

Regeringen har gett Läkemedelsverket i uppdrag att uppdatera, förvalta och tillgängliggöra Läkemedelsboken. Arbetet beräknas vara klart i början av 2024. Texterna i Läkemedelsboken kommer att uppdateras och tillgängliggöras successivt när den nya webbplatsen har byggts. Innehållet på denna webbplats uppdateras därför inte.

Ischemisk hjärtsjukdom

David Erlinge, Enheten för kranskärslssjukdom, Hjärtlungkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
Staffan Nilsson, Vårdcentralen Vikbolandet och Avdelningen för samhällsmedicin, Linköpings universitet

Inledning

Ischemisk hjärtsjukdom är en folksjukdom som leder till för tidig död och sänkt livskvalitet. En bred arsenal av evidensbaserad diagnostik och behandling har förbättrat prognosen markant. De viktigaste diagnoserna är stabil angina och akuta koronara syndrom som i sin tur delas upp i ST-höjningsinfarkt (STEMI) och instabil kranskärslssjukdom. Den sistnämnda omfattar instabil angina och icke ST-höjningsinfarkt (NSTEMI). I kapitlet presenteras symptom, diagnostik, livstilsförändringar, medikamentell och invasiv behandling i enlighet med svenska och internationella riktlinjer. För förkortningar, se Faktaruta 1.

Faktaruta 1. Förkortningar

AKS: Akuta koronara syndrom
ASA: Acetylsalicylsyra
CABG: Coronary artery bypass grafting (kranskärslsoperation)
DES: Drug eluting (läkemedelsavgivande) stent
EF: Ejektionsfraktion
FaR: Fysisk aktivitet på recept
IGT: Impaired glucose tolerance (nedsatt glukostolerans)
LMWH: Low molecular weight heparin (låg molekylärt heparin)
NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction (icke-ST-höjningsinfarkt)
PCI: Percutaneous coronary intervention (ballongvidning)
RAAS: Renin-angiotensin-aldosteron-systemet
STEMI: ST-elevation myocardial infarction (ST-höjningsinfarkt)
UKG: Ultraljudskardiografi (ekokardiografi)

Symtom

Symtomen vid ischemisk hjärtsjukdom kan variera från plötslig död eller dramatisk bröstsmärta med allmänpåverkan till fullständig frånvaro av symtom (tyst ischemi) (1). Hos både män och kvinnor är den klassiska symtombilden vid ST-höjningsinfarkt tryckande och ihållande bröstsmärta, ibland med utstrålning till armar eller hals/underkäke. Beroende på var i hjärtat det ischemiska området är lokaliserat kan smärtan också förläggas till epigastriet eller ryggen. Kvinnor kan i jämförelse med män oftare ha atypisk bröstsmärta eller i frånvaro av bröstsmärta uppleva uttalad matthet eller andnöd vid akut myokardischemi. Även smärta i axel, käke, hals, rygg eller epigastri-

um är vanligare hos kvinnor (2).

Framförallt hos äldre patienter och diabetiker med polyneuropati kan symtomen vara mer ospecifika och diskreta: uttalad trötthet, dyspné eller en ospecifik känsla av illabefinnande. Kraftigt illamående är ibland ett framträdande symtom och en orsak till att många som dör i hjärtinfarkt påträffas i badrummet. En arytmiorsakad synkopering kan också vara huvudsymtomet på en hjärtinfarkt. Inte minst i primärvård är det väsentligt att vara medveten om den diskreta och ospecifika symtombild som äldre patienter och diabetiker kan uppvisa, för att fånga upp patienter med potentiellt livshotande och behandlingsbar akut myokardischemi.

Fallbeskrivning 1. Hugo, 62 år, med bröstsmärta

Hugo 62 år söker på sin vårdcentral en måndagsförmiddag i oktober för obehag i bröstskorgen. Han har fått tid samma dag. Hugo brukar inte söka vård särskilt ofta. I hans journal framgår att han sedan flera år tillbaka behandlas för hypertoni med enalapril 20 mg en tablett dagligen. Han tar även omeprazol 20 mg vid behov. Han röker ett paket cigaretter/dag. Du finner Hugo opåverkad och till synes lugn. Han berättar att han under hela sommaren haft en återkommande brännande, svidande, smärta i bröstet. Smärtan sitter bakom bröstbenet, är dov till karaktären och saknar utstrålning. Smärtan kan sitta i 5–10, ibland upp till 20 minuter. Smärtan kommer vid kraftig ansträngning och någon gång vid ilska. Hugo förnekar att han haft smärta i vila eller på natten.

Diagnos

Anamnesen är helt avgörande för att ställa diagnosen ischemisk hjärtsjukdom då en patient söker för smärta/obehag i bröstet. Det gäller framför allt typen av smärta, tidsförlopp och utlösande faktorer samt patientens hela kardiovaskulära riskprofil. I typiska fall beskriver patienten en retrosternal smärta, ibland med utstrålning till armarna, ryggen eller upp mot underkäken. Smärta som orsakas av myokardischemi är av visceral typ och upplevs ofta som ett tryckande obehag, ett band runt bröstet eller ”svårigheter att få luft”. Smärtan kan till karaktären vara mycket lik smärta från nedre esofagus/cardia som har samma segmentella innervation som hjärtat.

Vid stabil angina pectoris kommer smärtan typiskt vid fysisk ansträngning och klingar av efter några minuter (< 15) i vila. Den anginösa smärtan kan ibland lindras om patienten fort-

sätter med fysisk ansträngning trots symtom, så kallad walk through angina (3). Emotionellt utöst angina har sin orsak i ökad sympatikusaktivitet.

Vad gäller instabil kranskärlssjukdom karakteriseras instabil angina av ökade besvär av en tidigare stabil ansträngningsutlöst angina, nytillkommen vilolangina eller som en nydebuterad svår angina samt nytillkomna ST-sänkning och T-vågsnegativitet. Inte sällan ses med denna bild troponinvärden som vid akut hjärtmuskelskada vilket innebär att det rör sig om en icke-ST-höjningsinfarkt. En sådan kan också debutera med akut insjuknande med ihållande svåra bröstsmärtor. Symtom och fynd vid akut koronarsyndrom (STEMI och instabil kranskärlssjukdom) beskrivs i Faktaruta 2 (1).

I primärvård rekommenderas inte att använda akut analys av myokardskademarkörer som CKMB och troponin T eller troponin I. De patientnära analysmetoder för troponin T och I som för närvarande står till buds har betydligt högre detektionsgräns än de högsensitiva metoder som används på sjukhus, även om nya känsligare patientnära metoder är under utveckling. Risken finns också att man förlitar sig för mycket på en negativ laboratorieanalys och missar en patient med diskreta symtom på akut koronart syndrom. I utvalda fall och där det är långt till sjukhus kan patientnära analyser av biokemiska myokardskademarkörer möjligen vara av värde.

Faktaruta 2. Symtom och fynd som talar starkt för akut koronart syndrom(1)

- Smärta eller uttalat obehag i bröstet under minst 15 minuter
- Smärtan/obehaget strålar ofta ut eller dominerar i rygg, armar, nacke eller underkäke
- Bröstsmärta åtföljd av illamående och kräkningar, svettning eller dyspné, framför allt vid en kombination av dessa symtom
- Bröstsmärta hos en hemodynamiskt instabil patient
- Bröstsmärta av anginös typ som är nytillkommen och progredierande senaste fyra veckorna, eller snabb försämring av stabil angina med frekventa smärtanfall vid liten ansträngning eller i vila. Smärtanfallen varar ofta längre än 15 minuter.

Symtomen ska värderas utan hänsyn till kön eller etnisk bakgrund. Patient eller närstående ska i första hand ringa 112 vid dessa symtom. Ambulanstransport med högsta prioritet till sjukhus är påkallad. Om patienten kommer direkt till vårdcentral eller liknande med dessa symtom ska läkare och ambulans genast tillkallas.

Fallbeskrivning 2.

Du gör en snabb riskbedömning av Hugo. Hans riskprofil; manligt kön, rökare, ålder och hypertoni gör att sannolikheten för ateroskleros i hjärtats kranskärl är hög. Symtomen stämmer också väl överens med bröstsmärta orsakad av myokardischemi.

Vid din undersökning finner du Hugo opåverkad. Han förnekar pågående smärta i bröstet. Hjärtat har regelbunden rytm med frekvens 64/minut och inga biljud. Lungorna har normala andningsljud. Blodtrycket är 140/90 mm Hg. EKG visar regelbunden sinusrytm, frekvens 82/min, normalställd el-axel och normala QRS-komplex, inga ST-T-förändringar. Du bedömer att Hugo lider av stabil angina. Du tar Hb, HbA1c, P-kreatinin (eGFR) samt ett lipidstatus. Du beställer även ett arbetsprov och ekokardiografi. Han får ASA och antianginös behandling i form av betablockad. Du ordinerar även statin i hög dos eftersom du bedömer att Hugo har mycket hög risk för kardiovaskulära händelser. Han får även kortverkande nitrospray att ta vid behov. Du rekommenderar Hugo att han ska sluta röka och remitterar honom för rökavvänjning.

Epidemiologi och patofysiologi

Hjärt-kärlsjukdomar orsakar flest dödsfall i höginkomstländer i alla delar av världen. I Sverige lider 200 000 personer av kärlkramp, 30 000 vårdas för hjärtinfarkt och 12 000 för instabil angina varje år. Hjärtinfarktincidensen har sjunkit de senaste 30 åren, liksom dödligheten som har halverats från 14 % till 7 %.

Den viktigaste bakomliggande mekanismen till ett akut koronarsyndrom är ett ateromatöst lipidinlagrat inflammatoriskt plack som rupturerar. Trombocyter uppfattar det som en kärlskada, aktiveras, aggregerar och stimulerar i sin tur koagulationssystemet så att en tromb bildas som hotar att ockludera kranskärl. Bildandet av ateromatösa plack börjar redan i tonåren genom att kolesterol inlagras i kärlväggen. LDL oxideras och aktiverar makrofager som startar en inflammatorisk process som försvagar placket och gör det benäget att rupturera.

De viktigaste påverkbara riskfaktorerna är sammanfattade i Faktaruta 3 Riskfaktorer (4). Övriga riskfaktorer är hög ålder, manligt kön, reumatiska sjukdomar, psykosjukdomar och genetiskt ärftliga faktorer som förklarar cirka 20 % av risken att drabbas.

Faktaruta 3. Riskfaktorer(4)

Påverkbara riskfaktorer

- Hög LDL/HDL-kvot
- Rökning
- Diabetes
- Högt blodtryck
- Bukfetma
- Psykosocial stress

Skyddande faktorer

- Fysisk aktivitet
- Högt intag av frukt och grönsaker

Primärprevention

Livsstilsråd

WHO beräknar att 80 % av all kranskärlssjukdom och stroke orsakas av ohälsosamma levnadsvanor. Drygt en femtedel av fallen av akut hjärtinfarkt i Sverige beräknas vara orsakade av rökning. Socialstyrelsen har publicerat rekommendationer som stöd för arbetet att motverka de negativa hälsoeffekterna av ohälsosamma levnadsvanor (5). Man anger tre nivåer av rådgivning:

- enkla råd
- rådgivande samtal
- kvalificerat rådgivande samtal.

Då det gäller ischemisk hjärtsjukdom handlar det framför allt om tobaksrökning, låg fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor (6, 7). Personer som röker dagligen bör erbjudas kvalificerat rådgivande samtal och professionellt stöd för att sluta röka. Se kapitlet Tobaksberoende. Vid otillräcklig fysisk aktivitet bör sjukvården erbjuda rådgivande samtal för ökad fysisk aktivitet och minskat stillasittande. Ibland kan tillägg av skriftlig ordination om fysisk aktivitet (FaR) eller stegräknare samt särskild uppföljning vara av värde. Vid ohälsosamma matvanor bör kvalificerat rådgivande samtal med dietist erbjudas.

Med primärprevention av ischemisk hjärtsjukdom brukar man mena åtgärder som görs för att förhindra eller skjuta upp insjuknande hos friska individer, till skillnad från sekundärprevention där det handlar om att förhindra återinsjuknande efter exempelvis en hjärtinfarkt. Denna indelning i sekundär- och primärprevention har delvis förlorat sin relevans och man strävar i stället efter riskstratifiering utifrån förekomst av riskfaktorer samt ålder och kön. Vid skattning av risken för kardiovaskulär död inom 10 år är den så kallade SCORE-algoritmen användbar. Denna har utvecklats sedan 2003 och baseras på över 200 000 personer med 2,7 miljoner uppföljningsår och 8 000 kardiovaskulära dödsfall från 12 europeiska länder. Sverige tillhör numera lågriskländerna för kardiovaskulär sjukdom. Riskskattning enligt SCORE bygger på kön, ålder, totalt kolesterol, systoliskt blodtryck samt rökning. Var god se kapitlet Hypertoni, Figur 1 SCORE. SCORE ska användas vid riskskattning för patienter som inte har diabetes och inte heller någon tidigare känd kärlsjukdom (primärprevention). SCORE-algoritmen bygger på ett begränsat antal riskfaktorer men tillägg av ytterligare riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, exempelvis hereditet, leder endast till marginell förbättring av precisionen i riskprognosen.

Användning av en validerad risk-algoritm som SCORE ger endast en grov uppskattning av risken för den enskilda patienten, men ger en mer strukturerad och systematisk bedömning än om man förlitar sig på en helt subjektiv bedömning. En webbaserad kalkylator för beräkning enligt SCORE-algoritmen finns

tillgänglig på www.heartscore.org. Den kan vara ett pedagogiskt hjälpmedel vid patientsamtal för att motivera till livsstilsförändring genom att ge en fingervisning om hur mycket risken för kardiovaskulär död minskar om man exempelvis slutar röka.

SCORE är direkt tillämpligt för åldrarna 40–65 år. För yngre individer är 10-årsrisken för kardiovaskulär död generellt sett låg även vid mycket ogynnsamma riskfaktorer. Ett sätt att pedagogiskt illustrera en förhöjd risk kan vara att använda sig av ”riskålder” (6, 7). ”Riskålder” innebär att en rökande man vid 50-års ålder med blodtryck 140 mmHg och kolesterol 6 mmol/l har samma risk som en 65-årig man med optimala riskfaktorer; 50-åringens riskålder är alltså 65 år.

Vid riskstratifiering är SCORE-beräkning användbar tillsammans med mer detaljerad kunskap om individens riskfaktorer. En gruppering i fyra riskklasser: Mycket hög risk, hög risk, måttlig risk och låg risk kan användas och har publicerats av Läkemiddelsverket (7).

- **Mycket hög risk:** Dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention), beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE ≥ 10 %. Kronisk njursjukdom med GFR < 30 ml/min/1,73 m²
- **Hög risk:** Markant förhöjning av enskilda riskfaktorer. Exempelvis totalt kolesterol > 8 mmol/l, systoliskt blodtryck ≥ 180 mmHg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 110 mmHg, eller rökare med > 20 paketår (antal paket $\times 20$ cigaretter/dag \times antal år), före eller under behandling. Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE från 5 % upp till 10 %. Kronisk njursjukdom med GFR 30–59 ml/min/1,73 m²
- **Måttlig risk:** Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE från 1 % upp till 5 %.
- **Låg risk:** Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE < 1 %.

Riskstratifieringen används för att tillsammans med patienten planera lämpliga åtgärder för att minska risken för kardiovaskulär död. Vid mycket hög och hög risk blir läkemedelsbehandling för det mesta aktuell.

Prevention vid typ 2-diabetes

Vid skattning av kardiovaskulär risk hos diabetiker i Sverige bör inte SCORE-diagrammet användas (6). Numera finns en ”riskmotor” framtagen av Nationella Diabetesregistret (NDR) tillgänglig på www.ndr.nu/risk/. Riskskattningarna baseras på data mellan 2002 och 2007 och är konstruerad både för typ 1- och typ 2-diabetiker. Modellen är giltig för patienter mellan 30 och 75 års ålder vid typ 2-diabetes och skattar risken för fatale och icke-fatale hjärt-kärlhändelser under de kommande fem åren, detta till skillnad från SCORE som beräknar risken för kardiovaskulär död under tio år. Riskmotorn tar hänsyn till diabetesduration, HbA1c, systoliskt blodtryck, total- och HDL-

kolesterol, rökning, tidigare kardiovaskulär sjukdom samt mikroalbuminuri. Det är en fördel att riskmotorn baseras på svenska patienter. Riskmotorn är konstruerad som ett pedagogiskt hjälpmedel som kan användas för att demonstrera risken för kardiovaskulär sjukdom hos den enskilde diabetespatienten och hur denna risk påverkas vid förändring av modifierbara riskfaktorer.

Stabil angina pectoris

Diagnostik

Stabil angina pectoris är i första hand en klinisk diagnos. För närmare beskrivning av symtomen se under Diagnos. Kvantifiering av symtomen är viktigt för att följa förloppet över tiden och effekten av insatt behandling (8). Man kan då ha nytta av indelning i olika funktionsgrupper enligt kanadensisk klassifikation (CCS-klass) (9):

1. Ordinär ansträngning orsakar inga besvär. Angina utlöses av häftig och längre ansträngning.
2. Lätt sänkt fysisk arbetsförmåga. Angina vid snabbare takt, i trappor eller i normal takt efter måltider, vid kall väderlek eller vid emotionell stress.
3. Markant sänkt fysisk arbetsförmåga med angina vid lättare ansträngning.
4. Angina vid minsta fysiska aktivitet och även i vila.

Vid utredning av stabil angina pectoris är fysikalisk undersökning och provtagning viktiga som del i utredningen. Exempelvis kan frånvaro av fotpulsar vara ett tecken på ateroskleros även i perifera kärl. Hjärtauskultation kan avslöja en aortastenosis som bakomliggande orsak till de anginösa symtomen. Ett lågt hemoglobinvärde kan avslöja en anemi som ger symtom liknande angina. TSH/T4 bör kontrolleras. Ett vilo-EKG kan vara helt normalt, påvisa arytmier eller visa tecken på tidigare genomgången hjärtinfarkt (8).

Förstahandsutredning vid den kliniska diagnosen stabil angina pectoris är ofta arbetsprov, även om man ska vara medveten om att denna undersökning har låg sensitivitet och specificitet (10, 11, 12). Arbetsprovet utförs i de flesta fall som ergometercykling. Om patienten av någon anledning inte kan cykla är armarbetsprov ett alternativ. Arbetsprovet ger ytterligare underlag för diagnosen stabil angina pectoris och en i de flesta fall bakomliggande koronarinsufficiens. Vid ställningstagande till remiss till arbetsprov är det väsentligt att först göra en bedömning av sannolikheten för koronarsjukdom. En man i

65-årsåldern, med typisk anginös smärta, som är rökare och med ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom har mycket större sannolikhet för koronarsjukdom än en kvinna i 40-årsåldern med atypisk bröstsmärta och utan specifika riskfaktorer. Ett arbetsprov på den 65-årige mannen är i princip onödigt för att ställa diagnosen koronarinsufficiens men ger en uppfattning om allvarlighetsgraden och eventuellt behov av ytterligare utredning. Ett arbetsprov på den 40-åriga kvinnan är behäftat med låg specificitet och risken för ett falskt positivt eller svårbedömt utfall är stor varför man oftast bör avstå från remittering till arbetsprov i detta fall. Istället kan CT-angio, myokardscintigrafi eller perfusions-MR vara en lämpligare undersökning.

Vid tvetydigt resultat av arbetsprovet kan man gå vidare med myokardscintigrafi, vilket också kan vara indicerat utan föregående arbetsprov vid förändringar på vilo-EKG, exempelvis ST-sänkningar eller vänstergrenblock som kraftigt försvårar eller omöjliggör tolkning av arbets-EKG. Myokardscintigrafi utförs i vila och under arbete. En radioaktiv perfusionsmarkör som tas upp i myocardiet ges intravenöst och hjärtat avbildas i olika plan med en gammakamera. Perfusionen av olika delar av hjärtmuskeln kan värderas utifrån bilderna och jämföras under vila och arbete. Om patienten av någon anledning inte kan utföra ett cykelarbetsprov kan undersökningen göras med hjälp av farmakologisk provokation av hjärtat, exempelvis med adenosin. Man måste ibland gå vidare med en mer detaljerad undersökning av kranskärlen med kranskärlsröntgen. Ett mindre invasivt sätt att kartlägga kranskärlen är med angiografi utförd med hjälp av datortomografi (CT-angio), som vid negativt utfall talar för en god prognos då undersökningen har ett högt negativt prediktivt värde.

Medicinsk behandling av stabil angina pectoris

Genomgång av och väl avvägd rådgivning om livsstilsfaktorer, som rökning, matvanor och fysisk aktivitet, är grundläggande vid handläggning av patienten med stabil angina pectoris. Patientens har en manifest kranskärlssjukdom och bör då klassas i gruppen med mycket hög kardiovaskulär risk.

Behandlingen med läkemedel har två olika syften: att minska symtomen på angina samt att minska risken för akuta koronara händelser och progress av ateroskleros i koronarkärlen. I Tabell 1 visas en översikt över den rekommenderade farmakologiska behandlingen vid stabil angina pectoris.

Tabell 1. Rekommenderade farmaka vid behandling av stabil angina pectoris

Antianginös behandling	
Anfallskupering	Kortverkande nitroglycerin sublingualt, 0,25–0,5 mg/dos som spray eller resoriblett
Anfallsprofylax	Långverkande nitroglycerin, till exempel isosorbidmononitrat 30–120 mg/dag Beta-blockerare, till exempel metoprolol 50–200 mg/dag Kalciumantagonister, till exempel amlodipin eller felodipin 5–10 mg/dag
Förebyggande av akuta koronara händelser och progress av koronarsjukdom	
Antitrombotisk behandling	ASA 75 mg/dag eller klopidogrel 75 mg/dag vid ASA-intolerans
Lipidsänkande ¹	Statin, exempelvis simvastatin 40 mg eller atorvastatin 40–80 mg/dag
RAAS-blockad	ACE-hämmare; till exempel enalapril 20 mg/dag, vid samtidig hypertoni, diabetes eller nedsatt vänsterkammarmfunktion. All-hämmare, till exempel kandesartan 8–32 mg/dag vid intolerans mot ACE-hämmare.

¹Se även kapitlet Blodfettsubbningar, avsnittet Sekundärprevention.

Antianginös behandling

Kortverkande nitrater

Kortverkande nitrater, (nitroglycerin, glycerylnitrat) är standardbehandling för anfallskupering vid angina pectoris. Preparaten tillförs via munslēmhinnan och administreras antingen som resoriblett eller spray. Upptaget är snabbt och full effekt nås inom några minuter. Spray ger en något snabbare effekt i jämförelse med resoriblett sublingualt eller buckalt. Patienter med angina pectoris bör alltid ha ett kortverkande nitropreparat i beredskap. En enkel tumregel är att vid anginaanfall ta en första dos och att upprepa denna vid utebliven effekt inom 5 minuter. Om effekten även av den andra dosen uteblir tas en tredje dos och patienten bör då omgående ta sig till akutmottagning på lämpligt sätt. Kortverkande nitrater kan även användas som situationsprofylax inför planerade aktiviteter som erfarenhetsmässigt brukar utlösa bröstsmärta. Kortverkande nitropreparat ger, på grund av den kärldilaterande effekten, huvudvärk och blodtrycksfall som vanliga biverkningar.

Långverkande nitrater

Långverkande nitrater, till exempel isosorbidmononitrat, har en väl etablerad plats som anfallsförebyggande behandling vid stabil angina pectoris. Effekten medieras av kväveoxid (NO) och baseras framför allt på kärldilatation på den venösa sidan vilket medför en minskad pre-load på hjärtat. För att undvika nitratolerans rekommenderas dosering som ger ett nitratfritt intervall på 8–10 timmar under dygnet, till exempel isosorbidmononitrat 30–120 mg givet på morgonen. Om nattlig angina är ett problem kan dosen ges på kvällen i stället.

Kombination med både kort- och långverkande nitropreparat och medel mot erektil dysfunktion (sildenafil; tadalafil) ska undvikas på grund av risken för allvarliga och långvariga blodtrycksfall.

Betablockerare

Betablockerare har en god anginaförebyggande effekt genom att minska energikraven från hjärtmuskeln genom dämpad hjärtfrekvens och motverkan av den kontraktilitetsökning som sympatikuspåslag leder till. I Sverige används framförallt beta-1-selektiva preparat (metoprolol, atenolol, bisoprolol) med liten effekt på beta-2-receptorer, vilket är en fördel vid behandling av patienter med exempelvis kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Kalciumantagonister

Kalciumantagonister har en god antianginös effekt, framför allt genom kärldilatation på artärsidan. De så kallade dihydropyridinerna (amlodipin, felodipin) går även bra att kombinera med beta-blockerare, en kombination som i anpassade doser kan vara av värde. Vid behandling med övriga kalciumantagonister (verapamil, diltiazem) bör kombination med betablockerare undvikas eller endast ges i samråd med specialist i kardiologi på grund av risk för bradykardi, AV-blockering och blodtrycksfall.

Akuta koronara syndrom

Klassificering

Akuta koronara syndrom (AKS) utgörs huvudsakligen av ST-höjningsinfarkt och icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) samt av instabil angina som är en anamnestic diagnos av nytillkommen eller förvärrad angina. Diagnosen stöds av nytillkomna ST-sänkningar eller T-negativiseringar på EKG. Vid instabil angina kan 80 % av ischemitillfällena vara symtomlösa.

I takt med att troponin-analyserna har blivit allt mer känsliga diagnosticeras AKS alltmer sällan som instabil angina utan som NSTEMI. För diagnosen NSTEMI krävs symptom förenliga med kranskärlssjukdom och förhöjda troponinvärden med dynamik som vid akut hjärtmuskelskada. All sådan akut skada betraktas numera som hjärtinfarkt och klassificeras i fem olika typer, se Faktaruta 4 (13, 14, 15). Typ 1 är den klassiska hjärtinfarkten, oftast orsakad av ett rupturerat trombotiserat plack. Typ 2 orsakas av andra ischemitillstånd, till exempel anemi eller takykardi. Behandlingen av typ 2 riktar sig mot bakgrundsorsaken (korrigera anemin, behandla takykardin) och dessa patienter ska inte i första hand ha dubbel trombocythämning.

Faktaruta 4. Klassificering av hjärtinfarkter

Typ 1	Spontan hjärtinfarkt orsakad av en primär händelse, till exempel plackruptur.
Typ 2	Hjärtinfarkt orsakad av ett ökat behov av eller minskad tillgång till syrgas. Detta kan till exempel vara koronar spasm, anemi, hypertoni, hypotoni eller arytm.
Typ 3	Plötslig hjärtdöd. Ofta med föregående symtom som indikerar kardiell ischemi åtföljda av ny ST-elevation, nytt grenblock, detektion av koronar trombos på angiografi när döden inträffar innan hjärtmarkören kan kontrolleras liksom vid obduktion, eller vid en tidpunkt då hjärtmarkörerna inte hunnit stiga.
Typ 4a	Hjärtinfarkt i samband med PCI
Typ 4b	Hjärtinfarkt i samband med stenttrombos som är dokumenterad på angiografi eller vid obduktion.
Typ 5	Hjärtinfarkt i samband med koronar bypasskirurgi.

Fallbeskrivning 3.

I väntan på arbetsprovet drabbas Hugo av plötsligt påkommande bröstsmärta när han sitter och tittar på TV. Han tar två nitroglycerinpuffar som lindrar smärtan något. Han tar sig till akutmottagningen där det i inferiora avledningar noteras en ST-sänkning på 1–3 mm. Vid jämförelse med närmast föregående EKG ser man att ST-sänkningen är nyttillkommen. Första troponinvärdet är förhöjt. Han läggs in under EKG-övervakning, behandlas med fondaparinux sc, tikagrelor bolus samt atorvastatin och remiss skrivs för ekokardiografi (UKG) och kranskärlsröntgen. Dagen därpå visar kranskärlsröntgen en tät stenosis i höger koronarartär som behandlas med ballongvidgning och stentning med läkemedelsbärande stent. Skrivs hem med ASA, betablockerare, ACE-hämmare, statin och 12 månaders tikagrelor.

Diagnostik

Symtomen vid en instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt) liknar dem för stabil angina men är mer uttalade. Vid icke-ST-höjningsinfarkten kommer symtomen plötsligt, ofta i vila. Infarkten kan också debutera efter kraftigare ansträngning. Klassiskt är en dov central bröstsmärta med utstrålning till vänster arm, men smärtan kan också vara atypisk och förläggas till magen, ryggen eller käkarna. EKG kan visa ST-sänkningar och T-vågsnegativiseringar. Viktigaste

diagnostiken är högekänsligt troponin som stiger redan efter 1–3 timmar. Problemet idag är att troponin är så känsligt att det stiger vid många andra tillstånd än infarkt, se Faktaruta 5. Om anamnesen är typisk och troponin förhöjt bör patienten angiograferas vilket ger slutgiltig diagnos (16). Det finns väldigt få absoluta kontraindikationer mot angiografi. Njursvikt hanteras genom riklig vätsketillförsel och minimerad kontrastanvändning. Blödningsrisken är låg om angiografen görs via radialis-artären.

Om diagnosen är osäker är CT-angio ett alternativ för patienter med låg sannolikhet för kranskärlssjukdom, till exempel medelålders kvinnor. CT-angio är inte lämpligt för äldre med kalkiga kärl eller med tidigare stentar. Arbetsprov och myokardscint kan också övervägas i oklara fall. Ekokardiografi ska alltid göras före koronarangiografi för att man ska vara medveten om operabla klaffsjukdomar och vänsterkammerfunktion.

Om en patient bedöms som kandidat för revaskularisering baseras tidpunkten för invasiv strategi på risknivå, se Faktaruta 6.

Faktaruta 5. Andra möjliga orsaker till troponinförhöjning

Hjärtsjukdomar och interventioner

- Hjärtkontusion
- Elkonvertering av hjärtarytmi
- Hjärtsvikt, akut och kronisk
- Kardiomyopati
- Myokardit
- Radiofrekvensablation
- Supraventrikulär och ventrikulär takykardi

Primära icke-kardiella tillstånd

- Hög ålder
- Svårt sjuk, allmänpåverkad patient
- Cytostatikaterapi
- Primär pulmonell hypertension
- Lungemboli
- Njursvikt
- Subaraknoidalblödning och stroke
- Sepsis och septisk chock
- Beroendeframkallande droger, toxiner
- Kraftig fysisk ansträngning, till exempel maratonlopp

Faktaruta 6. Risknivå och tidpunkt för invasiv strategi för patienter med NSTEMI

Akut kranskärlsröntgen (< 2 timmar)	<ul style="list-style-type: none"> • Tecken till hemodynamisk instabilitet trots optimal anti-ischemisk behandling • Återkommande bröstsmärta trots optimal anti-ischemisk behandling. • Maligna arytmier trots optimal behandling. • Uttalade EKG-förändringar (till exempel uttalade/utbredda ST-sänkningar).
Kranskärlsröntgen (< 24 timmar)	GRACE risk score > 140, vilket motsvarar ineliggande mortalitet > 3 %, bör föranleda kranskärlsröntgen inom 24 timmar (17).
Kranskärlsröntgen (> 72 timmar)	Övriga patienter

Behandling

Vid stor sannolikhet för instabil kranskärlssjukdom (till exempel hos patienter med ST-förändringar som vid ischemi eller förhöjt troponin) bör patienten behandlas med fondaparinux subkutant för att hämma koagulationssystemet (låg molekylära hepariner kan användas, men ger mer blödningar), potent statin (atorvastatin är den mest potenta statinen som för närvarande finns som generikum), laddningsdos av ASA och potent P2Y12-hämmare (tikagrelor) peroralt för att hämma trombocytterna. Prasugrel, som också är en potent, mer snabbverkande peroral P2Y12-hämmare är ett alternativ till tikagrelor när koronar angiografi har genomförts men inte innan. Infusion med P2Y12-hämmare (kangrelor) kan ges under PCI om patienten inte förbehandlats med peroral P2Y12-hämmare, se Faktaruta 7 och Terapirekommendation 1 (18, 19). Betablockerare och ACE/AII-hämmare bör också sättas in under vårdtiden. GpIIb/IIIa-hämmare ska inte ges rutinmässigt, men kan bli aktuella om patienten har återkommande angina, speciellt med ST-sänkningar om man inte kan ta patienten direkt till PCI-lab.

Oftast kan man i samband med angiografin behandla patienten med ballongvidgning och stentning. Utbredd trekärlssjuka (SYNTAX score > 22) bör behandlas med kranskärlskirurgi, speciellt hos diabetiker. (SYNTAX-score är ett sätt att värdera kranskärlssjukdomens utbredning) (20).

Vid hemgång fortsätter medicineringen livslångt med ASA, statin, betablockerare och ACE/AII-hämmare. P2Y12-hämmare fortsätter man som regel med i 12 månader. För patienter med hög risk för ny infarkt och låg risk för blödning kan man fortsätta tikagrelor längre än 12 månader, i så fall i dosen 60 mg × 2.

Faktaruta 7. Trombocythämmare och deras verkningsmekanismer

	ASA	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Verkningsmekanism	Hämning av tromboxansyntetas	Blockering av ADP-receptorn P2Y12	Blockering av ADP-receptorn P2Y12	Blockering av ADP-receptorn P2Y12
Administrering	Peroral (tablett)	Peroral (tablett)	Peroral (tablett)	Peroral (tablett)
Dos	Bolus 600 mg, sedan 75 mg × 1	Bolus 600 mg, sedan 75 mg × 1	Bolus 60 mg, sedan 10 mg × 1	Bolus 60 mg, sedan 90 mg × 1
Bindning	Irreversibel	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Aktivering	Aktiv form	Pro-drug	Pro-drug	Aktiv form
Tid till effekt	1–2 timmar	2–6 timmar	30 minuter	30 minuter
Utsättning inför kirurgi	5 dagar	5 dagar	7 dagar	3–5 dagar

Terapirekommendation 1. Behandling av instabil kranskärlssjukdom

Kortverkande nitroglycerin, sublingualspray 0,4 mg/dos, 1–2 puffar

Fondaparinuxbehandling påbörjas vid diagnos

- Normal dos 2,5 mg (0,5 ml) × 1 subkutant, oavsett kroppsvikt
- Vid nedsatt njurfunktion (GFR 20–30 ml/min ges reducerad dos 1,5 mg (0,3 ml) × 1 subkutant.
- Kontraindicerat vid GFR < 20 ml/min. Reducerad dos LMWH ges, men de ger mer blödningsskomplikationer).

ASA bolusdos 300–500 mg

Laddningsdos tikagrelor 180 mg

Remiss till ekokardiografi och koronarangiografi

STEMI

Diagnostik

Symtomen vid STEMI är oftast mycket uttalade men kan också vara atypiska eller helt asymtomatiska. Typiskt är plötsligt påkommande kraftig central bröstsmärta, ofta kombinerad med illamående. Diagnosen ställs på EKG som visar ST-höjningar i två intilliggande avledningar. Vänstergrenblock kan inte likställas med STEMI, men det kan dölja en ST-höjning. Patienter med vänstergrenblock är ofta hjärtsjuka med hjärtsvikt och tidigare infarkter, men grenblocket representerar sällan ett akut ockluderat kranskärl (21).

Bland differentialdiagnoser är det aortadissektion och lungemboli som är mest akuta att diagnosticera, speciellt aortadissektion eftersom den breda antitrombotiska behandlingen som ges vid STEMI kan vara livshotande för en patient med aortadissektion. Andra differentialdiagnoser är perimyokardit, vänsterkammarhypertrofi, hyperkalemi, Takotsubostresskardiomyopati och subarahnoidalblödning som alla kan ge ST-höjning.

Den viktigaste faktorn i behandlingen av STEMI är tid till perfusion – "tid är muskel" (22). Ambulans skickar EKG-via telemedicin till hjärtintensivvårdsavdelning som dirigerar ambulansen direkt till ett PCI-lab. Ambulansen ger kortverkande nitroglycerin, laddningsdos ASA, morfin vid smärta och syrgas vid nedsatt saturation. Laddningsdos av potent P2Y12-hämmare (tikagrelor eller prasugrel) kan ges om anamnes och EKG är typiska för STEMI, men bör undvikas om ST-höjning inte föreligger, vid atypiska symtom eller vid begynnande kardiogen shock. Heparin intravenöst kan ges redan prehospitalt. Undvik intravenös betablockad eftersom det kan leda till kardiogen chock eller bradykardi (speciellt vid inferiora infarkter). Se Terapirekommendation 1.

Om transporttiden till PCI är > 2 timmar och infarkt-durationen < 2 timmar kan trombolys, till exempel tenecteplas doserat efter kroppsvikt, kombinerat med lågmolekylärt heparin, exempelvis enoxaparin, övervägas. Tilläggsbehandling med laddningsdos acetylsalicylsyra 300–500 mg och klopidogrel 300–600 mg. Tikagrelor och prasugrel har inte studerats i samband med trombolys och bör ej användas. Transport till PCI lab för koronarangiografi bör ske så snabbt som möjligt (3–24 timmar).

Behandling på sjukhus

På PCI-lab genomförs diagnostisk angiografi. Det vanligaste fyndet är ett ockluderat eller uttalat stenoserat kranskärl. Om inte bolus av potent P2Y12-hämmare givits ges det nu. Kanagrelorinfusion under 2 timmar kan ges för att få full P2Y12-hämning under proceduren. Under interventionen ges bivalirudin, en direkt och specifik trombinhämmare, intravenöst (bolusdos 0,75 mg/kg kroppsvikt följt av infusion 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme) eller heparin (70–100 IE/kg kroppsvikt). Om patienten står på peroral antikoagulantia ges lägre dos heparin (50 IE/kg). Ballongvidgning och stentning med läkemedelsstent öppnar och åtgärdar > 95 % av stenoserna. I mindre än 1 % av fallen går patienten till akut kirurgi. Vid högerkammarinfarkt är behandling med rikliga mängder vätska viktigt.

Efter PCI sätts peroral behandling med statin, ACE/AII-hämmare och betablockad in. Om hjärtsvikt föreligger bör aldosteronhämmare sättas in. UKG bör göras på alla STEMI-patienter under vårdtiden. Om tecken på hjärtsvikt (EF < 40 %) bör nytt UKG upprepas ett par månader efter hemgång. Om kvarstående sänkt EF (< 35 %) bör implanterbar defibrillator (ICD) övervägas.

Se Terapirekommendation 2 Behandling av STEMI.

Terapirekommendation 2. Behandling av STEMI

Innan PCI-lab

- Kortverkande nitroglycerin, sublingualspray 0,4 mg/dos, 1–2 puffar
- Morfin (1 mg/ml, initialdos 2,5–5 mg), titreras upp till smärtfrihet.
- Syrgas vid nedsatt saturation (< 90 %)
- ASA bolus 300–500 mg.
- Potent P2Y12-hämmare bolus: Laddningsdos tikagrelor 180 mg/alternativt laddningsdos prasugrel 60 mg ges snarast (prasugrel rekommenderas ej vid tidigare stroke, vikt < 60 kg, ålder > 75 år).
- Heparin 5 000 E iv kan ges prehospitalt.
- Mot illamående: Injektion metoklopramid 5 mg/ml, 2 ml iv. Vid utebliven effekt kan exempelvis injektion granisetron 1–2 mg iv ges som tillägg.

På PCI-lab

- Bivalirudin intravenös bolusdos på 0,75 mg/kg kroppsvikt omedelbart följd av en intravenös infusion på 1,75 mg/kg kroppsvikt/timme)
- Fortsätt infusion av bivalirudin efter PCI om potent P2Y12-blockerare gavs < 4 timmar innan PCI eller heparin (70–100 E/kg)
- Kangrelorinfusion kan övervägas om förbehandling med peroral P2Y12-hämmare inte givits.
- Vid trombotiska komplikationer under proceduren kan GpIIb/IIIa-hämmare ges (eptitibafid eller tirofiban).

På avdelning under vårdtiden

- Betablockad peroralt
- ACE/AII-hämmare
- Statin
- Vid hjärtsvikt sätt in aldosteronhämmare (spironolakton eller eplerenon)

Sekundärprofylax vid hemgång

- Betablockad
- ACE/AII-hämmare
- Statin
- ASA
- P2Y12-hämmare i 12 månader (tikagrelor eller prasugrel i första hand). För patienter med hög risk för reinfarkt och låg risk för blödning kan behandling med tikagrelor 60 mg, 1 × 2, fortsätta efter 12 månader.
- Vid hjärtsvikt, sätt in aldosteronhämmare (spironolakton eller eplerenon)

Sekundärprofylax

Förbättrade livsstilsfaktorer är de viktigaste åtgärderna, men de ersätter inte läkemedelsbehandling. Rökstopp, hälsosam kost och motion med pulshöjning 30 minuter minst fem gånger i veckan är mycket effektiva åtgärder som patienten behöver hjälp att motiveras till. Se Faktaruta 8 och Terapirekommendation 2.

Under vårdtiden bör normoglykemi eftersträvas. Vid blodsocker > 11 mmol/l kan behandling med insulin övervägas, företrädesvis med insulininfusion för att minska risken för hypoglykemier. Vid icke-konklusiva värden av fasteglukos (6,1–7,0 mmol/l) eller förhöjt HbA1C (> 42 mmol/mol) hos patienter utan känd diabetes bör glukostoleranstest frikostigt utföras, dock tidigast 4–5 dagar efter genomgången infarkt och gärna senare, för att minska risken för falskt positiva svar.

Potent trombocythämning (tikagrelor eller prasugrel) bör fortsätta i 1 år. För patienter med hög risk för ny infarkt och låg risk för blödning kan man fortsätta tikagrelor längre än 12 månader, i så fall i dosen 60 mg × 2. Patienter med indikation för samtidig peroral antikoagulantibehandling är ett speciellt problem där det finns begränsad evidens för hur vi ska behandla. En studie (23) har visat att warfarin och trombocythäm-

ning (ASA och P2Y12-hämmare) ger betydligt mer blödningar än den direkta faktor Xa-hämmaren rivaroxaban kombinerad med samma trombocythämmare. Detta kan tala för att NOAK i kombination med ASA och exempelvis klopidogrel i 1–6 månader är ett rimligt alternativ att överväga i första hand, följt av NOAK i kombination med ASA eller klopidogrel i upp till ett år och därefter NOAK i monoterapi.

Som livslång behandling bör statiner ges så att målvärdet LDL < 1,8 mmol/l nås genom högre doser eller mer potenta statiner. Räcker inte det bör ezetrol 10 mg 1 × 1 ges som tillägg. De mycket potenta PCSK9-hämmarna är förbehållna patienter med mycket höga kolesterolvärden trots statinbehandling. Betablockerare och ACE/AII-hämmare bör också ges som livslång behandling.

Faktaruta 8. Behandlingsmål för riskfaktorer vid sekundärprevention

Målvärden

Blodtryck	< 140/90 mmHg
Blodfetter	LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l alternativt > 50 % reduktion från utgångsvärdet
HbA1c vid diabetes	Generellt: < 52 mmol/mol Yngre: < 48 mmol/mol Äldre: individuell anpassning
BMI	≤ 25,0 kg/m ²
Midjemått	Kvinnor < 88 cm Män < 102 cm

Livsstilsfaktorer

Fysisk aktivitet	Postinfarktträning (ledd av fysioterapeut) 2–5 gånger per vecka under minst 3 månader Måttlig fysisk aktivitet >30 min minst 5 gånger per vecka Minimera stillasittande
Tobak	Total avhållsamhet. Remiss till tobaksavvänjning ska erbjudas.
Kost	Minst 500 g frukt och grönsaker dagligen, fisk minst 3 gånger i veckan. Begränsa intaget av kaffebröd, godis, chips, läsk och saft. Remiss till dietist vid behov.
Stress	Remiss till psykolog och/eller stressbehandling
Depression/ångest	Remiss till primärvården/psykolog
Patientutbildning	Rekommenderas individuellt samt eventuellt i grupp ("Hjärtkola")
Bilkörning	Kan i allmänhet återupptas 1–2 veckor efter okomplicerad infarkt. Vid komplicerad infarkt eller högre körkortsbehörighet se Transportstyrelsens föreskrifter.
Sömnapné	Remittera frikostigt för utredning
Sexuell aktivitet	Beakta erektil dysfunktion som är vanlig förekommande. Sildenafil/tadalafil kan användas vid stabil kranskärlssjukdom. Observera dock att samtidig användning med nitrater är kontraindicerad

Referenser

- Meland E, Burman RA: I Hunsbår S, Hovellius B, red. Allmänmedicin. 2:a uppl. Lund: Studentlitteratur AB; 2015. ISBN 9789144084466.
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-947.
- Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary

circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565-2574.

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. Socialstyrelsen, 2011.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 2012;33:1635-1701.
- Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;25:20-33.
- Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2013;34:2949-3003.
- Angina pectoris. Viss - medicinskt och administrativt stöd för primärvården. Stockholm: Stockholms Läns Landsting. www.viss.nu
- Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14:969-988.
- Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356:1592-1597.
- Jorfeldt L, Palm O, Kliniska arbetsprov-metoder för diagnos och prognos. Lund: Studentlitteratur, 2013. ISBN 9789144083834.
- Agewall S. Nya riktlinjer definierar fem olika typer av hjärtinfarkt. *Läkartidningen* 2008;105:1192-1193.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015. Socialstyrelsen.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
- Wallentin L, Lindahl B, red. Akut kranskärlssjukdom. 4:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 9789147093885.
- GRACE score: <http://www.gracescore.org/website/WebVersion.aspx>
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The

- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315
 20. SYNTAX-score: <http://www.syntaxscore.com/>
 21. Ian J, Neeland, MD, Michael C., et al. Evolving Considerations in the Management of Patients With Left Bundle Branch Block and Suspected Myocardial Infarction. *JACC.* 2012;60:96-105
 22. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, red. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 2009. ISBN 9780199566990.
 23. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *NEJM.* 2016; 375: 2423-2434.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2017-11-01 17:31