonoksid (NO) (31). NO diffunderer til glatte muskelceller i arterioleveggen og virker avslappende via økning av cGMP, aktivering av protein kinase G og redusert intracellulært Ca-konsentrasjon. Ødelagte endotelceller fører til redusert NO-produksjon, økt basal kartertonus og dermed mindre flow.

Metabolisme

Økning i metabolsk aktivitet fører til økning av metabolske avfallstoffer som virker dilaterende. Dersom nedbrytingen av ATP overstiger nydanningen, vil konsentrasjonen av adenosin stige. Adenosin har en rekke gunstige effekter ved iskemi/ knappe metabolske ressurser: Det hindrer frigjøring av noradrenalin (NA) fra sympatiske nerveendinger, og holder på den måten myocyttenes O₂-behov nede. Videre senker adenosin pulsfrekvensen, motvirker den elektriske impulsledningen, motvirker frie radikaler, forlenger NOs virketid og hemmer frigjøring av endotelin som virker karkontraherende (30). O₂ virker kontraherende, og en mangel på O₂ vil følgelig dilaterer karene. Ved mangel på O₂ vil metabolismen gå over til å bli anaerob og det vil bli en økt produksjon av laktat som er en syre. Laktat og protoner virker kardilaterende.

Aktivitet i det autonome nervesystemet

Det finnes reseptorer for NA og adrenalin både i endotelcellene og myocytterne i hjertet, men man regner ikke med at det autonome nervesystemet under normale forhold spiller noen stor rolle i reguleringen av hjertets blodgjennomstrømning (30). NA og adrenalin virker kontraherende i epikard via α -reseptorer og dilaterende i endokard via β -reseptorer.

Endotel

Endotel spiller en stor rolle i reguleringen av vasokonstriksjons-/dilatasjonsbalansen ved å frigjøre ulike dilaterende og kontraherende stoffer. Blant de dilaterende stoffene finner vi NO, bradykinin og prostacyclin. I tillegg til å relaksere glatte muskelceller, motvirker NO oksidering av LDL og virker hemmende på plateaggregering. Her virker også prostacyclin synergistisk med NO. Bradykinin stimulerer utskillelse av NO og prostacyclin i tillegg til å stimulere til produksjon av t-PA (tissue plasminogen activator) som er viktig for fibrinolysen. Blant de kontraherende stoffene finner vi endothelin I, som virker sterkt kontraherende, og angiotensin II, som i tillegg virker oksiderende og stimulerer til endothelinproduksjon (32). Endotelceller frigjør også ADP, histamin, og acetylcholin som indirekte virker kardilaterende ved økt frigjøring av NO (33).

Myokards O₂-behov

Gjennom elektrontransportkjeden i mitokondrienes membran lagres energi i form av ATP ved forbruk av NADH. O₂ er en nødvendig brikke i elektrontransportkjeden som elektron-akseptor, og således nødvendig for mitokondrienes ATP-produksjon. Jo større energibehov i en celle, desto høyere metabolsk aktivitet. Myokards metabolisme er aerob og med økt metabolisme følger også større behov for å få tilført O₂.

Myokards O₂-behov øker med økt hjertefrekvens, økt kontraktilitet og økt veggensjon. Viktigst for O₂-behovet er frekvensen (30). Økt sympatisk aktivitet øker både frekvens og kontraktilitet. Økt frekvens fører til økt kontraktilitet også uten stimulering av β-reseptorene. Årsaken er sannsynligvis at Ca-ATP-asen ikke klarer å pumpe Ca inn i sarkoplasmatiske retikulum før cellen igjen depolariseres. Fenomenet er omtalt som "Staircase-fenomenet". Funksjonen av veggensjon ganger systolens varighet ("tension-time index") er godt korrelert med myokards O₂-behov (30). I følge LaPlaces lov kan tensjonen i myokard uttrykkes som

$$T_{\text{ventr}} = P_{\text{ventr}} \cdot r_{\text{ventr}}/2h$$

der T er tensjonen, P er trykket, r er radien og h er veggtykkelsen. Tensjonen, og dermed O₂-behovet, øker med økende ventrikketrykk, økende ventrikkelvolum, men avtar med økende veggtykkelse. Tension-time index kan også brukes som et mål for afterload, og vi ser da at økt afterload, som ved økt systolisk blodtrykk, øker myokards O₂-behov.

Økt preload vil også øke myokards O₂-behov fordi man med et større ende-diastolisk volum vil få både økt trykk, større volum og tynnere/ mer utstrukt vegg i ventrikkelen.

Av formelen ser vi også at myokards O₂-behov ikke er direkte forbundet med hjertets arbeid, målt som trykk · slagvolum, ettersom det kun er trykket som innvirker på O₂-behovet. Selv om arbeidet i utgangspunktet er likt, vil et høyt trykk med lavt slagvolum kreve mer O₂-tilførsel enn et lavt trykk med høyt slagvolum.

Tilstander som øker myokards O₂-behov/-forbruk er økt sirkulerende mengde katekolaminer som ved fysisk aktivitet og stress; takykardi, hypertensjon og aorta stenose (økt afterload) og venstre ventrikkelhypertrofi.

Myokards O₂-tilførsel

Hjertets O₂-forbruk kan uttrykkes som $(P_{O_{2a}} - P_{O_{2v}}) \cdot Q$ (Ficks prinsipp), der Q er flow og P_{O₂} er O₂-konsentrasjonen i henholdsvis arterielt og venøst blod. $(P_{O_{2a}} - P_{O_{2v}})$ er i myokard relativt høy og O₂-ekstraksjonen fra arterielt blod er i hvile ca. 60-80 % (28,30). Hjertet kan ved fysisk aktivitet øke sitt arbeid ca 5-6 ganger. Ettersom det ikke er mulig å øke $(P_{O_{2a}} - P_{O_{2v}})$ tilsvarende, blir økt flow eneste måten å møte myokards økte O₂-behov. Som vist over må da den perifere motstanden minskes, som i praksis lettest gjøres ved å øke radien i arteriolene. Motstanden i de koronare kar kan reduseres til ca 25 % av det den er i hvile (34), og dette vil øke flowen tilsvarende.

Hjertets O₂-tilførsel reguleres dermed ved å endre motstanden i koronarkarene. Ut fra sammenhengen i Ohms lov forutsetter det at perfusjons-trykket er tilstrekkelig og mer eller mindre konstant. Vevstrykket i myokard varierer fra ca 0 i epikard til ca 120 mm Hg (systolisk BT/ systolisk trykk i venstre ventrikkel) i venstre ventrikkels endokard. Det endokardiale trykket fører til en sammenpressing av subendokardiale kar og opphør av blodstrømmen i systolen. Muskulaturen i venstre ventrikkel får dermed størsteparten av sitt blodvolum tilført under diastolen (ca 80 %) (30). Varigheten/lengden av diastolen har derfor innvirkning på myokards O₂-tilførsel. Variasjonen i høyre ventrikkelvegg og atriens vegger er mindre, og her er blodtilførselen i større grad bevart gjennom systolen.

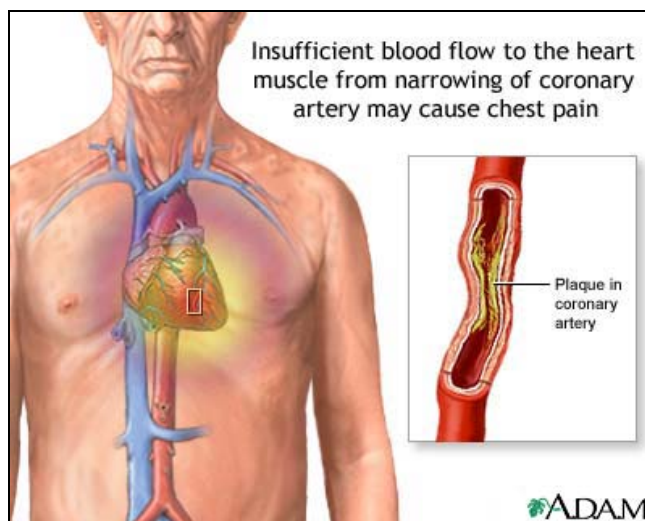
Av Ficks prinsipp følger også at O₂-tilførselen er avhengig av den arterielle O₂-konsentrasjonen og hvor mye oksygen som kan trekkes ut av det arterielle blodet.

Tilstander som kan redusere hjertets O₂-tilførsel inkluderer tilstander som fører til mindre kar-radius (høyere motstand) som ved aterosklerose, vasospasme, fibrose, emboli og øsofagal refluks via en cardioøsofagal-refleks (35); lavt trykk i aorta og/eller høyt endediastolisk trykk i ventrikkelen som ved hjertesvikt og insuffisiens eller stenose av aortaklaffen; takykardi som

forkorter diastolen; og tilstander som reduserer blodets PO_2 som for eksempel anemi. I tillegg kan omdistribuering av blod ved for eksempel fordøyelse føre til nedsatt O_2 -tilførsel (36).

2.2 Patofysiologi ved koronar hjertesykdom

Symptomer på angina pectoris oppstår ved myokardial iskemi, dvs. når myokards O_2 -forbruk overskrider tilførselen. Mekanismen bak er ikke helt klarlagt, men det er vist at iskemiske nedbrytningsprodukter kan påvirke umyeliniserte nerveendinger rundt muskelfibere og kar i myokard via kjemo- og mekanoreseptorer (37-39). De iskemiske produktene er laktat, serotonin fra aktiverte blodplater, bradykinin, histamin, oksygen-radikaler og adenosin (38-40). Sympatisk afferente nervefibere går fra myokard via plexus cardiacus, nn. cardiaci thoracic, sympatiske grensestreng og danner synapse med oppadgående fibre i ryggmargens sidehorn i segment C7-T4. Derfra går signalene videre til thalamus og til flere corticale områder. Referert smerte kan oppstå som diffus smerte i brystet, nakke, kjeve eller ut i ulnar side av en arm, som alle innerveres fra de samme segmenter (37). Eksitasjon av vagale afferente fibre bidrar også til smertefølelse, gjerne oppfattet som smerter i hals og kjeve (37).



Bilde 8: Koronart plakk

Den viktigste årsaken til redusert O₂-tilførsel til myokard, og dermed anginasymptomer, er koronar aterosklerose (1). Symptomer på koronar iskemi oppstår først når tverrsnittsarealet i karet er redusert med ca. 75 % (1).

Utviklingen av aterosklerotiske plakk begynner allerede i ungdomsårene, og første tegn til at utviklingen er i gang er tilstedeværelsen av såkalte "fatty streaks" (41). Fatty streaks er den begynnende ansamling av lipider intra- og ekstracellulært i årenes intima. Videre sees det migrasjon av glatte muskelceller inn i intima, hvor de prolifererer. Økt migrasjon av monocytter inn i intima sees også. Fatty streaks er assosiert med endotel dysfunksjon og har en tendens til å komme til syne på steder utsatt for varierende grad av "shear stress" (42), som for eksempel aorta og bifurkaturer. Hva som er den igangsettende faktor/skjer først i utviklingen av aterosklerose virker imidlertid mer uklart.

Endotel dysfunksjon

Det synes klart at endotel dysfunksjon er en forutsetning for utvikling av aterosklerotiske plakk (33). Fra å hovedsakelig bidra til vasodilatasjon som friskt endotel, vil et skadet endotel føre til relativ vasokonstriksjon som uttrykk for dets manglende evne til å produsere og frigjøre NO. I tillegg vil permeabiliteten, plateaggregering, adhesjon av monocytter og produksjon av cytokiner øke som følge av skade på endotel, og alt dette innvirker på utviklingen av aterosklerose (33). Det er vist at endotel dysfunksjon blir induert av oksidert LDL (ox-LDL) (43). Endotel dysfunksjon er overrepresentert blant dem med hjerte-/karsykdom i familien (44). Røyking, overvekt, alder, hyperinsulinemi og insulinresistens er også assosiert med endotel dysfunksjon (32).

Dyslipidemi

Dyslipidemi spiller en avgjørende rolle i utviklingen av aterosklerose. Det er vist at høye nivåer av LDL-kolesterol og lave nivåer av HDL-kolesterol er assosiert med utvikling av aterosklerose (45,46). Det er også vist at ox-LDL lettere blir tatt opp i intima (47), fremmer inflammatoriske prosesser og økt cytokin-frigjøring fra bl.a. makrofager i plakkene (48), fremmer plateaggregering og gjør plakk mer instabile. Ox-LDL virker også indirekte hemmende på endotelets produksjon av NO (32) og forsterker produksjon og virkning av endothelin I (49). I intima i etablerte aterosklerotiske plakk er det påvist et lite proteoglykan som binder lipoproteiner og som dermed bidrar at allerede etablerte plakk vokser lettere/raskere (50). HDL-kolesterol er assosiert med "revers transport" av kolesterol fra karveggen tilbake til leveren og motvirker dermed den aterosklerotiske prosessen.

Inflammasjon

Aterosklerose blir i dag, som på 1700-tallet, oppfattet som en inflammatorisk sykdom (32,51). Inflammatoriske celler finnes i aterosklerotiske lesjoner i form av både monocytter, makrofager og et mindre antall T-celler (32). Både økt permeabilitet som følge av endotel dysfunksjon og økt adhesjon av monocytter som følge av den inflammatoriske prosessen i karveggen og shear stress bidrar til opphopningen av inflammatoriske celler i de begynnende plakkene. Som nevnt påvirker ox-LDL makrofager til utslipp av cytokiner. Cytokinene påvirker aterosklerotiske lesjoner bl.a. ved å fremme celleproliferasjon, apoptose og nedbryting av collagen og plakkets "kapsel" slik at det blir mer ustabil (32,52).

Sirkulerende CRP, som markør på systemisk inflammasjon, ser også ut til å være relatert til ateroskleroseutviklingen. Det er målt høyere nivåer høysensibelt CRP hos pasienter med

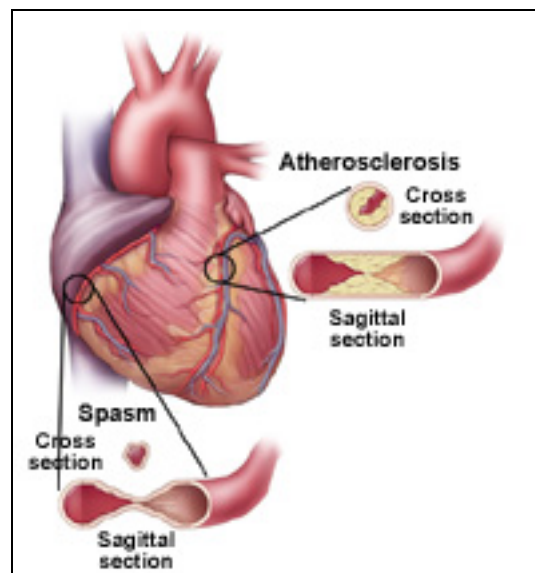
koronarsykdom (53). Det er også vist at CRP både påvirker endotel til lettere å ta opp inflammatoriske celler (54) og binder seg til LDL slik at de lettere blir tatt opp av makrofager uten at det er oksidert (55). CRP er også vist å hemme produksjon av NO (56).

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) som uttrykkes av normalt endotel, og VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) som særlig uttrykkes av inflammet endotel, bidrar til monocytters adhesjon til og migrering over endotelet. Det er vist forhøyet konsentrasjon av både ICAM-1 og VCAM-1 i aterosklerotiske plakk (57) som kan være med å forsterke den inflammatoriske komponenten. Økte nivåer ICAM-1, VCAM-1 og ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) er også økt ved familiær hyperkolesterolemi og andre former for hyperkolesterolemi (57,58).

Videre gang i aterogenesen

Det ser altså ut til at en rekke faktorer virker sammen i utviklingen av aterosklerotiske lesjoner. Dannelsen av et aterosklerotisk plakk begynner med at monocytter migrerer inn i intima gjennom et dysfunksjonelt endotel. Her tar de opp lipider i form av hovedsakelig LDL, vokser og blir såkalte skumceller (59). Skumceller uttrykker en spesiell type reseptorer, scavenger reseptorer, blant dem CD36 (47) og LOX-1 (64). LOX-1 virker blant annet pro-inflammatorisk, genererer frie radikaler (som igjen øker uttrykkelsen av LOX-1) og virker som adhesjonsmolekyl for monocytter (59). Scavenger reseptorene gjør at skumcellene kan ta opp LDL i oksidert form uten noen form for regulering (47). Det er blitt foreslått at makrofagers opptak av LDL egentlig fungerer som en beskyttelse mot LDLs skadelige virkning på endotelcellene. Når lipidansamlingen i foam-cellene blir for stor, fører dette imidlertid til apoptose og frigjøring av cytokiner, proteaser og vekstfaktorer.

Som respons på cytokinene og vekstfaktorene, migrerer glatte muskelceller inn i intima. Tidligere har man trodd at muskelcellene migrerte inn fra media, mens man nylig har funnet ut at det er sirkulerende stamceller og ”progenitor cells” som finner veien gjennom det skadede endotelet og slår seg ned i intima (27). Her proliferer de stimulert av PDGF (platelet derived growth factor) fra makrofager og skadede endotelceller, og endrer karakter fra å være del av et kontraktilt apparat til å få en reparerende funksjon. De lager en ekstracellulær matrix bestående av collagener, elastin og proteoglykaner som stabiliserer plakket. Det dannes slik en slags kapsel av matrix og glatte muskelceller rundt en kjerne av lipider (60).



Bilde 9: Aterosklerose

Plakket

Hvordan plakket er bygget opp påvirker den videre utviklingen av plakket. Plakket kan fortsette å vokse med en tykk ”kapsel” rundt seg, eller det kan rupturere og danne grunnlag for trombosering og evt. embolisering. Plakk med en stor lipidkjerne, tynn ”kapsel” og høyt antall inflammatoriske celler har lettere for å rupturere (61). Mekanisk stress øker også risiko for

ruptur. Blant annet er det funnet flere makrofager i plakk som er utsatt for mye shear stress, mens plakk utsatt for lite shear stress har flere stabiliserende glatte muskelceller (62).

Det ser ut til at inflammatoriske celler – makrofager, T-celler og mastceller - kan være med å bryte ned ”kapselen” (63). Makrofager blir påvirket av cytokiner i aterosklerotiske plakk til å slippe ut metalloproteinaser som bryter ned matrixen i plaket (64,65). Utskillelsen av metalloproteinaser ser dessuten ut til å induseres av ox-LDL og inhiberes av HDL (66). Mastcellene bidrar til ustabiliteten ved å skille ut proteaser og TNF-alfa (67). Sirkulerende T-celler kan også spille en rolle ved at de endrer funksjon og får evnen til å ødelegge endotelceller ved hjelp av perforiner (68).

Plakk som rupturerer er ofte ikke stenoserende, og er dermed ofte asymptomatiske før ruptureringen (69,70). Noe av forklaringen på dette kan være at plakk som inneholder mye lipid samt makrofager, som forårsaker inflammasjon, er assosiert med en kompensatorisk utvidelse av karet, ”positiv remodelering” (71), mens de mer stabile plakkene er assosiert med ”negativ remodelering” og krymping av karet (72).

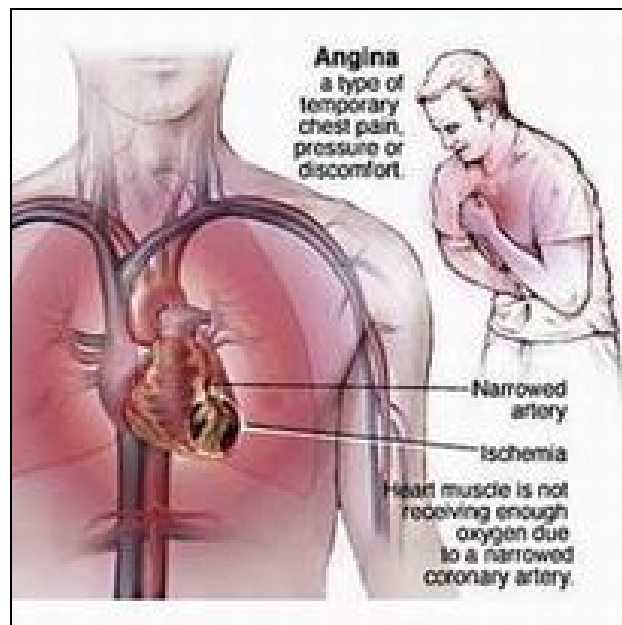
Som følge av en ruptur kan noe av lipidkjernen løsne og embolisere. I tillegg blir nå tissue factor eksponert og koagulasjonskaskaden settes i gang. Dermed får vi en trombedannelse over plaket. Dette ser ut til å være den vanligste årsaken til ustabil angina og akutt infarkt (73,74). Tromben vokser i episoder og får et lagdelt utseende. Ettersom tromben vokser okkluderer den stadig større del av lumen og vil til slutt fremkalle symptomer på angina. Evt. slites deler av tromben løs og sendes lenger inn i kar-treet der det helt kan okkludere et mindre kar (75).

Genetiske faktorer er i hovedsak ansvarlig for den individuelle forskjellen man ser i platenes evne til å aggregere. NO og prostaglandiner fra normalt endotel hindrer

plateaggregering, men endotelet over et aterosklerotisk plakk har nedsatt evne til å frigjøre disse stoffene (jmf. endotel dysfunksjon).

3. Behandling

Hovedmålene med behandlingen av stabil angina pectoris er symptomlindring, hindre progresjon av sykdommen samt å forebygge hjerteinfarkt og død. Behandlingen omfatter livsstilsendringer, medikamentell behandling og revaskulariserende behandling med PCI (perkutan coronar intervensjon) eller bypass kirurgi.



Bilde 10: Iskemi med brystmerter

Er sannsynligheten for koronarsykdom høy, bør behandling av pasienten igangsettes i påvente av resultatene fra videre utredning.. Dersom det er mistanke om ustabil angina eller akutt hjerteinfarkt bør pasienten innlegges i sykehus for videre utredning.

3.1 Livsstilsendringer

Røykeslutt hos pasienter som røyker betyr like mye for prognosen som medikamentell intervensjon (76).



Bilde 11: Røyking

Et betydelig antall anginapasierter slutter først å røyke først etter infarkt.

Kostholdsråd har dokumentert effekt, og et sunt kosthold med høyt fiberinnhold fra frukt og grønnsaker bør tilstrebes. Redusert forbruk av mettet fett hos friske personer ser ut til å medføre en signifikant reduksjon i forekomst av koronar sykdom (77). Økt inntak av spesielt fet fisk og fiskeoljer ser også ut til å kunne redusere risikoen for koronar hjertesykdom (78).

Fysisk aktivitet beskytter mot koronar sykdom (21,23-26), og det bør oppmuntres til moderat fysisk aktivitet og opprettholdelse av seksuelt samliv. Psykisk stress over tid anses også som ugunstig og kan øke risikoen for hjerteinfarkt. Større fysiske belastninger, store måltider, rask start av aktivitet og arbeid i kaldt vær kan hos noen forverre symptomene.

3.2 Medikamentell behandling



Bilde 12: Medikamenter

Medikamentell behandling har som formål å stoppe sykdomsutviklingen, lindre symptomer og derved bedre livskvalitet, samt redusere faren for hjerteinfarkt og død.

Det er tre hovedgrupper medikamenter som går inn under termen ”antianginøse medikamenter” hvis formål er å redusere symptomer. De er kalsiumblokkere, betablokkere og nitrater (korttids- og langtidsvirkende). Det er vanlig å bruke en kombinasjon av disse og i tillegg acetylsalisylsyre samt et statin, som forebygger sykdomsutvikling og risiko for hjerteinfarkt og død (79-81). Bruk av enten kalsiumblokker, betablokker eller nitrat kalles for monobehandling. Kombinasjonen av to og tre typer kalles henholdsvis dobbel- og trippelbehandling. Det er i Norge ingen entydige retningslinjer for valg av medikamenter. Norsk Legemiddelhåndbok anbefaler at alle anginapasier utstyres med korttidsvirkende nitrater til behandling av anfall. Videre anbefales det fast antianginøs medikasjon bestående av kalsiumblokker, betablokker eller

nitrat, eller en kombinasjon av disse. Valgene avhenger av individuelle vurderinger. Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt at gis alle med mindre det foreligger kontraindikasjoner. Statinbehandling (lipidreduserende preparater) anbefales vurdert hos alle pasienter med iskemisk koronarsykdom.

3.2.1 Nitrater (4,82,83)

Bruk

Hurtigvirkende nitrater brukes ved behov til smertelindring ved anginaanfall. Et preparat med protraisert nitroglycerin-effekt kan brukes som profylakse før anstrengelser som erfaringsmessig gir anfall. Det bidrar til symptomlindring og øker arbeidskapasiteten. Nitrater med langtidsvirkning bør velges ved samtidig hjertesvikt. Bruk av langtidsvirkende nitrater er vist å redusere hyppighet av anginaanfall og gir økt toleranse for anstrengelser (84,85).

Ulike typer korttidsvirkende

Glyseroltrinitrat	-Glycerylnitrat®, Minitran®, Nitro-Dur®, Nitroglycerin®, Nitrolingual®, Nitromex®, Nitrong®, Nitroretard®, Nitroven®, Transiderm-Nitro®
Isosorbiddinitrat	-Sorbangil®
Isosorbidmononitrat	-Imdur®, Ismo®, Ismo Retard®, Monoket®, Monoket OD®

Ulike typer langtidsvirkende

Isosorbiddinitrat	-Sorbangil®
Isosorbidmononitrat	-Imdur®, Ismo®, Isosorbid®, Monoket®
Nitroglycerin plaster:	-Minitran®, Nitradisc®, Nitro-dur®, Transiderm®

Virkningsmekanisme og effekter

Organiske nitrater virker relakserende på glatt muskulatur i blodkar ved at de intracellulært

omdannes til nitrogenmonoksyd (NO). NO aktiverer guanylat cyclase, og øker cGMP. Økt cGMP gir defosforylering av myosin og dermed en avslapning av den glatte muskulaturen, mest i vener og store koronararterier, og noe mindre i arterier.

NO gir to kliniske hovedeffekter som resulterer i reduksjon av anginasymptomer:

- 1) Dilatasjon av store vener nedsetter den venøse retur til hjertet som gir redusert preload og minsket arbeidsbelastning og derved oksygenbruk i myokard.
- 2) Dilatasjon av koronararteriene gir økt blodforsyning til hjertemuskulaturen samtidig som minuttvolumet øker.

Ved kontinuerlig behandling svekkes effekten, særlig på arteriesiden, og pasienten bør doseres med et medikamentfritt intervall i døgnet for å unngå toleranseutvikling

3.2.2 Antitrombotiske medikamenter (4,82,83)

Bruk

75-160 mg acetylsalisylsyre (ASA) daglig reduserer risikoen for å utvikle komplikasjoner og død (86-89), og bør gis til alle dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Klopidogrel er et alternativ for pasienter som er intolerante overfor ASA. Også for pasienter med høy risiko for infarkt eller reinfarkt kan klopidogrel vurderes som alternativ for ASA.

Ulike platehemmere

Klopidogrel	-Plavix®
Acetylsalisylsyre	-Albyl-E®, Aspirin Cardio®, Bamycor®
Dipyridamol	-Persantin®
Tiklopidin	-Ticlid®
Acetylsalisylsyre og dipyridamol	-Asasantin Retard®

Virkningsmekanisme og effekter

Platehemmere hemmer aktivering, aggregasjon og adhesjon av trombocytter via ulike mekanismer.

Klopidogrel blokkerer ADP-avhengig binding av fibrinogen til trombocytmembranen.

Acetylsalisylsyre hemmer trombocyttenes syntese av tromboxan A2 via en irreversibel hemming av cyklooksygenase i hele blodplatens levetid. ASA påvirker også andre prostaglandiner i blodplatene og prostacyclin i endotelet.

Dipyridamol hemmer syntesen av tromboxan A2 og potensierteffekten av prostacyclin ved å stimulere adenylatcyklase og hemme fosfodiesterase. I tillegg til trombocytteffekten virker stoffet vasodilaterende, også på koronarkar. Effekten på plateaggregasjonen er moderat, og dipyridamol anbefales ikke som antitrombotisk behandling til pasienter med koronar hjertesykdom

Dokumentasjonen på effekt av acetylsalisylsyre og klopidogrel er omfattende (86-89), mens den er mer beskjeden for dipyridamol. ASA motvirker trombotisk okklusjon av arterier ved inngrep som PCI, koronar bypasskirurgi og perifer arteriekirurgi

Acetylsalisylsyre og klopidogrel benyttes synergistisk i opptil 12 måneder etter akutt koronarsyndrom uten ST-heving.

3.2.3 Betablokkere (4,82,83)

Bruk

Betablokkere har vist seg å være effektive i å redusere hyppigheten av anginaanfallet (90), særlig bør det velges dersom pasienten har hatt hjerteinfarkt eller har hjertesvikt (91,92). Kontraindikasjoner er labil astma, alvorlige Raynaud-fenomener, AV-blokk grad 2 og 3.

Ulike typer

Eksempler på beta1-selektive blokkere:

Atenolol -Alinor[®], Atenolol[®], Coratol[®], Tenormin[®], Uniloc[®]: 50-100 mg

Metoprolol -Selo-Zok[®] depottbl. 50-200 mg

Carvedilol -Credex

Virkningsmekanisme og effekter

Betablokkere demper aktiveringen av hjertet ved å blokkere adrenerge β_1 -reseptorer

Det gjør at de hemmer de effekter som fremkalles når disse reseptorene stimuleres av noradrenalin og adrenalin. Betablokkere vil således nedsette den normale sinusfrekvensen og ledningshastigheten i purkinje- og vanlige myokardfibere. De reduserer tendensen til spontan ektopisk aktivitet, nedsetter kontraktiliteten og minsker myokardiskemi ved anstrengelser.

Betablokkere reduserer hjertets arbeidsbelastning gjennom nedsatt hjertefrekvens, kontraktilitet, ledningshastighet og nedsatt metabolisme. Det fører til

- minsket minuttvolum.

- minsket oksygenbehov til hjertet.

- senkning av blodtrykket.

- forlenget diastole og derved bedre oksygentilførsel til myocard.

Betablokkere virker også på nyrene, sympatiske nerveendinger, bronkier, blodårer, lever, skjelettmuskulatur og CNS. Mekanismene for blodtryksreduksjon er ufullstendig kjent, men redusert minuttvolum, hemmet reninfrigjøring, hemmet noradrenalinfrigjøring og virkning på sentrale blodtryksregulerende sentre anses av betydning (4).

Adrenerge β_1 - og β_2 -reseptorer finnes i all vev, men det innbyrdes mengdeforholdet varierer fra vev til vev. β_1 dominerer i hjertet, mens β_2 dominerer i bronkier og perifere kar.

Atenolol og metoprolol har større affinitet til beta1-reseptorene enn til beta2 reseptorene

(selektive). De øvrige betablokkerne har omtrent samme affinitet for beta1- og beta 2-reseptorene (ikke-selektive). Selektiviteten avtar med høyere doser og det er individuelle variasjoner (82). Dette er viktig å huske på hvis man behandler med betablokker pasienter som har KOLS eller astma.

3.2.4 Kalsiumantagonister (4,82,83)

Bruk

Kalsiumblokkere brukes helst kombinert med betablokker, men anvendes alene ved manglende effekt av eller kontraindikasjoner mot betablokker. Kalsiumblokkere har vist seg å redusere hyppigheten av anginaanfall (93-95).

Ulike typer

Selektive kalsiumantagonister med primært vaskulær virkning

Amlodipin	-Norvasc ®
Felodipin	-Plendil ®
Isradipin	-Lomir ®, Lomir SRO ®
Nifedipin	-Adalat ®, Adalat Oros ®, Nifedipin ®
Nimodipin	-Nimotop ®
Lerkanidipin	-Zanidip ®

Selektive kalsiumantagonister med direkte virkning på hjertet

Verapamil	-Geangin ®, Isoptin ®, Isoptin Retard ®, Verakard ®
Diltiazem	-Cardizem Retard ®, Cardizem Uno ®, Diltiazem ®, Diltikard OD ®, Tilker®

Virkningsmekanisme og effekter

Kalsiumantagonister hemmer innstrømming av kalsium i myokardceller og i glatte muskelceller i koronararterier og den perifere arterieseng. Dette gir vasodilatasjon og nedsatt

myokardkontraksjon, sinusfrekvens og AV-overledning.

Medikamentene minsker hjertets arbeidsbelastning ved å dilatere den perifere arterieseng (reduert afterload) og ved å nedsette hjertets frekvens og kontraksjonskraft.

Blodtrykksreduksjonen ved bruk av kalsiumantagonister skyldes først og fremst minsket perifer motstand, i mindre grad den nedsatte hjertekontraksjonen, men dette varierer mellom de ulike preparatene.

Kalsiumantagonistene øker oksygentilførselen til myokard ved å dilatere koronararteriene, kan redusere oksygenbehovet ved å dilatere perifere arterioler og ev. ved reduksjon av hjertets kontraksjonskraft og frekvens.

De tre hovedgruppene (dihydropyridiner, diltiazem, verapamil) binder seg til ulike reseptorer og har ulike virkningsprofiler (82). Ved valg av kalsiumblokker er det viktig å huske på at verapamil og diltiazem bremser overledningen gjennom AV-knuten og kan gi AV-blokk og bradykardi. Spesielt gjelder dette dersom de kombineres med andre medikamenter som også bremser AV-overledningen, som for eksempel betablokkere. Verapamil kan forverre hjertesvikt, særlig hvis brukt i kombinasjon med en betablokker. Obstipasjon sees også relativt ofte ved verapamilbruk, mens ankelødem er mest uttalt for dihydropyridiner.

Betablokker eller kalsiumblokker?

Betablokkere og kalsiumblokkere har tilnærmet lik effekt når det gjelder behandling av stabil angina pectoris (80,96). En meta-analyse ble utført på 90 randomiserte eller crossover- studier og sammenlignet minst to av betablokkerklassene, kalsiumblokkere og langtidsvirkende nitrater for effektivitet og toleranse i behandling av pasienter med stabil angina (96). Det var ingen signifikante forskjeller i risiko for hjerteinfarkt og død mellom betablokkere og kalsiumblokkere.

3.2.5 Lipidsenkende medikamenter (4,82,83)

Bruk

Nyere studier tyder på at statinbehandling, selv ved ”normale” lipidverdier, reduserer risikoen for død og hjerteinfarkt. Intensiv LDL-reduserende behandling med de mest effektive statinene ser også ut til å kunne bremse den aterosklerotiske prosessen i betydelig grad, og kanskje til og med reversere aterosklerosen. Ved alvorlig hyperkolesterolemi, for eksempel hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi, kan en kombinasjon av et statin og en kolesterol opptakshemmere (Ezetemibe eller et resin) gi bedre effekt enn bruk av ett preparat alene. Lovostatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin og Atorvastatin er godt dokumentert for effekt på kardiovaskulær sykdom og død (97).

Ulike typer

HMG-CoA-reduktasehemmere

Simvastatin	-Zocor [®]
Lovastatin	-Mevacor [®]
Pravastatin	-Pravachol [®]
Fluvastatin	-Canef [®] , Lescol [®] , Lescol Depot [®]
Atorvastatin	-Lipitor [®]

Midler som øker utskillelsen av gallesyre

Kolestyramin	-Questran [®] , Questran Loc [®]
Kolestipol	-Lestid [®]

Kolesterol absorpsjonshemmere

Ezetemibe	-Ezetrol [®]
-----------	-----------------------

Triglyseridsenkende midler

Omega-3-triglyserider	-Omacor [®]
-----------------------	----------------------

Virkningsmekanisme og effekter

HMG-CoA-reduktasehemmere, statiner: Disse hemmer det første trinnet i sterolsyntesen i leveren og bremser dermed produksjonen av kolesterol. De øker antall LDL-reseptorer i leveren og reduserer dermed nivåene av IDL-, LDL-, og VLDL- kolesterol og dermed også total kolesterolet og triglycider. HDL-kolesterol øker noe. Videre har de en synergistisk effekt med andre lipidsenkende midler. Statinene har også virkninger på trombosemekanismer, endotelfunksjoner og inflammasjonsreaksjoner (98).

Kolestyramin og kolestipol (resiner): Disse binder negativt ladde gallesyrer og gallesalter i tynntarmen, og hindrer dem dermed i å bli reabsorbert og returnere til leveren i det enterohepatiske kretsløp. Det medfører økt oksidasjon av kolesterol til gallesyre og dermed senket kolesterolnivå i blodet. Totalkolesterolet kan reduseres med 10-25% (4).

Omega-3 triglycider (EPA og DHA): Disse har meget sammensatte effekter og reduserer syntesen av VLDL i leveren. Bruk vil redusere triglycider, holde LDL-kolesterol omtrent uendret, mens HDL-kolesterol øker noe. 4 gram daglig gir ca 25 % reduksjon i triglycider (4).

3.2.6 ACE-hemmere (4,82,83)

Bruk

Mange anginapasierter bruker ACE-hemmere på grunn av komorbiditet. Behandling med ACE-hemmer anbefales brukt av koronarsyke pasienter med samtidig diabetes og/eller hjertesvikt (99). Ved stabil angina uten komorbiditet er dokumentasjonen motstridende(100,101).

Ulike typer

ACE-hemmere, usammensatte

Kaptopril	-Capoten®, Captopril®
Enalapril	-Enalapril®, Renitec®
Lisinopril	-Lisinopril®, Vivatec®, Zestril®
Ramipril	-Triatec®
Trandolapril	-Gopten®

Kombinasjoner

Enalapril og diuretika	-Enalapril comp.® (+ hydroklortiazid) -Renitec comp.® (+ hydroklortiazid)
Lisinopril og diuretika	-Vivatec comp.®(+ hydroklortiazid) -Zestoretic®(+ hydroklortiazid)

Virkningsmekanisme og effekter

ACE-hemmere blokkerer angiotensin konverterende enzym, ACE. ACE spalter angiotensin I til den potente vasokonstriktoren angiotensin II.

Andre virkninger er

- nedsatt inaktivering av bradykinin (vasodilatator).
- hemmet sympatikus-aktivering.
- økt utskillelse av salt og vann på grunn av redusert frigjøring av aldosteron fra binyrene.
- økt nyregjennomblødning som særlig skyldes dilatasjon av efferente arterioler.

Vasodilatasjonen som oppstår er derfor et resultat av de ulike virkningene.

ACE-hemmere gir en balansert dilatasjon av vener (redusert preload) og arterier (redusert afterload) og dermed minsket belastning på hjertet. Det redusert vaskulær motstand, senker blodtrykket og øker hjertets minuttvolum, mens hjertefrekvensen endres lite (82).

3.3 Invasiv behandling

Invasiv behandling kan være aktuelt for pasienter som har uttalte symptomer, ikke oppnår tilfredsstillende effekt av medikamentell behandling, eventuelt ikke tolererer medikamenter. Etter hvert som tilgjengeligheten av invasiv behandling er blitt større og komplikasjonsrisikoen er blitt mindre, er slik behandling blitt mer vanlig også hos pasienter med moderate symptomer som et alternativ til medikamentell behandling. Spesielt gjelder dette yngre pasienter.

Bypasskirurgi

Ved bypassoperasjon legger man en anastomose ved hjelp av en leggvene eller a. mammaria interna over det stenotiske området i koronarkaret, slik at blodet kan ledes forbi stenosen. Operasjonsmortalitet ved denne typen inngrep avhenger av en rekke faktorer som kjønn, alder, venstre ventrikkelfunksjon, og andre sykdommer som cerebrovaskulær sykdom, nyresvikt og perifer karsykdom.

Perkutan koronar intervensjon (PCI)

Perkutan koronar intervensjon utføres etter samme metode som angiografi og ofte i tilslutning til denne. Når kateteret er riktig plassert i det stenotiske området, dilateres ballongen som er festet i enden av kateteret med kontrastholdig væske, og det stenotiske partiet presses ut i åreveggen. Ofte legges det inn en stent av metall etter ballongdilatasjonen for å redusere risikoen for restenose.



Bilde 13: PCI-kateter

Bypass kirurgi eller PCI?

Fokal stenose i en rett arterie uten proksimale slynger på arterien egner seg godt for revaskularisering PCI. Lange, sterkt kalsifiserte stenoser i slyngede kar eller ved en bifurkasjon eller kroniske totalokklusjoner er mindre egnet (102). Utblokking er blitt standard førstebehandling hos pasienter med en- og tokarsykdom, ofte supplert med innsetting av én eller flere stenter.

Utblokking kan også være nyttig ved symptomgivende stenoser i transplantater eller anastomoser etter tidligere kirurgi hvor risikoen ved reoperasjon er forhøyet. For trekarsykdom med eller uten stenose av venstre hovedstamme vil avveiningene ofte være vanskelige og av teknisk art. Sammenliknende studier går i favør av bypasskirurgi etter 3-5 år (103). Fordelene med PCI sammenlignet med bypass er at man ved PCI unngår generell anestesi, ubehagelig sternotomi, høsting av arterie eller vene og andre komplikasjoner knyttet til større kirurgiske inngrep. PCI innebærer knapt et døgn i sykehus og inngrepet kan gjentas. Mortaliteten er lav og den vanligste komplikasjonen er restenose som vanligvis sees innen 6 måneder.

Ryggmargstimulering

Ryggmargstimulering kan være et alternativ ved terapiresistent, invalidiserende angina pectoris. Behandlingen har så vel antianginøs som antiiskemisk effekt. Mekanismene bak denne effekten er ikke helt klare. Tilbud om ryggmargstimulering finnes ved enkelte regionsykehus i Norge

DEL II

4 Trender i medikamentell behandling av stabil angina pectoris i Helse Øst

I 1995 registrerte Kjell Midtbø medikamentbruken hos ca 200 pasienter med stabil angina pectoris henvist til koronar angiografi ved Ullevål US. Resultatene er ikke publisert, men data fra undersøkelsen er blitt gjort tilgjengelig for oss i forbindelse med vår undersøkelse. Siden 1995 har flere studier vist at statiner reduserer sykdomsutvikling, hjerteinfarkt og død ved koronar hjertesykdom (104-108). Komplikasjonene i forbindelse med invasiv behandling er redusert siden 1995, hovedsaklig grunnet økt erfaring, bedre platehemmere og introduksjonen av stenter. PCI er i dag mer tilgjengelig og flere pasienter utredes og behandles invasivt nå enn for ti år siden (109,110). Vi ønsket å undersøke 1) hvilke medikamenter som ble brukt i behandling av pasienter med stabil angina, henvist til koronarutredning, i 2005, og 2) om de nevnte forholdene hadde påvirket den medikamentelle behandlingen av pasienter med stabil angina pectoris fra 1995. I perioden oktober 2004 til februar 2005 gjennomførte vi derfor en ny tverrsnittsundersøkelse av pasienter med stabil angina pectoris henvist til koronar angiografi ved Ullevål US.

4.1 Metode

Midtbø registrerte i 1995 alle pasienter henvist til koronar angiografi med tanke på utredning av stabil angina pectoris. Ut fra henvisningsskriv fra henvisende lege og egenmeldingsskjema for medikamenter fylt ut av pasienten, ble kjønn, alder, henvisningsinstans, tidligere ACB-operasjon, tidligere hjerteinfarkt, NYHA-klasse og medisiner som var oppgitt av pasientene i gruppene betablokkere, kalsiumblokkere, langtidsvirkende nitrater, antitrombotika og lipidsenkende medikamenter registrert. Der det var diskrepans mellom henvisningsskriv og

egenmeldingsskjema for medikamenter valgte man å følge egenmeldingsskjemaene. Kun pasienter henvist til koronar utredning på grunn av angina pectoris ble registrert. Pasienter henvist av andre årsaker, som for eksempel klaffefeil, ble ikke registrert.

Vi registrerte pasienter som var henvist til koronar angiografi med tanke på utredning av stabil angina pectoris ved Ullevål US i perioden oktober 2004 til februar 2005. Vi brukte legens henvisningsskriv og pasientens egenmeldingsskjema for medikamenter til å notere de samme parametere som i Midtbøs undersøkelse. I tillegg registrerte vi medikamenter i gruppene ACE-hemmere og ATI-blokkere. Andre medikamenter eller sykdommer ble ikke tatt hensyn til. I henvisninger hvor det ikke var oppgitt NYHA-klasse, men opplysninger om funksjonsnivå og kapasitet ved AKG, ble NYHA-klasse skjønsmessig satt av oss. Der det var diskrepans mellom henvisningsskriv og egenmeldingsskjema for medikamenter valgte vi å følge henvisningsskrivene. Henvisningsskriv med svært mangelfulle pasientopplysninger, eller på bakgrunn av andre årsaker enn angina pectoris, ble ekskludert. Samme registreringsskjema ble brukt både i 1995 og i 2005.

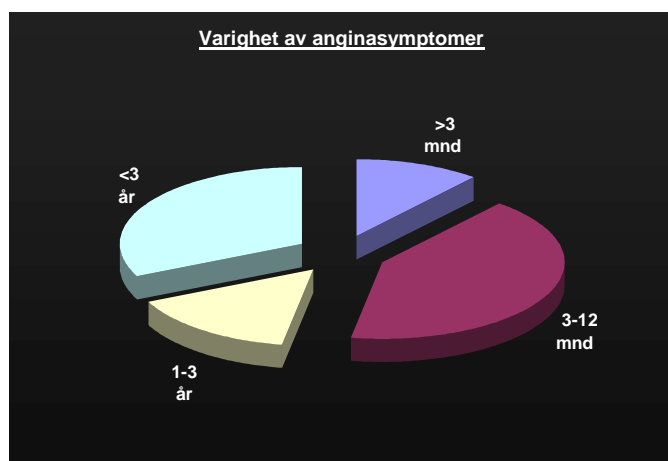
Statistikk

Vi brukte Pearsons Chi-square test for å undersøke forskjeller i medikamentell behandling mellom pasienter henvist i 1995 og pasienter henvist i 2005. P-verdier er tosidige, og verdier $<0,05$ betraktes som statistisk signifikante. Vi regnet ut 95%-konfidensintervall (95 % KI) for gjennomsnittsalder og gjennomsnittlig NYHA-klasse i 2005. Ettersom grunndata fra 1995 ikke var tilgjengelig, var det ikke mulig å regne ut tilsvarende KI for 1995. Statistiske beregninger ble utført med Statistical Package for Social Sciences versjon 13 (SPSS[®] Michigan USA).

4.2 Resultater

Utvalg

I alt ble 196 pasienter av begge kjønn inkludert i 1995. Antall ekskluderte pasienter er ikke oppgitt. Fordelingen mellom kjønnene var 72 % menn (n=141) og 28 % kvinner (n=55). Gjennomsnittsalder var 60,6 år. 47 % (n=93) hadde gjennomgått infarkt og 20 % (n=39) var ACB-operert. Gjennomsnittlig NYHA-funksjonsklass var 2,9 (range 2-4). Symptomvarighet ble ikke registrert.



Figur 1: Varighet av anginasymptomer i 2005

Henvissende sykehus	n
Innlandet Sykehus (Hamar, Gjøvik, Elverum og Lillehammer)	37
Kongsvinger Sykehus	1
Stensby Sykehus	1
Aker Universitetssykehus	31
Lovisengerg Diakonale Sykehus	19
Diakonhjemmet Sykehus	8
Private sentre	20
Senter for hjertesykdommer, Oslo	8
Ullevål Universitetssykehus	44
Andre	9
Manglende opplysninger	17
Totalt	195

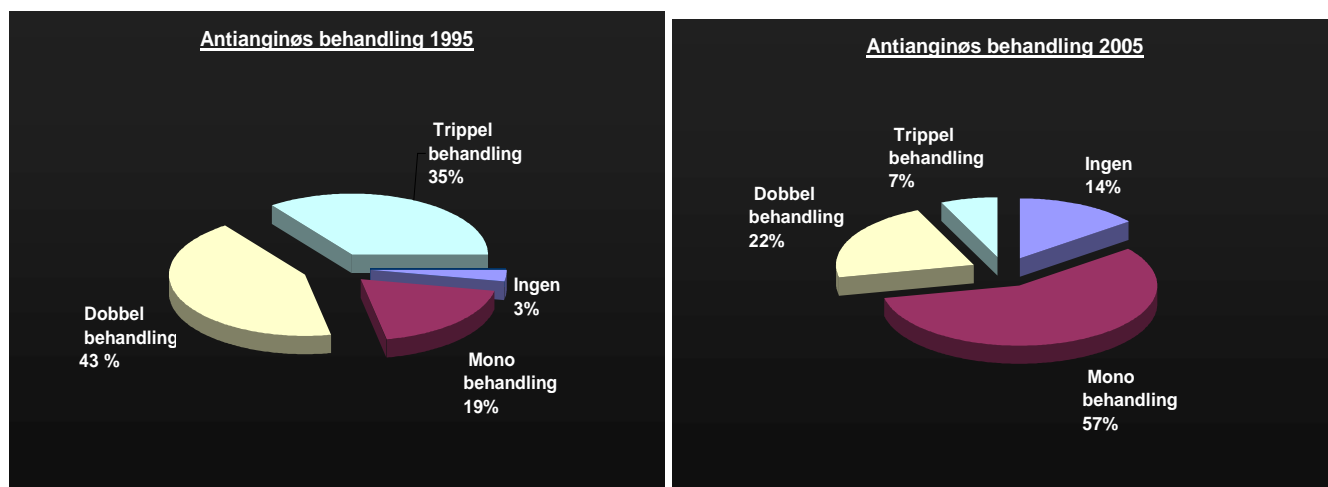
Tabell 1: Henvissende sykehus

I 2005 inkluderte vi i alt 195 pasienter av begge kjønn, 21 pasienter ble ekskludert hovedsaklig på grunn av ufulstendige henvisningsskriv og andre henvisningsårsaker enn angina pectoris. Kjønn registrert for 192 av disse pasientene, 68 % menn (n=130) og 32 % kvinner (n=62). For 183 pasienter ble alder registrert og gjennomsnittsalder var 61,8 år (range 36 – 83, 95 % KI: 60,5-63,0). Av de inkluderte henvisningene innholdt 180 opplysninger om funksjonsklasse, varighet av symptomer og tidligere sykdommer. 37 % (n=67) av disse hadde tidligere gjennomgått hjerteinfarkt. I den samme gruppen var 11 % (n=19) av pasientene ACB-operert. I

97 henvisninger var NYHA-klasse oppgitt. Gjennomsnittlig funksjonsklasse var 2,3 (range 1-4, 95 % KI: 2,1-2,4). I 72 av henvisningene var symptomvarighet angitt. Gjennomsnittlig varighet var 43 mnd. (1-300 mnd.)(Figur 1).

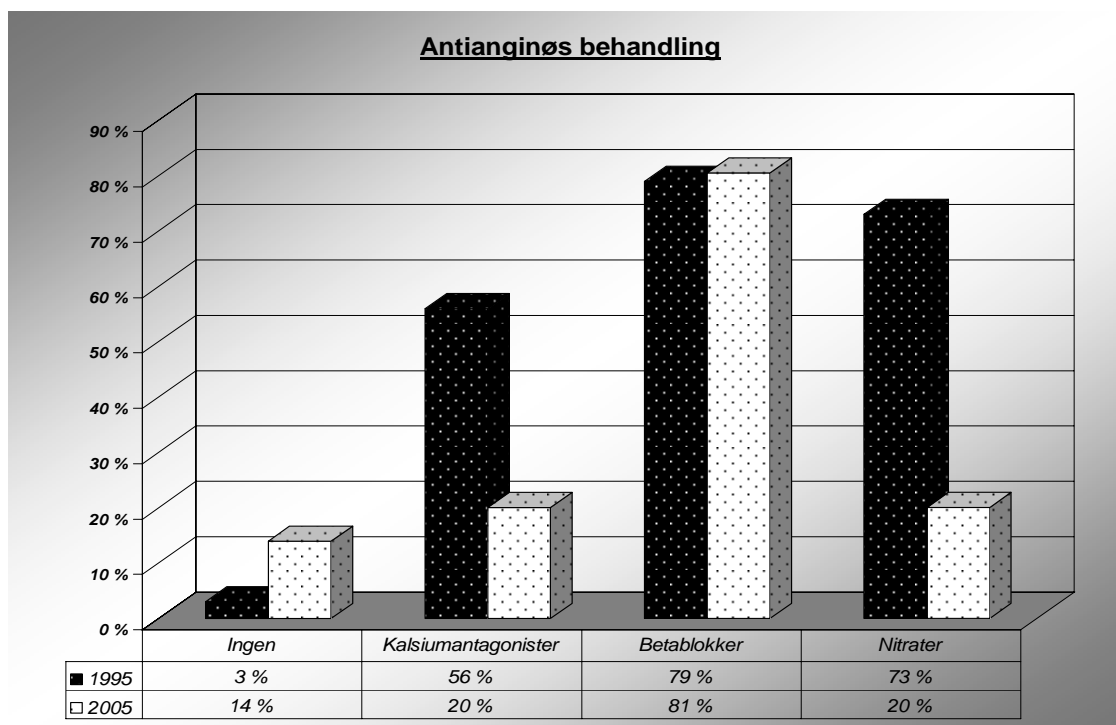
Antianginøs behandling:

Vi fant at 86 % (n=167) av pasientene brukte antianginøse medikamenter i 2005. 81 % (n=157) brukte betablokker, 20 % (n=39) brukte kalsiumantagonister og 20 % (n=39) brukte langtidsvirkende nitrater. 57 % av pasientene fikk monobehandling (n=112), 22 % (n=42) fikk dobbelbehandling, mens kun 7 % (n=13) fikk trippelbehandling. Blant de som fikk monobehandling ble betablokker brukt av 92 % (n=103), mens kalsiumantagonister og nitrater ble brukt av henholdsvis 6 % (n=7) og 2 % (n=2). Når to medikamenter ble kombinert, var betablokker og langtidsvirkende nitrat den vanligste kombinasjonen, brukt av 55 % (n=23). Betablokker ble brukt sammen med kalsiumantagonister av 43 % (n=18), mens kalsiumantagonister sammen med langtidsvirkende nitrat ble brukt av 2 % (n=1).



Figur 2: Fordeling av antianginøs behandling i 1995 og 2005.

I 2005 var signifikant flere pasienter uten antianginøs behandling på henvisningstidspunktet sammenlignet med 1995 (14 % i 2005 mot 3 % i 1995, $p < 0,001$). Monobehandling var også hyppigere i 2005 (57 % mot 19 %, $p < 0,001$). Videre var det signifikant flere pasienter som fikk dobbelbehandling (22 % mot 43 %, $p < 0,001$) og trippelbehandling (7 % mot 35 %, $p < 0,001$) i 1995. I 1995 ble kalsiumantagonister brukt av 56 % (mot 20 % i 2005, $p < 0,001$) og langtidsvirkende nitrater ble brukt av 73 % i 1995 mot (20 % i 2005, $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i bruken av betablokkere (79 % i 1995 mot 81 % i 2005, $p = 0,73$).



Figur 3: Fordeling av antianginøs behandling i 1995 og 2005.

Metoprolol var den hyppigst foreskrevne betablokkeren i 2005 og ble brukt av 85 % av pasientene, mens amlodipin var den mest brukte kalsiumblokkeren. Blant dem som brukte langtidsvirkende nitrat brukte 95 % isosorbidmononitrat (tabell 2).

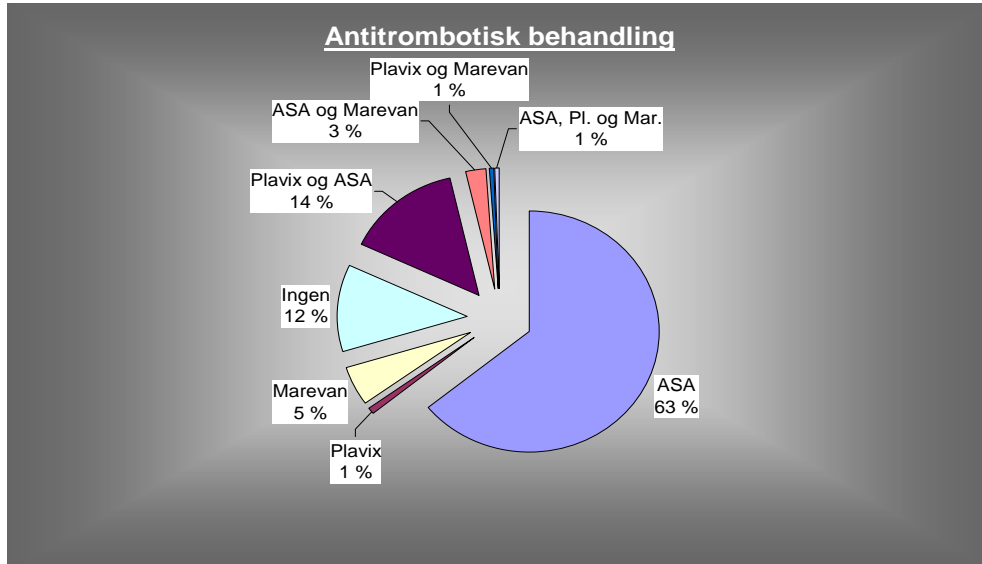
Betablokker	n		Kalsiumantagonister	n		Nitrater	n	
Metoprolol	133	85 %	Amlodipin	23	59 %	Isosorbidmononitrat	37	95 %
Atenolol	11	7 %	Nifedipin*	7	18 %	Isosorbidbinitrat	1	3 %
Bisoprolol	6	4 %	Felodipin	3	8 %	Glyceroltrinitrat	1	3 %
Carvedilol	3	2 %	Lerkanidipin	1	3 %			
Sotalol	1	1 %	Diltiazem*	5	13 %			
Manglende opplysninger	3	2 %	Verapamil	1	3 %			
Totalt	157	101 %		39	104 %		39	101%
			*(1 pas. både Nifedipin og Diltiazem)					

Tabell 2: Viser pasientfordelingen på de ulike virkestoffene under gruppene betablokker, kalsiumantagonister og nitrater.

Antitrombotisk behandling:

Vi registrerte bruken av ASA, klopidogrel og warfarin og eventuelle kombinasjoner av disse. 64 % (n=125) av pasientene brukte ASA alene, 14 % (n=28) brukte ASA i kombinasjon med klopidogrel, 3 % (n=5) brukte ASA i kombinasjon med warfarin og 0,5 % (n=1) brukte ASA i kombinasjon med både klopidogrel og warfarin. 5 % (n=10) av pasientene brukte warfarin alene og 0,5 % (n=1) brukte warfarin i kombinasjon med klopidogrel. 1 % (n=2) brukte klopidogrel alene. Totalt ble ASA brukt av 82 % (n=159) av pasientene, klopidogrel av 16 % (n=32) og warfarin av 9 % (n=17). To pasienter brukte annen platehemmer. For tre pasienter ble det oppgitt kontraindikasjoner mot ASA. Ingen av dem fikk noen annen antitrombotisk behandling.

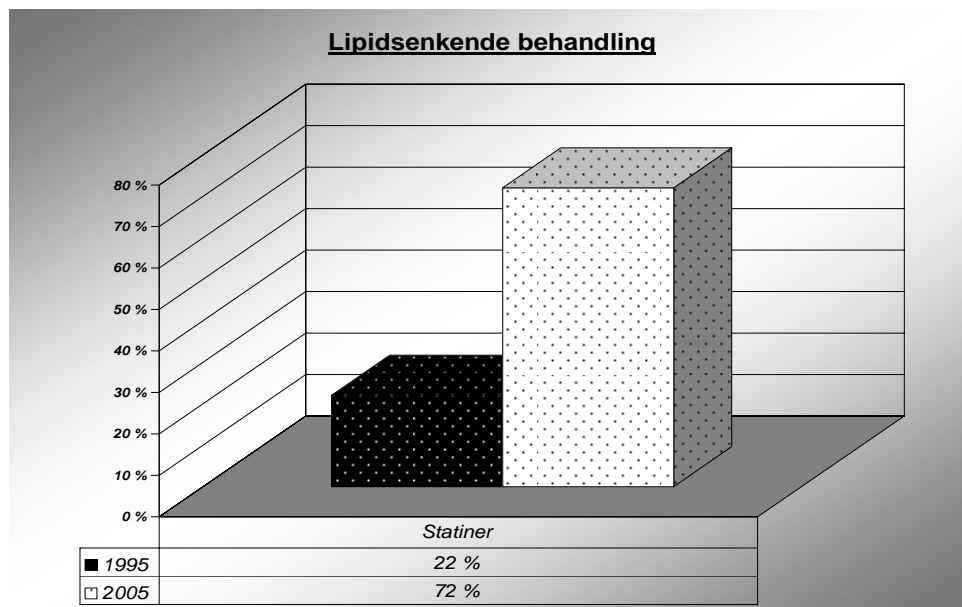
I 1995 ble kun bruken av ASA og warfarin registrert. Sammenligner vi våre data med 1995 ser vi en økning i total bruk av ASA (82 % mot 72 % i 1995, $p < 0,05$). Samtidig ser vi en signifikant nedgang i bruk av warfarin (9 % mot 27 % i 1995, $p < 0,001$). Kombinasjonen ASA og warfarin ble i 1995 brukt av 5 % (n=10).



Figur 4: Fordeling av antitrombotisk behandling i 2005

Lipidsenkende medikamenter:

Statiner ble i 2005 brukt av 72 % (n=140) av pasientene mot kun 22 % (n=44) av pasientene i 1995. Dette er en statistisk høysignifikant økning sammenlignet med 1995 ($p < 0,001$). For to pasienter ble det i 2005 oppgitt kontraindikasjon mot statiner.



Figur 5: Lipidsenkende behandling i 1995 og 2005

ACE-hemmere og ATI-blokkere

I 1995 ble verken bruken av ACE-hemmere eller ATI-blokkere registrert. I 2005 fant vi at 34 % (n=67) av pasientene brukte enten en ACE-hemmer eller en ATI-blokker.

Kjønn

Vi fant ingen signifikant forskjell i kjønnsfordelingen i de to utvalgene. (32 % kvinner i 2005 og 28 % kvinner i 1995, $p=0,36$). Vi undersøkte om det forelå noen forskjeller mellom kjønnene med tanke på antianginøs-, antitrombotisk- og statinbehandling i 2005. Når det gjaldt antianginøs behandling og bruk av statiner fant vi ingen forskjeller (tabell 3 og 4). Det var imidlertid en forskjell i bruken av antitrombotisk behandling hos kvinner og menn (81 % av kvinnene mot 92 % blant mennene, $p=0,03$). Denne forskjellen utgjøres i hovedsak av at flere menn enn kvinner bruker kombinasjonen klopidogrel og ASA. Hvert medikament for seg utgjorde ingen forskjell (tabell 5). Data fra 1995 for å regne på forskjeller mellom kjønnene var ikke tilgjengelige.

Antianginøs behandling	Totalt		Menn		kvinner		p-verdier
Ingen	28	14 %	17	13 %	10	16 %	$p = 0,57$
Monobehandling	112	57 %	79	61 %	32	52 %	$p = 0,23$
Dobbelbehandling	42	22 %	26	20 %	16	26 %	$p = 0,36$
Trippelbehandling	13	7 %	8	6 %	4	6 %	$p = 0,94$
Totalt	195	100 %	130	100 %	62	100 %	

Tabell 3: Antianginøs behandling. Fordelingen mellom ingen behandling, monobehandling, dobbelbehandling og trippelbehandling, totalt og for kvinner og menn.

Statiner						
Totalt		Menn		Kvinner		p-verdi
140	72 %	95	73 %	42	68 %	$p = 0,44$

Tabell 4: Viser andelen statinbrukere totalt og for kvinner og menn.

Antitrombotisk behandling							
	Totalt		Menn		Kvinner		p-verdier
ASA	125	64 %	84	65 %	40	65 %	p = 0,99
Klopidogrel	2	1 %	1	0,5 %	1	2 %	
Warfarin	10	5 %	6	5 %	3	5 %	p = 0,95
Klopidogrel og ASA	28	14 %	24	18 %	4	6 %	p = 0,03
ASA og Warfarin	5	3 %	2	2 %	2	3 %	
Klopidogrel og Warfarin	1	0,5 %	1	0,5 %	0	0 %	
ASA, Klopidogrel og Warfarin	1	0,5 %	1	0,5 %	0	0 %	
Ingen	23	12 %	11	8 %	12	19 %	p = 0,03
Totalt	195	100 %	130	99,5 %	62	100 %	

Tabell 5: Oversikt over forskjellige kombinasjoner av antitrombotisk behandling. Fordeling totalt og for kvinner og menn.

Tidligere hjerteinfarkt

37 % (n=67) av pasientene fra 2005 hadde gjennomgått hjerteinfarkt mot 47 % (n=93) av pasientene fra 1995 (p=0,009). Vi undersøkte om det var forskjeller i bruken av statiner, betablokker og ACE-hemmere eller ATI-blokker mellom infarktgruppen og ikke-infarktgruppen i 2005. For statiner var det en klar forskjell med 90 % (n=60) i infarktgruppen mot 62 % (n=70) i ikke-infarktgruppen (p<0,001). 49 % (n=33) av pasientene i infarktgruppen brukte ACE-hemmer eller ATI-blokker mot 30 % (n=34) i ikke-infarktgruppen (p=0,01). For betablokker fant vi ingen forskjeller (85 % mot 76 %, n=57 mot 86, p=0,15). I 1995 ble pasientene ikke inndelt i disse gruppene med tanke på forskjeller i behandling.

4.3 Diskusjon

Hovedfunn

Gjennomsnittsalder for pasientene henvist til koronar angiografi endret seg ikke fra 1995 til 2005. Forholdet mellom menn og kvinner var heller ikke endret. Imidlertid var andelen av pasienter med gjennomgått infarkt signifikant større i 1995.

Vi fant en statistisk signifikant nedgang i bruk av antianginøse medikamenter fra 1995 til 2005. I denne gruppen var det bruk av langtidsvirkende nitrater og kalsiumantagonister som var redusert. Derimot var det ingen endring i bruken av betablokkere. Vi fant også en signifikant økning i bruken av ASA, mens færre pasienter fikk warfarin. Videre har det vært en høysignifikant økning i bruk av statiner sammenlignet med 1995.

I 2005 brukte signifikant flere menn antitrombotika enn kvinner, og forskjellen ble først og fremst utgjort av flere menn fikk kombinasjonsbehandling med ASA og klopidogrel. For de øvrige medikamentgruppene fant vi ingen forskjeller mellom kjønnene.

Det var flere som brukte statiner og ACE-hemmer/ATI-blokker av de med gjennomgått infarkt enn de som ikke hadde gjennomgått infarkt, mens det ikke var forskjell i bruken av betablokkere.

Mulige årsaker til endringene

Blant pasienter henvist til koronar angiografi var det i 2005 færre med gjennomgått infarkt enn i 1995. Selv om det ikke kan vises statistisk (pga. manglende data fra 1995) ser det også ut som at gjennomsnittlig NYHA-klasse er lavere hos pasienter henvist i 2005. Dette kan ha sammenheng med redusert forekomst av infarkt i befolkningen generelt (111). Siden 1995 er PCI-tilbudet økt, komplikasjonsraten redusert og risiko for restenose etter behandlingen er redusert etter introduksjonen av stenter. I tillegg er det vist at PCI-behandling gir bedre symptomlindring enn antianginøse medikamenter (112), og dette gjør at det nå er mer aktuelt å behandle pasientene med PCI tidligere i sykdomsforløpet. Disse forholdene kan også være med å forklare at gjennomsnittlig NYHA-klasse ser ut til å være redusert.

At PCI har vist seg å redusere forekomst av symptomer sammenlignet med antianginøse medikamenter kan være med å forklare nedgangen i bruken av disse medikamentene.

Trippelbehandling har ikke vist seg å være mer effektiv enn dobbelbehandling (113) og dette kan også tenke seg å medvirke til nedgangen. Reduksjonen i antianginøs medikasjon viser seg først og fremst i bruken av langtidsvirkende nitrater og kalsiumblokkere, mens det fremdeles er mange som bruker betablokkere. En medvirkende årsak til dette kan være at bruk av betablokkere har vist redusert dødelighet ved hjertesvikt og etter myokardinfarkt (92,114). Det kan derfor tenkes at betablokkere antas å ha en protektiv effekt også hos anginapasienter. Ingen av de antianginøse medikamentene har imidlertid vist seg å redusere dødelighet ved stabil angina uten tidligere gjennomgått hjerteinfarkt eller hjertesvikt.

Det er som i 1995 stor forskjell på andelen kvinner og menn i utvalget. Kvinner får i gjennomsnitt koronarsykdom ca 10 år senere enn menn (115,116), og dette kan være én forklaring på at færre kvinner blir henvist, ettersom eldre pasienter sjeldnere henvises til angiografi og PCI (117). Det har tradisjonelt vært stor fokus på koronarsykdom hos menn, og det har vært hevdet at koronar hjertesykdom er underdiagnostisert hos kvinner og at symptomene ofte blir feiltolket (115,116). Dette kan også være med å forklare kjønnsfordelingen i utvalget. Data fra the Euro Heart Survey of Stable Angina viser at kvinner har mindre sjanse for å bli henvist til koronar angiografi enn menn (118).

Vi fant at det i 2005 var vanligere å bruke ASA, og mindre vanlig å bruke warfarin, enn i 1995. Studier på slutten av 90-tallet som sammenlignet bruk av warfarin og ASA viste ingen forskjeller i antall hjerneslag, hjerteinfarkt eller død hos pasienter med koronarsykdom (119). Det var imidlertid høyere forekomst av blødningskomplikasjoner ved bruk av warfarin, og det ble foreslått at lavdose ASA skulle bør foretrekkes ved langtidsbehandling av pasienter med stabil kronisk koronarsykdom (120). Bruk av warfarin krever også tettere pasientoppfølging. Disse faktorene kan være med å forklare endringene. Andre tilstander, som for eksempel atrieflimmer, kan tenkes å ha påvirket valg av medikament, men komorbiditet ble ikke registrert

verken i 1995 eller 2005. En mulig forklaring på de kjønnsforskjellene vi finner i antitrombotisk behandling kan være at menn har større sannsynlighet for å henvises til PCI enn kvinner (118), og at epidemiologiske undersøkelser viser at flere menn har gjennomgått hjerteinfarkt (121). Kombinasjonsbehandling med ASA og klopido-rel er indisert etter PCI-behandling og etter gjennomgått hjerteinfarkt, og flere menn vil derfor få denne kombinasjonen.

Siden 1995 har flere studier vist en sammenheng mellom lipidsenkende behandling med statiner og beskyttelse mot koronarsykdom (104-108). Det er derfor ikke overraskende at økningen i bruken av statiner er stor. I infarkt-gruppen var antallet brukere 90 % og viser at statiner er godt innarbeidet som sekundærprofylakse etter infarkt.

Bruken av ACE-hemmere og ATI-blokkere ble ikke registrert i 1995. Retningslinjer anbefaler bruk av en ACE-hemmer ved samtidig diabetes eller hjertesvikt (5). Ettersom vi ikke valgte å se på komorbiditet (unntatt infarkt) er det vanskelig å si noe om indikasjonen for bruk av ACE-hemmere i vår populasjon.

Andres funn

Gjennom søk i Pubmed, Embase og Google har vi ikke kunnet finne noen publikasjoner som omhandler endringer i medikamentell behandling av stabil angina pectoris de siste ti år. Vi fant imidlertid to studier som omhandler hvordan pasienter med stabil angina ble medikamentell behandlet. Daly og medarbeidere (122) fant i ”The Euro Heart Survey” store forskjeller mellom de europeiske landene. I ”The Euro Heart Survey” registrerte man polikliniske pasienter som ut fra klinikk hadde fått diagnosen stabil angina pectoris i perioden mars til desember 2002. Pasientene ble inkludert i studien etter en førstegangsvurdering hos en kardiolog, og man noterte blant annet hvilken medikamentell behandling pasientene fikk. 3779 pasienter med gjennomsnittsalder 61 år ble inkludert. Norge var ikke blant de 35 landene som var med i

studien. I de landene det er naturlig å sammenligne Norge med (Danmark, Finland, Sverige og England) fant man samlet at 85 % av pasientene brukte ASA, 61 % brukte statiner, 68 % brukte betablokkere, 67 % brukte nitrater, 29 % brukte kalsiumantagonister og 21 % brukte ACE-hemmere.

Eastaugh og medarbeidere (123) studerte resultater fra “the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey”. Mellom april 2001 og november 2002 ble 7074 pasienter fra Kina, Tsjekkia, Hellas, Ungarn, Portugal, Russland og Slovakia registrert. Pasientene måtte ha hatt minst en angina-episode de siste fire ukene for å bli inkludert. Både første- og andrelinjesentere deltok. Samlet fant man at 97 % av pasientene brukte ett antianginøst medikament, 51,5 % fikk dobbelbehandling og 22,5 % trippelbehandling. 47,9 % brukte lipidsenkende medikamenter og 89,2 % fikk antitrombotisk behandling. De to studiene er ikke helt sammenlignbare med vår undersøkelse ettersom pasientgrunnlagene var ulike.

Begrensninger og svakheter

Vi undersøkte hvordan anginapasierter ble medikamentelt behandlet på et gitt tidspunkt. Til dette formålet egner en tverrsnittsstudie med bruk av registreringsskjema seg godt. Ved å rekruttere pasienter fra ventelisten for koronar angiografi ved Ullevål Universitetssykehus fikk vi tilgang til et stort antall pasienter fra samme geografiske område som i 1995, og utvalgene er sammenlignbare. Vår undersøkelse sier imidlertid lite om behandlingen av anginapasierter på Østlandet generelt fordi vi har hentet pasienter fra en selektert gruppe. Det kan tenkes at pasienter som blir henvist til angiografi får en annen medikamentell behandling enn pasienter som ikke blir henvist. Vi kan heller ikke si noe sikkert om utviklingen av den medikamentelle behandlingen av anginapasierter på Østlandet. Det er nå lavere terskel for å henvise til koronar angiografi (med eventuell PCI) for alle aldersgrupper. Det er færre pasienter med gjennomgått

infarkt blant dem som blir henvist, og det ser som om gjennomsnittlig NYHA-klasse er redusert. Dermed er det ikke sikkert at vi har fått to like utvalg av anginapopulasjonen på Østlandet fra 1995 og 2005, og grunnlaget for å si noe om endringene i behandlingen svekkes. Ettersom vi har rekruttert pasienter fra samme gruppe og på samme måte som i 1995, kan undersøkelsen imidlertid si noe om endringer i den medikamentelle behandlingen av anginapasienter henvist til koronar angiografi ved Ullevål US.

For å få bedre oversikt over den medikamentelle behandling på Østlandet både i 1995 og 2005, kunne man bedt et utvalg av fastleger, evt. hjertepoliklinikker, registrere medikamentell behandling av pasienter med stabil angina over et gitt tidsrom. På den måten ville man få et mer representativt utvalg for kartlegging av medikamentforbruket.

I tilfeller der medikamentlistene i legens henvisningskriv og pasientens egenmeldingsskjema ikke stemte overens valgte vi å ta hensyn til medikamentlisten i henvisningskrivet. Vi mente at dette ga det riktige bildet av hvordan legen behandlet pasienten da beslutning om henvisning ble tatt. Det var også på dette tidspunktet de øvrige opplysninger om pasienten ble gitt. Medikasjonen kan i ettertid ha blitt endret uten at vi vet årsakene til det, eventuelt kan pasienten ha glemt å føre opp et medikament. I 1995 valgte man å ta hensyn til pasientenes egenmeldingsskjema. I 2005 var det imidlertid svært få tilfeller (<5 %) med forskjeller mellom legens og pasientens medikamentlister, og det er lite trolig at dette påvirker resultatene av sammenligningen mellom 1995 og 2005 i vesentlig grad. At vi registrerte medikamentbruken fra to uavhengige kilder som stemte godt overens, styrker derimot våre resultater fra 2005. For å få enda sikrere resultater kunne vi sjekket opplysninger fra andre kilder, for eksempel ved å gjøre stikkprøver fra pasientenes journaler eller intervjuet pasientene.

Flere av henvisningskrivene inneholdt få opplysninger om pasienten som gjorde registreringen vanskelig. Kriterier for hvilke av disse som skulle ekskluderes var ikke godt nok

definert på forhånd. Noen av de inkluderte pasientene gjør resultatene mer uoversiktlige, og burde nok vært ekskludert. Blant annet er 3 pasienter uten opplysning om kjønn, og 12 pasienter uten opplysninger om alder inkludert.

4.4 Konklusjon

Blant pasienter som ble henvist til koronarutredning med koronar angiografi ved Ullevål US fra helseregion øst i perioden oktober 2004 til februar 2005 er bruken av symptomforebyggende antianginøs behandling signifikant redusert sammenlignet med pasienter som ble henvist til utredning i 1995. Flere pasienter brukte ingen antianginøs behandling på henvisningstidspunktet i 2005 enn i 1995, og signifikant flere pasienter brukte to eller tre forebyggende medikamenter i 2005. Videre fant vi en betydelig økning i bruken av lipidsenkende behandling med statiner blant pasienter som ble henvist i 2005 sammenlignet med 1995.

5. Referanseliste

- (1) Kumar V; Cotran RS; Robbins SL (1997), *Basic Pathology*, s.282-9,312. USA: W.B. Saunders Company
- (2) Heberden W. *Some account of a disorder of the breast*. Med Trans Coll Physicians Lond 1772;2:59-67.
- (3) Brotherwell D, Sandison AT, eds. *Diseases in Antiquity: A Survey of the Diseases, Injuries and Surgery and Early Populations*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1967:474-488.
- (4) Samstad S, Meland E, *Norsk Elektronisk Legehåndbok 13/2005, Angina Pectoris*, <http://www.legehandboka.no/>
- (5) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr., Fihn SD, Fraker TD Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. *ACC/AHA 2002 guideline update 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 to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina)*. 2002. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
- (6) Hjertekirurgiregisteret 2004.
- (7) Folkehelseinstituttets hjemmesider, mars 2006. (www.fhi.no)
- (8) Murrell, W. *Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris*. Lancet 1879; 1:80.
- (9) Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. *Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men*. Eur Heart J 2002; 23: 706-13.
- (10) McGill HC, McMahan A, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; for the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men*. Circulation 2002; 105: 2712-8.
- (11) Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. *Long-term Exercise and Atherogenic Activity of Blood Mononuclear Cells in Persons at Risk of Developing Ischemic Heart Disease*. JAMA 1999; 281:1722-1727.
- (12) Stamler J, Neaton J, Wentworth D. *Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease*. Hypertension 1993;13:2-12.
- (13) Kannel WB, Danneberg AL, Levy D. *Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy*. Am J Cardiol.; 1987 Dec 14;60(17):851-931
- (14) Rossouw JE. *Lipid-lowering interventions in angiographic trials*. Am J Cardiol 1995;76:86C-92C.
- (15) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.)
- (16) Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ, Rozek MM. *Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for diabetes mellitus*. Circulation 1992;15:1156-67.
- (17) McBride PE. *The health consequences of smoking. Cardiovascular diseases*. Med Clin North Am 1992;76:333-53.

- (18) Ernst E, Resch KL. *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1993;118:956-63.
- (19) Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. *Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor*. Ann Epidemiol 1992;2:457-66.
- (20) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. Circulation 1983;67:968-77.
- (21) Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. *Physical activity and the incidence of coronary heart disease*. Ann Rev Public Health 1987; 8: 253 - 87.
- (22) Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival*. JAMA 1993;270:1819-25.
- (23) Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh C-C. *Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni*. N Engl J Med 1986; 314: 605 - 13.
- (24) Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC et al. *A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women*. N Engl J Med 1999; 341: 650 - 8.
- (25) Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. *Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men*. N Engl J Med 1993; 328: 533 - 7.
- (26) Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. *Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women*. JAMA 1989; 262: 2395 - 401.
- (27) Haslett C; Chilvers ER; Boon NA; Colledge NR; Hunter JA (2002), *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, s. 358-442. India: Churchill Livingstone
- (28) Despopoulos A; Silbernagl S (2001), *Color Atlas of Physiology*, s.210-1, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- (29) Koerselman J, de Jaegere PP et al. *Cardiac ischemic score determines the presence of coronary collateral circulation*. Cardiovasc Drugs Ther. 2005 Aug; 19(4):283.
- (30) Stokke, O (2000), *Klinisk Biokjemi og Fysiologi*, s.195-201. Oslo: Gyldendal Akademisk
- (31) Panigua OA; Bryant MB; Panza JA; *Role of endothelial nitric oxide in shear stress –induced vasodilation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients*. Circulation 2001 Apr 3;103(13):1752-8.
- (32) Piro M; Giubilato G; Pinelli M; Giordano Sciacca P; Biasucci LM; *Endothelium and Inflammation*. Panminerva Med 2005 Jun;47(2):75-80.
- (33) Davignon J; Ganz P; *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis* Circulation 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32.
- (34) Silbernagl S; Lang F (1998), *Color Atlas of Pathophysiology*, s. 216-20. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

- (35) Chauhan A; Mullins PA; Taylor G; Petch MC; Schofield PM; *Cardioesophageal reflex: a mechanism for "linked angina" in patients with angiographically proven coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 1996 Jun;27(7):1621-8.
- (36) Baliga RR; Rosen SD; Camici PG; Kooner JS; *Regional myocardial blood flow redistribution as a cause of postprandial angina pectoris*. Circulation 1998 Mar 31;97(12):1144-9.
- (37) Foreman RD; *Mechanisms of cardiac pain*. Annu Rev Physiol 1999;61:143-67.
- (38) Benson CJ; Eckert SP; McCleskey EW; *Acid-evoked currents in cardiac sensory neurons: A possible mediator of myocardial ischemic sensation*. Circ Res 1999 Apr 30;84(8):921-8.
- (39) Longhurst JC; Tjen-A-Looi SC; Fu LW; *Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes*. Ann N Y Acad Sci 2001 Jun;940:74-95.
- (40) Lagerqvist B; Sylven C; Beermann B; Helmius G; Waldenstrom A; *Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain--an inquiry into the nature of visceral pain*. Cardiovasc Res 1990 Aug;24(8):609-13.
- (41) Strong JP; Malcom GT; McMahan CA; Tracy RE; Newman WP 3rd; Herderick EE; Cornhill JF; *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. JAMA 1999 Feb 24;281(8):727-35.
- (42) Hagiwara H; Mitsumata M; Yamane T; Jin X; Yoshida Y; *Laminar shear stress-induced GRO mRNA and protein expression in endothelial cells*. Circulation 1998 Dec 8;98(23):2584-90.
- (43) Vink H; Constantinescu AA; Spaan JA; *Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion*. Circulation 2000 Apr 4;101(13):1500-2.
- (44) Clarkson P; Celermajer DS; Powe AJ; Donald AE; Henry RM; Deanfield JE; *Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease*. Circulation 1997 Nov 18;96(10):3378-83.
- (45) The Expert Panel; *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Arch Intern Med 1988 Jan;148(1):36-69.
- (46) Assmann G; Schulte H; *Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study*. Am J Cardiol 1992 Sep 15;70(7):733-7.
- (47) Podrez EA; Febbraio M; Sheibani N; Schmitt D; Silverstein RL; Hajjar DP; Cohen PA; Frazier WA; Hoff HF; Hazen SL; *Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species*. J Clin Invest 2000 Apr;105(8):1095-108.
- (48) Berliner JA; Navab M; Fogelman AM; Frank JS; Demer LL; Edwards PA; Watson AD; Lusis AJ; *Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics*. Circulation 1995 May 1;91(9):2488-96.
- (49) Mathew V; Cannan CR; Miller VM; Barber DA; Hasdai D; Schwartz RS; Holmes DR Jr; Lerman A; *Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia*. Circulation 1997 Sep 16;96(6):1930-6.

- (50) O'Brien KD; Olin KL; Alpers CE; Chiu W; Ferguson M; Hudkins K; Wight TN; Chait A; *Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins.*
- (51) Fuster V, Ross R, Topol EJ (1996), *Atherosclerosis and Coronary Disease, Volume One, s. 1-13.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- (52) Young JL; Libby P; Schonbeck U; *Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis.* Thromb Haemost 2002 Oct;88(4):554-67.
- (53) Anderson JL; Carlquist JF; Muhlestein JB; Horne BD; Elmer SP; *Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1998 Jul;32(1):35-41.
- (54) Pasceri V; Willerson JT; Yeh ET; *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells.* Circulation 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
- (55) Zwaka TP; Hombach V; Torzewski J; *C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis.* Circulation 2001 Mar 6;103(9):1194-7.
- (56) Verma S; Wang CH; Li SH; Dumont AS; Fedak PW; Badiwala MV; Dhillon B; Weisel RD; Li RK; Mickle DA; Stewart DJ; *A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis.* Circulation 2002 Aug 20;106(8):913-9.
- (57) Iiyama K; Hajra L; Iiyama M; Li H; DiChiara M; Medoff BD; Cybulsky MI; *Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation.* Circ Res 1999 Jul 23;85(2):199-207.
- (58) Sampietro T; Tuoni M; Ferdeghini M; Ciardi A; Marraccini P; Prontera C; Sassi G; Taddei M; Bionda A; *Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia.* Circulation 1997 Sep 2;96(5):1381-5.
- (59) Ranheim T; Halvorsen B; *LOX-1- en aktør ved hjerte- og karsykdommer?* Tidsskr Nor Lægeforening 2006; 126: 753-5. Roberts N; Janghiri M; Xu Q; *Progenitor cells in vascular disease.* J. Cell. Mol. Med. 2005 Jul-Sep;9(3):583-91.
- (60) Kullo IJ; Edwards WD; Schwartz RS; *Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications.* Ann Intern Med 1998 Dec 15;129(12):1050-60.
- (61) Dirksen MT; van der Wal AC; van den Berg FM; van der Loos CM; Becker AE; *Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow.* Circulation 1998 Nov 10;98(19):2000-3.
- (62) van der Wal AC; Becker AE; van der Loos CM; Das PK; *Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology.* Circulation 1994 Jan;89(1):36-44.
- (63) Bayes-Genis A; Conover CA; Overgaard MT; Bailey KR; Christiansen M; Holmes DR Jr; Virmani R; Oxvig C; Schwartz RS; *Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2001 Oct 4;345(14):1022-9.

- (64) Galis ZS; Sukhova GK; Kranzhofer R; Clark S; Libby P; *Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases*. Proc Natl Acad Sci U S A 1995 Jan 17;92(2):402-6.
- (65) Xu XP; Meisel SR; Ong JM; Kaul S; Cercek B; Rajavashisth TB; Sharifi B; Shah PK; *Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages*. Circulation 1999 Mar 2;99(8):993-8.
- (66) Kaartinen M; van der Wal AC; van der Loos CM; Piek JJ; Koch KT; Becker AE; Kovanen PT; *Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture*. J Am Coll Cardiol 1998 Sep;32(3):606-12.
- (67) Nakajima T; Schulte S; Warrington KJ; Kopecky SL; Frye RL; Goronzy JJ; Weyand CM; *T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes*. Circulation 2002 Feb 5;105(5):570-5.
- (68) Little WC; Constantinescu M; Applegate RJ; Kutcher MA; Burrows MT; Kahl FR; Santamore WP; *Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?* Circulation 1988 Nov;78(5 Pt 1):1157-66.
- (69) Giroud D; Li JM; Urban P; Meier B; Rutishauer W; *Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography*. Am J Cardiol 1992 Mar 15;69(8):729-32.
- (70) Glagov S; Weisenberg E; Zarins CK; Stankunavicius R; Kolettis GJ; *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med 1987 May 28;316(22):1371-5.
- (71) Schoenhagen P; Ziada KM; Kapadia SR; Crowe TD; Nissen SE; Tuzcu EM; *Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study*. Circulation 2000 Feb 15;101(6):598-603.
- (72) Falk E; *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi*. Br Heart J 1983 Aug;50(2):127-34.
- (73) MacIsaac AI; Thomas JD; Topol EJ; *Toward the quiescent coronary plaque*. J Am Coll Cardiol 1993 Oct;22(4):1228-41.
- (74) Falk E; *Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion*. Circulation 1985 Apr;71(4):699-708.
- (75) O'Donnell CJ; Larson MG; Feng D; Sutherland PA; Lindpaintner K; Myers RH; D'Agostino RA; Levy D; Tofler GH; *Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study*. Circulation 2001 Jun 26;103(25):3051-6.
- (76) Silagy C, Ketteridge S. *Physician advice for smoking cessation*. Oxford: The Cochrane Library, 1999, issue 1.
- (77) Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. *Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration*. Lancet 1994; 344: 563-70.
- (78) Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. *N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med 2002; 112: 298-304.

- (79) Snow V, Barry P, Fihn SD, et al. *Primary care management of chronic stable angina and asymptomatic suspected or known coronary artery disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med 2004; 141: 562-67.
- (80) Gibbons, RJ, Abrams, J, Chatterjee, K, et al. *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. Circulation 2003; 107:149.
- (81) Gibbons, RJ, Chatterjee, K, Daley, J, 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.
- (82) Rang HP, Dale MM, Ritter JM (eds). *Pharmacology, s. 151-6, 188-97, 234-6, 271-6, 291-3, 301-9, 321-3*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996
- (83) Wiseth, R, *Koronarsykdom fra Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004, s. 272-87*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
- (84) Abrams, J. *Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice*. Am J Med 1983; 74:85.
- (85) Reichek, N. *Role of nitroglycerin in effort angina*. Am J Med 1983; 74(6B):33.
- (86) Hennekens CH, Buring JE. *Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease*. Cardiol Clin 1994;12:443-50.
- (87) *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106 [Published erratum in BMJ 1994;308(6943):1540].
- (88) *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study*. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129-35.
- (89) Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. *Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group*. Lancet 1992;340:1421-5.
- (90) Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. *Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST)*. Circulation 1994;90:762-8.
- (91) Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE. *Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties*. Prog Cardiovasc Dis. 1997 Mar-Apr;39(5):445-56
- (92) Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison, *Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis*. BMJ 1999; 318: 1730-37.
- (93) Thadani U. *Medical therapy of stable angina pectoris*. Cardiol Clin 1991;9:73-87.

- (94) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. *Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group.* N Engl J Med 1996;335: 1107-14.
- (95) Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. *Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group.* Circulation 1997;96:856-63.
- (96) Heidenreich, PA, McDonald, KM, Hastie, T, et al. *Meta-analysis of trials comparing β -blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina.* JAMA 1999; 281:1927.
- (97) Madsen S, Reikvam Å. *Statiner - er det forskjell i klinisk effekt?* Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 948-50.
- (98) Davignon J, Laaksonen R. *Low-density lipoprotein-independent effects of statins.* Curr Opin Lipidol 1999; 10: 543-59
- (99) McQueen MJ et al. *The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences.* Scand. J Clin Lab Invest Suppl. 2005; 240: 143-56.
- (100) van den Heuvel AF, Dunselman, PH, Kingma, T, et al. *Reduction of exercise-induced myocardial ischemia during add-on treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with normal left ventricular function and optimal beta blockade.* J Am Coll Cardiol 2001; 37:470.
- (101) Pepine, CJ, Rouleau, JL, Annis, K, et al. *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial.* J Am Coll Cardiol 2003; 42:2049.
- (102) O'Toole L, Grech ED. *ABC of interventional cardiology. Chronic stable angina: treatment options.* BMJ 2003; 326: 1185-8.
- (103) Sørli D. *Gode nyheter om koronarkirurgi.* Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 657.
- (104) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.* N Engl J Med 1995; 333: 1301 - 7.
- (105) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* N Engl J Med 1996; 355: 1001 - 9.
- (106) The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.* N Engl J Med 1998; 339: 1349 - 57.
- (107) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS.* JAMA 1998; 279: 1615 - 22.

- (108) MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience*. Eur Heart J 1999; 20: 725 - 41.
- (109) Hovland A, Jønland K, Wiseth R. *Koronar angiografi hos pasienter over 80 år*. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1668-70
- (110) Kristiansen IS. *Koronare intervensjoner etter 80-årsalderen*. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1735-6
- (111) (hjerteinfarkt)
- (112) Spargias KS, Cokkinos DV. *Medical versus interventional management of stable angina*. Coron Artery Dis. 2004 May;15 Suppl 1:S5-10.
- (113) Thadani U. *Selection of optimal therapy for chronic stable angina*. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. Vol. 8(1)(pp 23-35), 2006.
- (114) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. Circulation 2002; 106: 2194-99.
- (115) Eastwood J, Doering LV, *Gender Differences in Coronary Artery Disease*, J Cardiovasc Nurs. 2005 Sep-Oct;20(5):340-51
- (116) Jacobs AK, *Women, ischemic heart disease, revascularization, and the gender gap: what are we missing?* J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S63-5.
- (117) Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME et al, *Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization*. Eur Heart J. 2005 Jun;26(12):1169-79.
- (118) Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL et al. *Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina*. Circulation. 2006 Jan 31;113(4):490-8.
- (119) Anand SS, Yusuf S. *Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis*. JAMA 1999; 282: 2058-67.
- (120) Leschke M, Schoebel FC, Stiegler H et al, *Antithrombotic therapy in chronic coronary syndromes - value of thrombocyte aggregation inhibition, anticoagulation and chronic thrombolysis*, Z. Kardiol. 1998; 87 Suppl 2:145-51.
- (121) Lerner DJ, Kannel WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population*. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
- (122) Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL et al. *The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina*. Eur Heart J. 2005 May;26(10):1011-22.
- (123) Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. *Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients*. Family Practice 2005; 22: 43-50.

Andre kilder:

- Geneser F (2000), *Histologi*, Munksgaard
- Netter FH (2000), *Atlas der Anatomie des Menschen*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- Stokke, O (2000), *Klinisk Biokjemi og Fysiologi, s.195-201*. Oslo: Gyldendal Akademisk
- Alberts B; Bray D; Johnson A; Lewis J; Raff M; Roberts K; Walter P (1998), *Essential Cell Biology*, USA: Garland Publishing, Inc.
- Champe PC; Harvey RA (1994), *Biochemistry*, USA: Lippincott Williams & Wilkins
- Haslett C; Chilvers ER; Boon NA; Colledge NR; Hunter JA (2002), *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, India: Churchill Livingstone
- Davies A; Blakeley AGH; Kidd C (2001), *Human Physiology*, Spain: Churchill Livingstone
- Despopoulos A; Silbernagl S (2001), *Color Atlas of Physiology*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- Silbernagl S; Lang F (1998), *Color Atlas of Pathophysiology*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- Kumar V; Cotran RS; Robbins SL (1997), *Basic Pathology*, USA: W.B. Saunders Company
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (Eds). *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996
- Up To Date, www.uptodate.com.