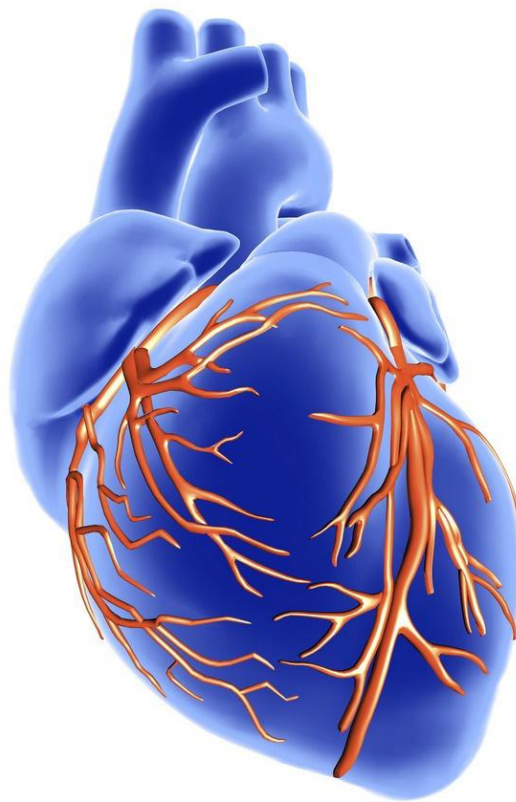


Symptomer, diagnostikk og behandling av akutt hjerteinfarkt med fokus på kjønnsforskjeller.



[1]

Keth Andersen, MK-10

Veileder: Anders Hovland, overlege Med NLSH Bodø, 1.amanuensis IKM, UiT

Bodø, mai 2015

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag	3
2. Metode og arbeidsprosess	4
3. Introduksjon	6
4. Patofysiologi	7
4.1. Risikofaktorer	7
4.1.1. <i>Risikofaktorer hos kvinner</i>	7
4.2. Aterosklerose	8
4.3. Hjerteinfarkt	10
4.4. Patofysiologi hos kvinner	10
4.5. Koronararteriene og lokalisasjon av hjerteinfarkt	12
5. Klassifikasjon	13
6. Symptomer	14
6.1. Symptomer hos kvinner.....	15
7. Diagnostikk	16
7.1. EKG	17
7.2. Hjertemarkører	19
7.2.1. <i>Troponiner</i>	19
7.2.2. <i>Kjønnsforskjeller vedrørende hjertemarkører</i>	21
8. Behandling	22
8.1. MONA-behandling	22
8.2. Reperfusjonsbehandling ved STEMI	23
8.2.1. <i>Fibrinolyse</i>	24
8.2.2. <i>Primær PCI</i>	25
8.2.3. <i>Platehemming</i>	26
8.2.4. <i>Antikoagulasjonsbehandling</i>	26
8.2.5. <i>Betablokkere</i>	27
8.2.6. <i>Statiner</i>	27
8.2.7. <i>ACB-operasjon</i>	27
8.3. Behandling av NSTEMI	27
8.3.1. <i>Koronarangiografi og PCI ved NSTEMI</i>	28
8.3.2. <i>Platehemming</i>	28
8.3.3. <i>Antikoagulasjonsbehandling</i>	29
8.3.4. <i>Betablokkere</i>	29
8.3.5. <i>Statiner</i>	29
8.4. Sekundær forebygging ved hjerteinfarkt	29
8.5. Kjønnsforskjeller vedrørende behandling av hjerteinfarkt	30
8.5.1. <i>Fibrinolyse</i>	31
8.5.2. <i>PCI</i>	31
8.5.3. <i>ACB-operasjon</i>	32
8.5.4. <i>Kjønnsforskjeller vedrørende sekundær forebygging</i>	32
9. Pasienthistorie	33
10. Konklusjon	37
11. Referanser	38

1. Sammendrag

Kardiovaskulære sykdommer er fortsatt den viktigste årsaken til morbiditet og mortalitet hos både menn og kvinner verden over. I Norge er iskemisk hjertesykdom en av de vanligste årsakene til død hos begge kjønn. Bare i 2013 ble det registrert 13043 hjerteinfarkt i Norge. Koronar hjertesykdom har tradisjonelt blitt sett på som en sykdom som hovedsakelig affiserer menn. Kvinner har derimot større sannsynlighet for å dø av hjerteinfarkt, og siden 1984 har tilstanden ført til flere dødsfall blant kvinner sammenlignet med menn.

Formålet med denne oppgaven var todelt. Det ene var å sammenfatte dagens kunnskap vedrørende symptomer, diagnostikk og behandling av akutt hjerteinfarkt. Det andre var å se om det er store kjønnsforskjeller på disse områdene, og belyse dette med en pasienthistorie. Dette ble gjort gjennom et litteraturstudie der innhenting av litteratur ble gjort gjennom systematiske søk i PubMed. Funnene ble supplert med artikler fra Tidsskriftet for Den norske legeforening og UpToDate.

Det er store forskjeller vedrørende symptomer, diagnostikk og behandling av hjerteinfarkt hos menn og kvinner. Kvinner har en tendens til å ha mer uspesifikke og mildere symptomer enn menn. Problemer med å gjenkjenne symptomer hos kvinner fører ofte til forsinket diagnose og behandling. Det er mindre sannsynlig at kvinner legges inn for sine symptomer og de blir sjeldnere henvist til diagnostiske tester. Kvinner har høyere terskel for å søke legehjelp etter symptomdebut, noe som fører til en økt forsinkelse til behandling. Videre er behandlingen ofte forskjellig fra menns selv om det ikke foreligger noen kjønnsforskjeller i retningslinjene for behandling av hjerteinfarkt.

2. Metode og arbeidsprosess

Valg av tema ble gjort i desember 2013 mens prosjektbeskrivelsen ble skrevet i januar 2014. Jeg bestemte meg for å skrive om hjerteinfarkt, en utbredt sykdom verden over, da arbeidet med oppgaven vil gi meg kunnskaper som er relevante for fremtidig legejobb uansett spesialitet. Veileder foreslo at jeg kunne fokusere på kjønnsforskjeller og ta med en pasienthistorie for å få litt perspektiv på oppgaven.

I løpet av praksisperioden på 5. året ble det gjort noen forsøk på litteratursøk for å bli kjent med søkeverktøyet. I tillegg brukte jeg litt tid på å tenke på hvordan jeg skulle bygge opp oppgaven og lagde en oversikt over tema jeg ville finne mer ut av. Før jeg begynte med de systematiske søkene, lastet jeg ned EndNote, og gjorde meg kjent med dette programmet, som jeg skulle bruke til å sortere referansene.

I følge prosjektbeskrivelsen skulle innhenting av litteratur starte høsten 2014, men dette ble ikke gjort før i januar 2015. Utvelgingen av relevant litteratur tok omtrent en uke, etterfulgt av en gjennomgang av artiklene. Selve skrivingen kom i gang i februar, og har vart til innleveringsfristen. Innhenting av litteratur til oppgaven ble gjort gjennom systematiske søk i PubMed. Funnene her ble supplert med artikler fra Tidsskriftet og UpToDate. Jeg ønsket å finne relevante artikler om patofysiologi, prevalens, symptomer, diagnostikk, behandling og kjønnsforskjeller ved hjerteinfarkt.

Siden hjerteinfarkt er et svært omfattende tema, valgte jeg å ta utgangspunkt i oversiktsartikler som var publisert de siste 5 årene i søket på PubMed. Det kom likevel eldre artikler opp i søket, og jeg valgte å inkludere noen av dem som jeg syntes var relevante. Søkeordene som jeg brukte i PubMed var "myocardial infarction", "treatment", "symptoms", "ECG", "pathophysiology", "STEMI", "NSTEMI", "diagnostics", "echocardiography", "troponins", "biomarkers", "gender", "wimen", "women" "sexdifferences" og "genderdifferences". I UpToDate søkte jeg på "myocardial infarction" og "LDL".

For alle søkene valgte jeg først artikler ut fra tittelen. Deretter leste jeg abstrakt-teksten for å vurdere relevansen av disse, og valgte på denne måten ut de artiklene jeg ønsket å

inkludere i oppgaven. Litteratursøket resulterte i 34 artikler fra PubMed og 3 artikler fra UpToDate. I tillegg har jeg brukt to artikler som jeg fant på "hjerterforum" på *legeforeningen.no*, og flere nettsider inkludert *legemiddelhandboka.no* og *legevakthandboken.no*. Av faglitteratur har jeg benyttet *Robbins Basic Pathology*, *Kumar & Clarks Clinical Medicine* og *Braunwald's Heart Disease*. Pasienthistorien fikk jeg av veileder.

Formålet med denne oppgaven er todelt. Det ene er å sammenfatte dagens kunnskap vedrørende symptomer, diagnostikk og behandling av akutt hjerteinfarkt. Det andre er å se om det er store kjønnsforskjeller mellom menn og kvinner på disse områdene, og belyse dette med en pasienthistorie. I oppgaven vil jeg snakke om hjerteinfarkt, og jeg inkluderer da både STEMI og NSTEMI, og vil ikke fokusere på ustabil angina.

3. Introduksjon

Akutte koronare syndromer omfatter ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI), non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI) og ustabil angina [2]. Hjerteinfarkt defineres som irreversibel myokardskade eller nekrose forårsaket av langvarig iskemi som skyldes en vedvarende ubalanse i perfusjon, blodforsyning og etterspørsel [3]. I de fleste tilfeller er dette et resultat av en komplett (STEMI) eller delvis (NSTEMI) trombotisk okklusjon av en koronararterie [2].

Kardiovaskulær sykdom er fortsatt den viktigste årsaken til morbiditet og mortalitet hos både menn og kvinner verden over. I USA er den årlige prevalensen av akutt hjerteinfarkt estimert til 610.000 førstegangs-infarkt [2]. I Europa er den årlige insidensen av sykehusinnleggelser med hjerteinfarkt rundt 1900 per million innbyggere. I USA var koronar hjertesykdom den underliggende årsaken til død i omtrent 1 av 6 dødsfall i 2010 [4]. Fra å være en sykdom hovedsakelig sett i industriland, har hjerteinfarkt nå blitt stadig mer vanlig i utviklingsland [5].

Hjerteinfarkt er også den ledende dødsårsaken i Norge for både menn og kvinner [6] selv om dødeligheten av hjerte- og karsykdommer er redusert de siste årene [7]. Norsk hjerteinfarktregister registrerte 13043 hjerteinfarkt i Norge i 2013. Av disse ble 28 % klassifisert som STEMI og 70 % som NSTEMI. De resterende 2 % var ikke klassifisert. Menn utgjorde henholdsvis 71 % av tilfellene med STEMI og 62 % av NSTEMI [7].

Koronar hjertesykdom har tradisjonelt blitt sett på som en sykdom som hovedsakelig affiserer menn. Kvinner har derimot større sannsynlighet for å dø av hjerteinfarkt [8] og sykdommen har ført til flere dødsfall blant kvinner per år sammenlignet med menn siden 1984 [9]. I dag er det den ledende dødsårsak blant kvinner, og tar livet av ca. 500.000 per år i USA og forårsaker død hos 1 av 3 kvinner. Dette utgjør fler dødsfall enn slag, lungekreft, KOLS og brystkreft til sammen [10]. I Norge dør 40 % av kvinner av hjerte- og karsykdom [6], og det er mange kjønnsforskjeller både når det gjelder symptomer, diagnose, behandling og komplikasjoner [11]. Data fra vår landsdel kan tyde på at hjerteinfarkt øker blant middelaldrende kvinner og er redusert hos middelaldrende menn [12]

4. Patofysiologi

4.1. Risikofaktorer

Det er mange risikofaktorer for aterosklerose, som igjen er utgangspunkt for iskemisk hjertesykdom og hjerteinfarkt [3]. Vanlige risikofaktorer er arv, alder, mannlig kjønn, sigarettøyking, alkohol, overvekt, fysisk inaktivitet, mentalt stress og dietter med mye mettet fett som gir økte nivåer av "dårlig" kolesterol (low density lipoprotein (LDL)). Også diabetes mellitus, hypertensjon, forhøyet plasma homocystein, C-reaktivt protein (CRP) og fibrinogen øker risikoen [3, 5, 13].

4.1.1. Risikofaktorer hos kvinner

Risikofaktorer som høy alder, arv, hypertensjon, høyt LDL og røyking er viktige risikofaktorer også hos kvinner. Disse kan lede til aterosklerose og senere gi hjerteinfarkt [10, 11]. Røyking er en ekstra sterk risikofaktor hos yngre kvinner [6]. Røyking og tidligere hjerteinfarkt er mer utbredt blant menn, selv om flere og flere kvinner røyker [11]. Noen studier har også vist at både høye nivåer av triglyserider og lavt HDL (high density lipoprotein) er mer potente risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom hos kvinner enn hos menn [6].

Diabetes er en viktig risikofaktor for utvikling av koronarsykdom hos kvinner [6]. Studier har vist at den aldersjusterte risiko for død av koronar sykdom er 3-4 ganger høyere hos kvinner med diabetes enn kvinner uten. I tillegg er det en 50 % større risikoøkning forbundet med diabetes for kvinner enn for menn [6]. Kvinner har gjennomsnittlig høyere CRP-nivå enn menn målt ved puberteten, og de har høyere forekomst av inflammatorisk-medierte autoimmune sykdommer som for eksempel revmatoid artritt [14], og ved disse sykdommene er det økt risiko for aterosklerose [15]

Hormoner som beskyttelsesfaktor hos kvinner er uavklart, men endogen østrogenmangel hos yngre kvinner ser ut til å være en sterk risikofaktor [6]. Man tror østrogen har gunstige effekter på utvikling av aterosklerotiske plakk, vasodilatasjon, blodtrykk og videre at det har antioksidative og anti-inflammatoriske egenskaper, men det er ikke klinisk bevist hos mennesker at østrogentilskudd har kardiovaskulære fordeler [9]. Hormonell behandling

hos postmenopausale kvinner er derfor kontraindisert som forebygging av kardiovaskulære hendelser [11].

Kvinner har flere risikotilstander som er unike for deres kjønn. Eksempler på dette er polycystisk ovariesyndrom, østrogenmangel av sentral opprinnelse og østrogenstatning som alle er koblet til hypertensjon, overvekt, insulinresistens og iskemisk hjertesykdom [16]. Studier har også vist at brudd i ovulasjonssyklus indikert av østrogenmangel og hypothalamus dysfunksjon eller uregelmessig menstruasjonssyklus hos premenopausale kvinner er assosiert med økt risiko for koronar aterosklerose og kardiovaskulære hendelser [14].

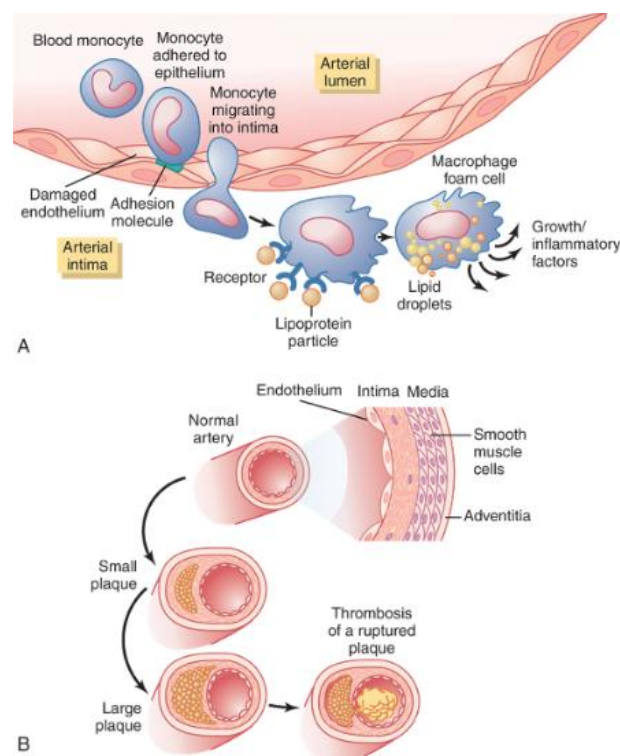
Høy alder er en felles risikofaktor for menn og kvinner, men koronar hjertesykdom utvikles gjennomsnittlig 8-10 år senere hos kvinner [17] og det første hjerteinfarkt er forsinket med 20 år sammenlignet med menn [11]. Dette er fordi kvinner har en biologisk beskyttelse for koronar hjertesykdom før menopause. Menn yngre enn 55 år har nesten 4 ganger økt risiko for å utvikle et hjerteinfarkt sammenlignet med kvinner. Selv om denne kjønnsforskjellen reduseres med økende alder, er prevalensen av hjerteinfarkt fortsatt lavere hos kvinner gjennom hele livet, siden det ikke skjer en brå økning av koronar hjertesykdom etter menopause [11].

Clustering, en kombinasjon av mange risikofaktorer, er vanligere hos kvinner, slik som f.eks overvekt, hypertensjon og dyslipidemi. Slike kombinasjoner kan øke kvinners risiko til menns nivå [6]. Studier har vist at kvinner konsekvent har høyere baseline-risiko, inkludert høyere alder, høyere forekomst av diabetes, hypertensjon og hjertesvikt [8].

4.2. Aterosklerose

Aterosklerose er en kompleks inflammatorisk prosess karakterisert av akkumulering av blant annet lipider, makrofager og glatte muskelceller som danner lesjoner i intima kalt aterosklerotiske plakk [18, 19]. Dette er en langsom prosess som vanligvis krever mange tiår på å bli signifikant, men det kan gi akutte symptomer ved ruptur, trombose, blødning eller embolisering [19].

Proessen involverer endotel dysfunksjon som fører til økt permeabilitet og leukocytadhesjon. Lipoproteiner (hovedsakelig LDL), blodplater og monocytter akkumuleres på karveggen som er skadet. Cellene migrerer så over endotelet til intima ved hjelp av lokale kjemokiner. LDL-kolesterolet som har migrert inn i intima, bindes til proteoglykaner og blir "fanget" (retensjon). Dette muliggjør modifikasjon av LDL-kolesterolet inkludert oksidering. Monocytene transformeres til makrofager som tar opp oksidert LDL og blir til skumceller som utvikler det aterosklerotiske plakket. T-lymfocytter interagerer med makrofagene og kan forårsake en kronisk inflammatorisk tilstand i intima. Det dannes inflammatoriske cytokiner som kan stimulere makrofager, endotelceller og glatte muskelceller. Makrofagaktivering resulterer i cytokinproduksjon som øker leukocytadhesjonen og kjemokinproduksjonen som igjen øker rekrutteringen av inflammatoriske celler [18, 19].



Figur 1. Utvikling av et aterosklerotisk plakk [20].

I tillegg produserer glatte muskelceller kollagen og det dannes en fibrøs kapsel rundt plakket. Denne beskytter plakkinnholdet mot nærkontakt med blodet [18, 19]. Kjernen som består av en lipidoverflate og tissue factor (som trigger plateadhesjon og aktivering), er svært trombogen. Dette induserer dannelsen av tromber som kan okkludere lumen delvis

eller fullstendig. Plakkruptur kan også føre til utslipp av plakkinnhold til blodstrømmen og produsere mikroemboli [18, 19].

4.3. Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt defineres som irreversibel myokardskade eller nekrose forårsaket av langvarig iskemi som skyldes en vedvarende ubalanse i perfusjon, blodforsyning og etterspørsel [3]. I de fleste tilfeller er dette et resultat av en komplett (STEMI) eller delvis (NSTEMI) trombotisk okklusjon av en koronararterie [2]. Koronar okklusjon skyldes som regel ruptur eller erosjon av et aterosklerotisk plakk med påfølgende dannelse av en okkluderende trombe. Dette fører til redusert blodstrøm til det affiserte myokard, og hjerteinfarkt oppstår [21].

Det subendokardielle myokard blir først affisert, men ved langvarig iskemi vil infarktsonen bre seg gjennom det subendokardielle myokard og danne et transmuralt hjerteinfarkt der ≥ 50 % av myokardveggen er involvert. Bare alvorlig iskemi med varighet i minst 20-40 minutter forårsaker irreversibel skade og myocyttød [18, 19]. Blodplate hyperreaktivitet og prokoagulative tilstander kan også bidra. I tillegg kan koronar spasme, emboli eller disseksjon av koronare arterier forårsake infarkt i fravær av okkluderende aterosklerose, noe som rapporteres hos 5-10 % av pasienter med STEMI og 10-15 % av pasienter med NSTEMI [5]. Andre mer sjeldne årsaker til hjerteinfarkt er embolisme fra en klaffevegetasjon eller intrakardiell trombe, kokainbruk, hypotensjon, sepsis, vasokonstriksjon på grunn av medisiner og anemi [13, 22].

4.4. Patofysiologi hos kvinner

Det er patofysiologiske forskjeller når det gjelder utvikling av iskemisk hjertesykdom hos kvinner og menn. Myokardiskemi hos kvinner skyldes i større grad mikrovaskulær sykdom, endotel-dysfunksjon, karspasm, hypertensiv hjertesykdom og generell arteriosklerotisk sykdom med stive arterier som fører til nedsatt myokardperfusjon [23]. Hos menn skyldes iskemisk hjertesykdom oftest stenoser og okklusjoner i de epikardielle koronararteriene [23]. Plakkerosjoner er mer vanlige hos kvinner mens menn har mer plakkruptur. Menn har også høyere prevalens av akutt trombose enn kvinner [24].

Flere tilstander er unike for det kvinnelige kjønn, slik som hypertensive sykdommer i svangerskapet (preeklampsi, eklampsi), svangerskapsdiabetes og fødsel av undervektige barn. Hypertensive sykdommer i svangerskapet er assosiert med signifikant økning av iskemisk hjertesykdom senere i morens liv [16]. Svangerskapsdiabetes oppstår blant 2-9 % av alle svangerskap, og resulterer i de fleste tilfeller i vedvarende glukoseintoleranse eller diabetes, og kan gi vaskulær sykdom [16]. Mødre som en gang har født undervektige barn, er også under høyere risiko for iskemisk hjertesykdom. Det har blitt foreslått at disse mødrene har en svekket vaskulær funksjon, som allerede var til stede under eggets implantasjon og forstyrret placentas funksjon og dermed førte til lav fødselsvekt. Mange av disse tilstandene har blitt koblet til oksidativt stress, endotel dysfunksjon, inflammasjon, insulinresistens, defekt angiogenese og dyslipidemi [16].

Det er også anatomiske forskjeller mellom kjønnene. Kvinner har mindre hjerter, mindre koronararterier, mindre venstre ventrikkelstørrelse og lavere ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel [25]. I tillegg har kvinner ofte færre koronare lesjoner og oftere enkar-sykdom [11]. Kvinnelige blodkar gjennomgår i tillegg remodellering under og etter svangerskap. Tradisjonelt sett har dette blitt ansett som en fysiologisk prosess, men i nærvær av tilstander peripartum som er koblet til iskemisk hjertesykdom slik som koronar disseksjon, undervektige barn og svangerskapsdiabetes, stemmer kanskje ikke dette [16].

Kvinnelige hjerter som transplanteres til kvinner viser liten endring i koronarstørrelse over tid, men når de transplanteres til menn, viser de progressiv koronar forstørrelse uavhengig av kroppsstørrelse og venstre ventrikkelhypertrofi [16]. Man tror dette har en sammenheng med kjønnshormoner da studier av transseksuelle menn har vist at brachialarterien var mindre hos menn som tok østrogener sammenlignet med menn som ikke tok østrogener [16]. Det er også vist at kvinner som tar androgener har større arterier sammenlignet med kontroll-kvinner og at androgen deprivasjonsterapi hos menn er assosiert med mindre arteriestørrelse sammenlignet med andre menn. Disse funnene impliserer at kjønnshormoner har ulike effekter på arterie-remodellering [16].

Kolesterolprofilen endres med alderen hos begge kjønn. LDL-nivåene er lavere hos kvinner enn hos menn fram til 50-årsalderen, da begynner LDL-nivået å øke hos kvinner. Hos

kvinner er HDL-nivået omtrent 10 mg/dl (ca. 0,26 mmol/l) høyere enn hos menn [24], men HDL-nivået forblir uendret etter menopause [11]. Nivåene av lipoproteiner øker altså med alderen hos kvinner, og disse forandringene kan også være med på å forklare økningen av hjerte- og karsykdom hos eldre kvinner [24].

Aterosklerose er altså en felles underliggende årsak for begge kjønn. Kvinner har generelt mindre og stivere hjerter og koronararterier, noe som kan forklare funksjonelle forskjeller mellom kjønnene. I tillegg har kvinnelige blodkar større grad av aterosklerose og mer dysfunksjon av glatt muskelvev og endotel [11]. Østrogen og deres svingninger i løpet av kvinners liv, spiller en signifikant rolle i disse anatomiske forskjellene [11]. Fordi kvinners blodkar tilbringer mye tid under veldig ulik hormonpåvirkning i løpet av livet (pubertet, svangerskap, peripartum, menopause), kan deres blodkar være programmert for mer alvorlige funksjonelle endringer sammenlignet med menn [16].

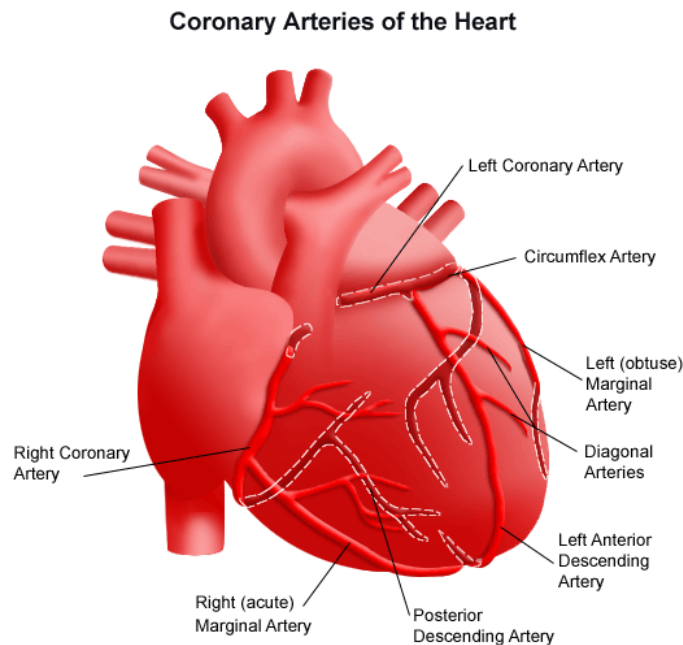
Det er høyere forekomst av både hypertensjon, nedsatt nyrefunksjon og diabetes mellitus hos kvinner [11]. Overdrevet inntak av fett og karbohydrater i kombinasjon med manglende fysisk aktivitet resulterer i overvekt, dyslipidemi, hypertensjon, nedsatt glukosetoleranse og diabetes hos kvinner. Disse tilstandene fører til endotel dysfunksjon, og fordi de er vanligere hos kvinner, øker risikoen for aterosklerose [11].

4.5. Koronararteriene og lokalisasjon av hjerteinfarkt

Koronararteriene forsyner hjertet med blod (figur 2). De går direkte av fra aorta like overfor aortaklaffen, og består av venstre og høyre koronararterie. *Venstre koronararterie* deler seg i to greiner like etter avgangen fra aorta: a. coronaria descendens anterior (LAD) og a. coronaria circumflexa (CX). Et infarkt i LAD-gebetet vil omfatte fremre del av venstre ventrikkel, septum og apex, mens et infarkt i CX-gebetet vil omfatte laterale del av venstre ventrikkel unntatt apex. Avsnittet før arterien deler seg i to kalles for venstre hovedstamme, og en okklusjon her vil medføre at store deler av venstre ventrikkel er truet [19, 26].

Høyre koronararterie går i atrioventrikulærfuren mot høyre side av hjertet. Den deler seg i to greiner der a. descendens posterior forsyner høyre ventrikkel og bakre 1/3 av septum,

mens bakre ventrikelgrein forsyner baksiden av venstre ventrikel, og en okklusjon av høyre koronar vil omfatte bakre del av venstre ventrikel, septum og noen ganger høyre ventrikel (ved proksimal okklusjon). Det er betydelig overlapp mellom de forskjellige koronararterienes forsyningsområder. Hvor stor myokardskaden blir, avhenger også av kollateraler. Kollateralene har stor betydning som alternativ blodforsyning til myokard ved mangelfull blodstrøm [19, 26].



Figur 2. Koronararteriene [27].

5. Klassifikasjon

Akutte koronare syndromer omfatter STEMI, NSTEMI og ustabil angina. Hjereteinfarkt klassifiseres enten som [2]:

- STEMI: koronararterien er helt okkludert
- NSTEMI: koronararterien er delvis okkludert

Man kan skille disse ved å se på elektrokardiogrammet (EKG). Denne klassifikasjonen er viktig fordi det er vesentlige forskjeller på valg av behandling, først og fremst betingelsene og hastegraden av reperfusjon [2].

Det finnes også en klinisk klassifikasjon som deler hjerteinfarkt inn i 5 ulike typer (tabell 1). Denne klassifikasjonen inkluderer den underliggende patofysiologien og gir en pekepinn på ulike behandlingsmetoder. Eksempler på dette er behandling av anemi eller hypotensjon ved type 2 infarkt i motsetning til antitrombotisk behandling og reperfusjon eller revaskulering ved type 1 infarkt [5, 28].

Type 1	Spontan hjerteinfarkt relatert til iskemi forårsaket av en primær koronar hendelse slik som plakkfissur, erosjon, ruptur eller disseksjon.
Type 2	Hjerteinfarkt sekundært til iskemi forårsaket av enten økt oksygenbehov eller redusert oksygentilførsel, som f. eks koronararterie spasme, koronar embolus (trombe, vegetasjon eller atrialt myxom), anemi, arytmier, hypertensjon eller hypotensjon
Type 3	Plutselig, uventet kardial død med symptomer som er forenelige med myokardiskemi, ledsaget av nyoppstått ST-elevasjon, venstre grenblokk eller funn av ny trombe ved koronar angiografi der pasienten døde før man fikk tatt blodprøver, eller i fasen før man kan forvente økning av hjertemarkører.
Type 4	Hjerteinfarkt assosiert med PCI (4A) eller stent-trombose (4B).
Type 5	Hjerteinfarkt assosiert med ACB-operasjon

Tabell 1. Klinisk klassifikasjon av hjerteinfarkt [5, 28].

6. Symptomer

Pasienter med akutt hjerteinfarkt debuterer oftest med brystmerter på grunn av involvering av en neural refleksvei via thorakale og cervikale nerver. Det er en dyp og visceral smerte som vanligvis beskrives som *tung, klemmende, knusende, tett og noen ganger stikkende eller brennende*. Den er typisk lokalisert substernalt og kan stråle ut til de tilsvarende dermatomene (C7-T4) som forsyner afferente nerver til de samme segmentene av ryggmargen som hjertet. Disse inkluderer epigastriet, skuldrene, armene, ryggen (interskapulært), kjeven og nakken [13].

Brystmerter kan også være ledsaget av svetting, dyspnoe, kvalme, synkope og dødsangst. Ubehaget er vedvarende og når vanligvis maksimal intensitet over flere minutter. Det går ikke over av hvile eller nitrater. Omtrent 5 % av pasientene med akutt hjerteinfarkt debuterer med symptomer begrenset til abdomen [2].

Hos omtrent 20 % av pasientene kan brystmerter være fraværende. Disse pasientene kan ha bare atypiske symptomer svarende til dermatomene C7-T4 som nevnt tidligere [13]. Dette er et kjent fenomen hos diabetikere, eldre, postoperative og kvinner. Av og til oppdages hjerteinfarkt bare i ettertid på grunn av komplikasjoner som utvikling av hjertesvikt, mitralinsuffisiens eller perifer embolisering av tromber. På grunn av lokalisasjonen til smertene ved akutt hjerteinfarkt, er differensialdiagnosene blant annet aortadisseksjon, perikarditt, myokarditt, stresskardiomyopati, akutt lungeemboli, interkostal neuralgi, kostokondritt, magesår, pankreatitt og biliær kolikk [2].

6.1. Symptomer hos kvinner

Hos kvinner dominerer angina pectoris som debut av koronare hjertesykdommer i motsetning til menn som vanligvis debuterer med hjerteinfarkt eller plutselig koronar død. I en amerikansk studie ble det funnet normale koronare angiogram hos 30 % av kvinner med typisk angina og 64 % hos dem med atypisk angina, i motsetning til bare 7 % og 34 % av menn. Angina-symptomer sammen med normale koronare angiogram utgjør syndrom X, som ses oftere hos kvinner. Hos menn derimot dominerer myokardiell iskemi uten angina symptomer [11].

Kvinner har mer varierte og uspesifikke symptomer ved akutt hjerteinfarkt og i tillegg er symptomene ofte mildere [10]. Sentrale brystmerter med utstråling til skuldre og arm, er sjeldent til stede hos kvinner. En studie av 2073 pasienter med akutt hjerteinfarkt viste at bare 54 % av kvinnene hadde brystmerter som sitt hovedsymptom, i motsetning til 69 % av mennene [6]. Linda L. Coventry et al gjennomførte en systematisk meta-analyse der 13 av 26 studier viste at kvinner med hjerteinfarkt har signifikant lavere risiko enn menn for å oppleve brystmerter [29].

Kvinner får mer atypiske brystmerter i form av smerter i rygg, nakke, kjeve, armer eller epigastriet. De kan også få uspesifikke symptomer som fatigue, dyspnoe, kaldsvetting, svimmelhet eller fordøyelsesplager. I ukene før utvikling av et hjerteinfarkt, har mange kvinner varselsymptomer som uvanlig trøtthet, dyspnoe, fordøyelsesplager eller søvnproblemer [6]. Kvinner kan også ha magesmerter, kvalme, oppkast og fordøyelsesplager ved symptomdebut [9]. Linda L. Coventry et al fant at kvinner hadde

høyere risiko enn menn for presentasjon med fatigue, nakkesmerter, kvalme, synkope, smerter i høyre arm, svimmelhet, kjevesmerter, palpitasjoner, rygg smerter, dyspnoe og oppkast, og lavere odds for svetting [29].

I en studie av Robert J. Goldberg et al som inkluderte 810 menn og 550 kvinner innlagt på sykehus med diagnostisert hjerteinfarkt, fant man at bryst smerter var det vanligste symptomet rapportert av begge kjønn, etterfulgt av svetting og tungpust. Menn rapporterte mer bryst smerter og svetting mens kvinner rapporterte mer rygg smerter, kjevesmerter, nakkesmerter, kvalme og tungpust. Det var lik sannsynlighet for begge kjønn vedrørende smerter i venstre arm. Det var samme resultat etter at det ble justert for alder, sykehistorie og utvalgte kjennetegn på hjerteinfarkt [17].

Problemer med å gjenkjenne symptomer hos kvinner kan forsinke diagnostisering og behandling av hjerteinfarkt og koronar hjertesykdom [8]. Det er mindre sannsynlig at kvinner som kommer til sykehus med hjertesymptomer blir lagt inn for vurdering enn menn med tilsvarende symptomer. Kvinner blir sjeldnere henvist for diagnostiske tester slik som koronar angiografi enn menn, og noen studier har vist at når de har blitt diagnostisert, er behandlingen for kvinner forskjellig fra menns [17].

7. Diagnostikk

Den første evalueringen av en pasient med mistenkt akutt hjerteinfarkt bør inneholde sykehistorie, klinisk undersøkelse, EKG og hjertemarkører [13]. Tidlig påvisning av akutt hjerteinfarkt er kritisk fordi ulike farmakologiske tiltak kan gjøres for å hindre ekstra myokardskade. Rask identifisering og tidlig behandling har vist at tiden er en grunnleggende faktor for å redusere morbiditet og mortalitet av akutt hjerteinfarkt og hjertestans [30].

De internasjonale kriteriene for diagnosen akutt hjerteinfarkt vises i tabell 2. Ett sett av kriteriene må være oppfylt for å stille diagnosen [7, 28, 31].

Kriterier for akutt hjerteinfarkt
<ol style="list-style-type: none"> 1. Stigning og/eller fall i hjertemarkører (fortrinnsvis troponin) med minst en verdi over 99-prosentilen av øvre referansegrense pluss minst ett av følgende: <ol style="list-style-type: none"> a) Iskemiske symptomer b) Ny eller antatt ny ST-elevasjon, ST-depresjon, T-inversjon eller venstre grenblokk c) Utvikling av patologiske Q-bølger d) Visuell fremstilling av nytt substansstap av viabelt myokard eller nye regionale unormale veggbevegelser e) Påvisning av intrakoronar trombe ved angiografi eller obduksjon 2. Kardiell død med symptomer forenelig med myokardiskemi, ledsaget av antatt nye iskemiske EKG-forandringer eller nytt venstre grenblokk, men pasienten døde før man fikk tatt blodprøve eller før troponinstigning vil være forventet 3. Stenttromboserelatert hjerteinfarkt påvist ved angiografi eller obduksjon i en situasjon med myokardiskemi og med stigning og/eller fall av troponinverdien med minst én forhøyet prøve
Kriterier for gjennomgått hjerteinfarkt
<ol style="list-style-type: none"> 1. Utvikling av nye Q-bølger med eller uten symptomer, i fravær av en ikke-iskemisk årsak 2. Visuell framstilling av en region med tap av viabelt myokard som er fortynnet uten evne til kontraksjon, i fravær av en ikke-iskemisk årsak 3. Patologiske funn etter et akutt hjerteinfarkt

Tabell 2. Internasjonale kriterier for diagnosen akutt hjerteinfarkt og gjennomgått infarkt [7, 28, 31].

7.1. EKG

Alle pasienter som kommer på akuttmottaket med brystmerter eller andre symptomer som kan indikere hjerteinfarkt, bør få utført og tolket EKG så snart som mulig. EKG er fortsatt den mest nyttige diagnostiske test ved mistanke om akutt hjerteinfarkt og skiller mellom STEMI og NSTEMI [2]. EKG gir viktig informasjon om tilstedeværelse, omfang og alvorlighetsgrad av myokardiskemi. Endringene kan være typiske og tydelige. I andre tilfeller er endringene svake og utydelige, og gjenkjennes bare når EKG gjentas etter at symptomer og deres alvorlighetsgrad har endret seg [22].

STEMI. De første forandringene ved STEMI er utvikling av T-bølge "peaking" som reflekterer lokalisert hyperkalemi, selv om dette ikke alltid ses. Deretter får man ST-elevasjon i avledningene som registrerer elektrisk aktivitet i de involverte myokardregionene. Til å begynne med får man elevasjon av J-punktet mens ST-segmentet beholder sin konkave form. Over tid blir ST-elevasjonen mer uttalt og mer konveks eller avrundet oppover. ST-segmentet kan etter hvert bli uadskillelig fra T-bølgen; man får et QRS-T kompleks. EKG-kriteriene for STEMI er [32]:

- Kvinner: ST-elevasjon (i J-punktet) i to påfølgende avledninger $\geq 1,5$ mm i V_2-V_3 , ≥ 1 mm i øvrige avledninger.
- Menn: ST-elevasjon (i J-punktet) i to påfølgende avledninger ≥ 2 mm i V_2-V_3 for menn ≥ 40 år og $\geq 2,5$ mm for menn <40 år, ≥ 1 mm i øvrige avledninger.

Disse EKG-endringene utvikles over tid, og ST-segmentet vil gradvis returnere til den isoelektriske baseline, R-bølge amplituden blir markant redusert, T-bølgen blir invertert og Q-bølgen blir dypere [32]. Patologisk Q har bredde > 40 ms og dybde 25 % av R-bølgen i samme avledning [33] og er et tegn på irreversibel nekrose og/eller en stor iskemisk sone [22]. Disse forandringene skjer vanligvis innen de to første ukene etter infarkt, men kan allerede ses timer etter infarkt. To andre pasientgrupper inkluderes i STEMI-diagnosen, og det er pasienter med nyoppstått venstre grenblokk [33] og de med bakreveggsinfarkt [32].

Nyoppstått venstre grenblokk med samtidig klinikk bør gi mistanke om hjerteinfarkt. Dette er et prognostisk dårlig tegn. Et allerede eksisterende venstre grenblokk gjør infarktdiagnosen på EKG vanskelig [28] på grunn av de uttalte ST- og T-bølge forandringene [2]. Diagnosen akutt hjerteinfarkt kan være vanskelig å stille ved venstre grenblokk eller pacemaker [13]. Flere ulike komplekse algoritmer har blitt laget for å stille STEMI-diagnosen ved samtidig venstre grenblokk, men de gir ikke diagnostisk sikkerhet [34]. Et viktig poeng angående venstre grenblokk er at det er vanskelig å avklare hvorvidt det er "nyoppstått", fordi man ofte ikke har noen tidligere EKG å sammenligne med [22].

NSTEMI. Ved NSTEMI ses ST-depresjon og/eller T-bølge inversjon uten ST-elevasjon eller patologiske Q-bølger. Disse forandringene kan være diffust til stede i mange avledninger, men kan også være lokalisert til avledningene assosiert med den iskemiske myokardregionen. NSTEMI er klinisk uatskillelig fra ustabil angina, og for å stille diagnosen må man måle hjertemarkører. Ved NSTEMI vil ST-depresjoner vanligvis utvikles i løpet av de påfølgende dagene og resulterer i gjenværende ST-depresjoner og T-bølge inversjoner, men ikke dannelse av patologiske Q-bølger. Ved ustabil angina vil ST- og T-bølge forandringene vanligvis gå helt tilbake [32].

Dersom myokard blir reperfusert, kan ST-elevasjonen forsvinne. T-bølgene forblir vanligvis invertert, og Q-bølger kan både være til stede eller forsvinne. Vedvarende ST-elevasjon etter reperfusjon, er et tegn på mislykket reperfusjon eller vedvarende mikrovaskulær dysfunksjon [2]. EKG-forandringer ved gjennomgått infarkt er [28]:

- Hvilken som helst Q-bølge i avledning $V_2-V_3 \geq 20$ ms eller QS kompleks i V_2 og V_3
- Q-bølge ≥ 30 ms og ≥ 1 mm dyp eller QS-kompleks i avledning I, II, aVL, aVF eller V_4-V_6 i to påfølgende avledninger
- R-bølge ≥ 40 ms i V_1-V_2 og $R/S \geq 1$ med konkordant positiv T uten samtidig ledningsdefekt

Det første EKG er ofte ikke diagnostisk hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. Hos pasienter der man klinisk mistenker et akutt hjerteinfarkt, men EKG er ikke-diagnostisk, anbefales det at man tar nytt EKG hvert 20-30 minutt [32].

7.2. Hjertemarkører

Skadete kardiomyocytter frigjør flere proteiner i sirkulasjonen slik som blant annet myoglobin, kreatinkinase [34] og dets MB isoenzym (CK-MB), kardiell troponin I og T, aspartat aminotransferase og laktat dehydrogenase [2]. Troponin I og T blir nå oftest brukt [32]. En diagnose på hjerteinfarkt bør bare stilles når økning av hjertemarkører ledsages av iskemiske symptomer, EKG-forandringer eller bildebevis på tap av viabelt myokard eller unormal veggbevegelse [2].

7.2.1. Troponiner

Troponiner består av tre regulerende proteiner (C, I og T) som kontrollerer den kalsium-medierte interaksjonen av aktin og myosin, som resulterer i kontraksjon og relaksasjon av tverrstripet muskulatur [21]. Mens troponin C uttrykkes av både hjerte- og skjelettmuskulatur, er troponin I og T unik for hjertemuskulatur. Ved myokardnekrose frigjøres disse i sirkulasjonen og har blitt valgt som gullstandard for hjertemarkører som tegn på myokardnekrose [21].

Troponiner foretrekkes på grunn av overlegen sensitivitet og spesifisitet for myokardiell skade sammenlignet med CK-MB. En stigning av hjertetropininer må imidlertid ses i sammenheng med den kliniske historien og EKG-funn ettersom det kan ses i en rekke

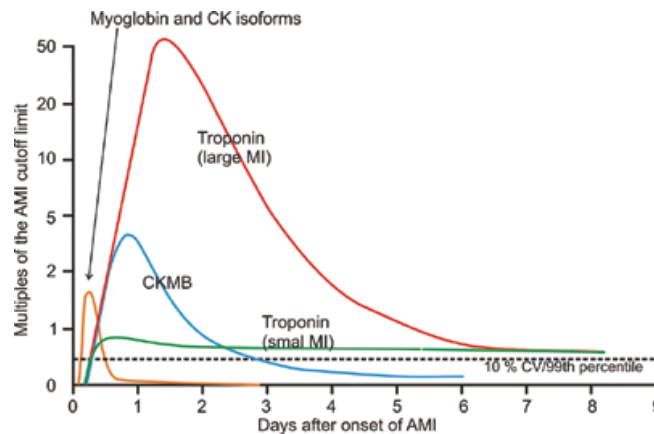
kliniske situasjoner og derfor ikke er spesifikt for et akutt koronart syndrom. De nye retningslinjene bruker konseptet om at hvis det er stigning i troponiner i situasjoner uten iskemi, skal uttrykket *kardiell skade* brukes [32].

Troponinøkning er påvisbar 2-4 timer etter symptomdebut og kan vare i 7-14 dager. Derfor bør troponiner måles ved starten og igjen etter 6-9 timer, om ikke tidligere. En ekstra måling etter 12-24 timer anbefales hvis den kliniske mistanken er høy og tidligere prøver var negative [2]. De når toppnivå etter 18-24 timer etter oppstart av symptomer [13]. Hvis man bruker verdier over 99-persentilen ved symptomdebut og tre timer senere, har en nylig studie funnet en sensitivitet på over 95 % og en negativ prediktiv verdi på 99 % for diagnosen akutt hjerteinfarkt [2].

Man kan ha kronisk stigning av troponiner uten akutte hendelser, derfor kreves det et skiftende mønster av verdiene [32]. En stigning og et fall i verdiene er essensielt for å skille hjerteinfarkt fra slike bakgrunnsstigninger. Troponinøkning er spesifikk for myokardnekrose, men identifiserer ikke mekanismen. Det kan også skyldes aortadisleksjon, lungeemboli, hjertesvikt, hypertensjon, myokarditt, sepsis, nedsatt nyrefunksjon, høyfrekvent atrieflimmer, amyloidose, sarkoidose, hemokromatose, defibrillering, hjertekirurgi, alvorlig astma eller ekstrem angstrengelse [2, 5, 32].

En svakhet ved troponiner er deres forsinkede stigning med 3-4 timer etter et hjerteinfarkt. Dette gjør at pasienter må monitoreres over lengre tid, og fører til forsinket diagnostisering og behandling. Dette gjelder også CK-MB [21]. En nyere generasjon av troponinanalyser er nå tilgjengelig, såkalt høy sensitivitets troponin [35]. Nyere troponinanalyser har deteksjonsgrenser langt under 99-persentilen av en normal referansepopulasjon. Disse høy sensitivitetsanalysene er mer følsomme enn konvensjonelle analyser fordi de kan måles i konsentrasjoner omtrent 10 ganger lavere enn de vanlige analysene vi bruker i dag. Dette fører til en forbedret tidlig diagnose eller rask utelukkning av akutt hjerteinfarkt [21].

Andre uspesifikke reaksjoner ved hjerteinfarkt inkluderer leukocytose som kan vare i 3-7 dager, og elevert senkning (SR) som øker sakte, toppes den første uken og noen ganger forblir forhøyet i 1-2 uker [13].



Figur 3. Skjematisk fremstilling av tidsaspektet for ulike hjertemarkørers frigjøring i plasma etter myokardskade [28].

7.2.2. Kjønnsforskjeller vedrørende hjertemarkører

Det kan også være forskjeller i hjertemarkører hos kvinner og menn. Kvinner har oftere økte nivåer av CRP og akutfase-BNP mens menn har mer økt CK-MB og troponin [11]. Flere studier har vist at troponinkonsentrasjonen er signifikant høyere hos menn enn kvinner hos friske individer og hos pasienter med stabil koronar hjertesykdom. Man vet ikke hvorfor menn har høyere konsentrasjon, da troponin antas å være begrenset til kardiomyocytter. Gjennomsnittsnivået av sirkulerende CK-MB er høyere hos menn på grunn av høyere skjelettmuskelmasse [36].

Det er mulig at en høyere gjennomsnittlig hjertemasse kan være årsaken til høyere troponinkonsentrasjoner hos menn fordi det vektjusterte troponin-innholdet har vist seg å være lik for menns og kvinners myokardvev. Det er imidlertid fortsatt ukjent om frigjøring og utskillelse av troponiner er lik for menn og kvinner som respons på iskemisk skade. Studier har også vist at frigjøringen av troponiner var 3 ganger større hos menn enn hos kvinner etter hjerteoperasjon med lignende iskemisk skade der studiedeltakerne hadde en tilsvarende BMI og var matchet for alder og risikofaktorer. Det er derfor mulig at det foreligger kjønnsforskjeller vedrørende troponinfrigjøring fra myocytter, men dette krever imidlertid videre studier [36].

Anoop S V Shah et al gjorde nylig en studie der de så på bruken av høy sensitivitets troponin I og kjønns spesifikke diagnostiske terskler ved hjerteinfarkt. Troponinkonsentrasjonen ble

målt ved innleggelsen og gjentatt 6-12 timer etter symptomdebut der det ble målt både troponin I (50 ng/l) og høy sensitivitets troponin I (26 ng/l for begge, 34 ng/l for menn og 16 ng/l for kvinner). Studien viste at høy sensitivitets troponin I økte diagnosen av hjerteinfarkt hos kvinner (fra 11 % til 22 %), men hadde en minimal effekt hos menn (fra 19 % til 21 %). Studien viste også at kvinner hadde mindre sannsynlighet for å få behandling og hadde høyest risiko for reinfarkt og død ved 12 måneder [35].

Selv om analysen har liten effekt hos menn, kan en høy sensitivitets troponin analyse med kjønnsespesifikke diagnostiske terskler doble diagnostisering av hjerteinfarkt hos kvinner og identifisere de med høy risiko for reinfarkt og død. Dette er et spennende tema som krever omgående oppmerksomhet og videre studier for å se om analysen vil bedre behandlingsresultatene ved hjerteinfarkt [35].

8. Behandling

Behandlingen av hjerteinfarkt innebærer et komplekst samspill mellom rask gjenopprettelse av koronar blodstrøm med farmakologiske og kateterbaserte hjelpemidler, hindre tilbakevendende iskemiske hendelser gjennom optimalisert antitrombotisk behandling og behandlinger som tar sikte på å dempe effekten av myokardnekrose og forebygge fremtidige hendelser [5].

Målet med akuttbehandlingen av hjerteinfarkt er smertelindring, umiddelbar identifikasjon av ST-forandringer på 12-avlednings EKG, initiering av reperfusjon (hvis pasienten er kandidat for dette), og vurdering og behandling av hemodynamiske avvik. Smertelindring oppnås best med morfin, oksygen, nitroglyserin og acetylsalisylsyre – såkalt MONA-behandling. Den videre behandlingen av hjerteinfarkt består av to ulike veier, avhengig av om pasienten har et STEMI eller NSTEMI fordi NSTEMI vanligvis er forårsaket av en delvis okkludert arterie i motsetning til ved STEMI der koronararterien er helt okkludert [2, 13].

8.1. MONA-behandling

MONA er en del av akuttbehandlingen av hjerteinfarkt, og består av morfin, oksygen, nitroglyserin og acetylsalisylsyre.

Morfin anbefales for å lindre iskemiske smerter og gis i tilpassede doser. Opioider påvirker ikke det kliniske utfallet av et akutt hjerteinfarkt [2], men brukes rutinemessig for å redusere smerter, samt redusere angst og eventuelt påvirke en stvningskomponent. Morfin kan gi hypotensjon, bradykardi og respirasjonsdepresjon [2, 13].

Mild hypoksemi er ikke uvanlig ved akutt hjerteinfarkt selv ved fravær av lungestuvning. Oksygen bør brukes hos pasienter med en arteriell saturasjon under 90 %. Den brede bruken av ekstra oksygen har ikke blitt studert grundig, og en systematisk gjennomgang av flere små randomiserte studier viste ingen bevis på effekt, men derimot forslag til skade [2].

Nitrater fremkaller glatt muskelrelaksasjon som fører til dilatasjon av koronararteriene og systemisk venøse kar, og i mindre grad av systemiske arterier. Disse effektene gir gunstige reduksjoner i preload og afterload, og kan forbedre den kollaterale sirkulasjonen og øke perfusjonen av iskemiske myokardsoner. Til tross for eldre data som antyder en reduksjon i infarktstørrelse, har den største randomiserte studien på området ikke vist noen tydelig overlevelsesgevinst med nitroglyserin [2].

Acetylsalisylsyre (ASA) blokkerer produksjonen av tromboksan A₂ gjennom dets irreversible effekter på cyclooxygenase enzymet. ASA-behandling reduserer dødeligheten ved hjerteinfarkt, og bør gis så tidlig som mulig i hurtigvirkende form [2].

8.2. Reperfusjonsbehandling ved STEMI

Diagnosen STEMI krever umiddelbar reperfusjon for å reetablere koronar blodstrøm. Dette er det viktigste målet i behandlingen av disse pasientene. Tidlig og vedvarende gjenoppretting av normal blodstrøm i den okkluderte arterien forbedrer overlevelsen. Nyttan av reperfusjon er størst de første timene av et hjerteinfarkt. Det må derfor tidlig tas et valg om reperfusjon skal oppnås med fibrinolytisk behandling eller perkutan koronar intervensjon (PCI). Sistnevnte er ikke raskt tilgjengelig i alle områder av landet [2, 13]. Avgjørelsen om hvilken behandling man skal velge, bør gjøres basert på en skriftlig sykehus-spesifikk protokoll som vurderer symptomvarighet, tilgjengeligheten av lokal PCI, tidstap ved overføring til annet sykehus og fibrinolytiske kontraindikasjoner slik som aktiv

blødning, tidligere hjerneblødning, nylig kirurgi eller traume, iskemisk slag de siste 3 månedene eller mistenkt aortadisseksjon [2, 13].

8.2.1. Fibrinolyse

Intravenøs fibrinolytisk terapi er allment tilgjengelig, lett å administrere og relativt billig, men randomiserte studier har vist at det er litt mindre effektivt enn PCI vedrørende harde endepunkter og fører til hjerneblødning hos 1-2 % av pasientene [2, 13, 31]. I tillegg oppnås reperfusjon kun hos ca. 70 % [31]. Det har også flere viktige kontraindikasjoner som nevnt ovenfor. Fibrinolytisk behandling anbefales hos pasienter med symptomdebut innen de siste 12 timene som ikke kan motta PCI innen 120 minutter etter første medisinske kontakt [37].

Fibrinolytika bør gis innen 30 minutter etter ankomst ved akuttmottaket. Den største nytten er sett når det gis innen 4 timer etter smertedebut, jo tidligere, jo bedre [2]. Denne type behandling har generelt ikke bedret resultatene hos pasienter som kommer etter 12 timer. Det er derfor ikke indisert hos pasienter som er stabile og asymptomatiske [37].

Hos pasienter som får fibrinolyse der reperfusjonen er mislykket, anbefales rask angiografi og rescue-PCI. Mislykket reperfusjon defineres som pågående brystsmerter og manglende tilbakegang av ST-segmentet med mer enn 50 % 60-90 minutter etter fibrinolyse [5]. Komplett eller delvis oppløsning av ST-elevasjon på EKG registrert 60-90 minutter etter oppstart av behandling er en relativt pålitelig markør for reperfusjon, men vedvarende ST-elevasjon er en dårlig prediktor for mislykket reperfusjon. Pasienter som har tegn til reperfusjon, bør overflyttes til et invasivt senter for angiografisk avklaring, men her haster det ikke like mye som ved primær PCI eller ved rescue-PCI [31].

Fibrinolytiske midler har til hensikt å løse opp tromber. Alle disse legemidlene aktiverer plasminogen til det aktive enzymet plasmin. Plasminogen bindes til fibrin under trombedannelsen og ved aktivering bryter det ned fibrinnettverket i tromben [38]. Plasminogen aktiveres av plasminogen-aktivator (tPA) som dannes i blodårenes endotelceller [39]. Alle fibrinolytiske midler kan forårsake blødninger [38]. I Norge benyttes for tiden stort sett tenecteplase (Metalyse) som kan administreres som iv bolus

dosert på bakgrunn av kroppsvekt, sammen med lavmolekylært heparin og platehemming [38].

8.2.2. Primær PCI

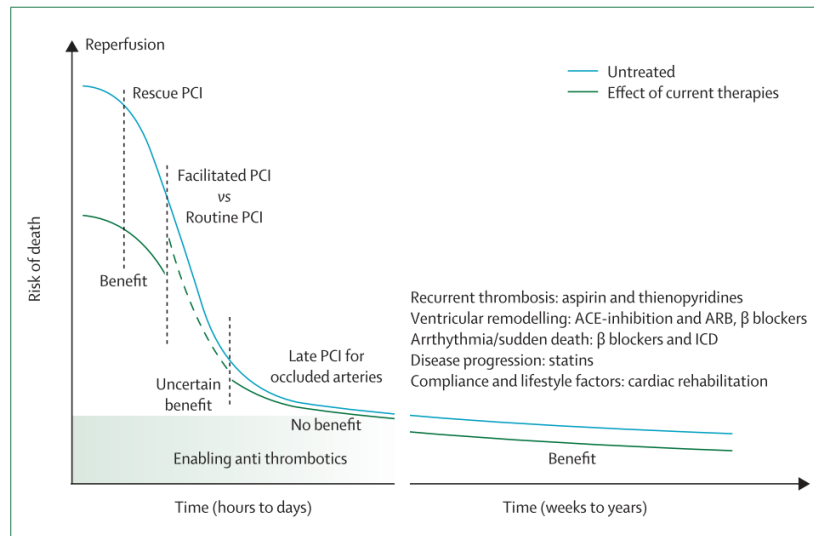
Selv om primær PCI er ressurskrevende og mer vanskelig å gjennomføre enn fibrinolyse, indikerer litteraturen at der rask PCI kan gjøres, er denne tilnærmingen bedre enn fibrinolyse [37]. PCI har færre kontraindikasjoner, mer sikker reperfusjon og lavere risiko for hjerneslag [31]. Studier som har sammenlignet PCI med fibrinolytisk behandling har vist at PCI gir 30 % reduksjon av dødelighet i tillegg til en betydelig reduksjon av reinfarkt og cerebrovaskulære hendelser [5, 13]. Derfor anbefales bruk av primær PCI for enhver pasient med et akutt STEMI som kan gjennomgå prosedyren innen rimelig tid [37]. Det anbefales en "dør-til-ballong tid" på 90 minutter, som vil si at koronarkaret skal være åpent med PCI-teknikk innen 90 minutter [13].

PCI utføres via et kateter som føres inn i arteriesystemet fra a. radialis eller a. femoralis. En tynn ledesonde føres via arterien til den okkluderte koronararterien. Deretter tres et ballongkateter på. Dette føres inn og blåses opp i forsnevringen i koronararterien, slik at det trange partiet i åren blir utvidet. For å holde koronararterien åpen, legger man inn en stent her (en slags metall-strømpe som kan være kledd med medikament) som blir værende. Dette blir nå brukt i mer enn 80 % av PCI-behandlingene [40].

PCI med koronar stenting utføres for å bedre reperfusjonen til myokard, men det garanterer ikke bedring av blodstrømmen på mikrovaskulært nivå. PCI-prosedyren i seg selv kan forverre den mikrovaskulære funksjonen ("no-reflow-fenomen"). Ballongutvidelse og stenting kan i tillegg føre til embolisering av plakk og mikrotromber som kan føre til obstruksjon av distale små koronare arterier og arterioler som gir en ytterligere redusert vevsperfusjon [41].

Det oppnås ikke mikrovaskulær flow hos rundt 25 % av pasientene ved PCI. Dette har ført til farmakologiske strategier for å forbedre effekten av reperfusjon [5]. Alle pasienter som skal undergå primær PCI bør derfor forbehandles med antikoagulasjon og platehemmende behandling [37]. Hensikten med dette er å åpne den okkluderte arterien eller å hemme

utbredelsen av koronare tromber mens pasienten er på vei til et PCI-senter. På denne måten tilrettelegger man for PCI-prosedyren og forbedrer effekten av reperfusjonen [31].



Figur 4. Effekter av terapeutiske tiltak hos pasienter med hjerteinfarkt [5].

8.2.3. Platehemming

Gitt den sentrale rollen plateaktivering, adhesjon og aggregering har i patogenesen til STEMI, har platehemming i tillegg til ASA vist å være en viktig fordel, og en kombinasjon av disse anbefales [2, 31]. Målet med platehemming er å redusere risikoen for tilbakevendende koronar trombose og stent trombose. Platehemmende legemidler utover acetylsalisylsyre omfatter P2Y₁₂-reseptorhemmer, direkte P2Y₁₂-reseptorhemmer og glykoprotein IIb/IIIa hemmere [2]. Den foretrukne doble platehemmende behandling består av ticagrelor, prasugrel eller clopidogrel i kombinasjon med ASA [4].

8.2.4. Antikoagulasjonsbehandling

Koagulasjonskaskaden er sentral i dannelsen av koronare tromber. Antikoagulerende behandling er derfor indisert i tillegg til platehemming for å forhindre nye koronare tromber og stent tromboser. Dette kan oppnås ved bruk av heparin, direkte trombinhemmere eller faktor Xa-hemmere [2]. Til tross for begrenset data som støtter bruken, er ufraksjonert heparin den mest vanlige antitrombotiske terapien som benyttes ved behandling av hjerteinfarkt [5]. Lavmolekylært heparin har vist seg å forbedre kliniske resultater når de brukes sammen med fibrinolyse. Studier har vist at det reduserer raten for

død og reinfarkt sammenlignet med ufraksjonert heparin. Lavmolekylært heparin anbefales derfor som alternativ for bruk sammen med fibrinolyse [2].

8.2.5. Betablokkere

Betablokkere er ment å hindre tilbakevendende iskemi og arytmier. Studier har vist at det fører til redusert tidlig og sen død [2]. Fordelen med langtidsbehandling med betablokkere etter STEMI er godt etablert. Effekten av tidlig intravenøs administrering er derimot ikke godt etablert. Oral administrering har vist å være fordelaktig, men tidlig intravenøs dosering er assosiert med fare og økt dødelighet. Hos de fleste pasienter er det fornuftig å vente til pasienten er stabil før en starter behandling med betablokkere [31].

8.2.6. Statiner

Statiner er HMG-CoA reduktase hemmere og reduserer nivået av LDL. Det er også vist at de kan fremme plakkstabilisering, forbedre endotelial funksjon, utøve platehemmende effekt og reduserer inflammasjon – såkalte pleiotrope effekter [2, 13]. Intensiv statinbehandling bør derfor igangsettes så tidlig som mulig hos alle pasienter med STEMI, og det er vist at det er gunstig å starte høydose statin før PCI [42]. Målet for LDL-kolesterol etter gjennomgått hjerteinfarkt, er i følge europeiske retningslinjer <1,8 mmol/l [25].

8.2.7. ACB-operasjon

Koronar bypass kirurgi (ACB) blir i dag sjeldent utført hos pasienter med STEMI. Hovedindikasjonene er knyttet til svikt i fibrinolysen eller PCI, eller hemodynamiske mekaniske komplikasjoner. Fordelen med revaskularisering må veies opp mot den økte dødeligheten som er assosiert med en slik operasjon de første 3-7 dagene etter et STEMI. Derfor bør kirurgi utsettes dersom pasienten er stabil, for å tillate bedring av myokard [37].

8.3. Behandling av NSTEMI

Det er betydelig overlapping mellom NSTEMI og STEMI når det gjelder bruk av platehemming, antikoagulasjon, betablokkere og statinbehandling. Det er likevel noen unike aspekt ved behandlingen av NSTEMI som skiller seg fra STEMI. Et viktig punkt er at akutt reperfusjonsbehandling ikke er indisert. Fibrinolyse er ikke gunstig ved NSTEMI og kan være skadelig. Man må derfor tidlig ta en avgjørelse om man skal behandle invasivt

med tidlig koronar angiografi og revaskularisering eller gå for konservativ behandling med medikamentell terapi og utføre koronar angiografi selektivt bare når det foreligger vedvarende iskemi [2, 13].

8.3.1. Koronarangiografi og PCI ved NSTEMI

Pasienter som er hemodynamisk ustabile, har vedvarende ventrikkeltakykardi eller resistent angina til tross for intensiv behandling regnes som høyrisiko-pasienter og bør gjennomgå rask koronar angiografi med eventuell PCI, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner [2]. Flere studier har sett på effekten av rutinemessig invasiv behandling av NSTEMI og funnet at det gir redusert dødelighet og lavere forekomst av reinfarkt. Fordelen med tidlig invasiv behandling gjelder hovedsakelig pasienter med middels til høy risiko, særlig de som er eldre enn 65 år og som har ST-depresjon i hvile eller forhøyete hjertemarkører [13]. Derfor er det hensiktsmessig å gjennomføre invasiv behandling så tidlig som mulig etter å ha vurdert komorbide tilstander [5].

Faktorer som indikerer forhøyet risiko inkluderer residiv av iskemisk smerte, ST-depresjon, forhøyet troponin og venstre ventrikkel EF <40 %. Observasjonsdata antyder at det er en manglende klinisk nytte av tidlig invasiv strategi hos pasienter med alvorlig eller terminal nyresvikt. For de pasientene som ikke har forhøyet risiko eller de med omfattende komorbiditet er initiell konservativ behandling med selektiv angiografi rimelig [2]. Angiografi eller PCI bør utsettes hos pasienter med høy risiko for prosedyrerelatert morbiditet eller mortalitet [13].

8.3.2. Platehemming

Studier har vist at dobbel platehemmende behandling er gunstig ved NSTEMI og anbefales så tidlig som mulig etter symptomdebut uavhengig av om en benytter invasiv eller konservativ strategi. Prasugrel er assosiert med betydelig økt fatal blødning. Prasugrel anbefales derfor som et alternativ til clopidogrel hos pasienter med NSTEMI som har gjennomgått koronar angiografi og senere kommer til å få PCI. For pasienter som er ≥ 75 år, veier mindre enn 60 kg eller har hatt tidligere slag eller TIA, foretrekkes ticagrelor eller clopidogrel framfor prasugrel [37]. Selv om studier har vist at ticagrelor fører til redusert

dødelighet, er det ikke blitt en del av retningslinjene ved behandling av NSTEMI enda, men det anbefales som et alternativ til pasienter som skal gjennomgå PCI [2, 13].

8.3.3. Antikoagulasjonsbehandling

Antikoagulasjon anbefales også ved behandling av NSTEMI. Studier har vist at antikoagulasjonsbehandling er effektivt i tillegg til platehemming, og at kombinasjonen av disse to er mer effektiv enn hver behandling alene [43]. Både ufraksjonert heparin og lavmolekylært heparin er egnet som antikoagulasjon ved en tidlig invasiv eller konservativ behandling av NSTEMI og bør startes så raskt som mulig [2]. I forbindelse med invasiv behandling foretrekkes ufraksjonert heparin, fordi effektene lett kan reverseres [13, 37].

8.3.4. Betablokkere

Betablokkere anbefales også hos pasienter med NSTEMI og behandlingen bør startes innen de første 24 timene [2]. Studier har vist at betablokkere reduserer infarktstørrelsen, reinfarkt og mortalitet [10]. Kontraindikasjoner er som ved STEMI, tegn på hjertesvikt eller risikofaktorer for kardiogent sjokk. Intravenøs betablokkade bør bare vurderes hos pasienter som er hypertensive og ikke har kontraindikasjoner. Betablokkere anbefales hovedsakelig som langsiktig sekundær forebygging [2].

8.3.5. Statiner

Alle pasienter med NSTEMI bør starte opp med statinbehandling allerede på sykehuset uansett hva kolesterolnivået er. Behandlingen bør startes så tidlig så mulig, helst innen 1-4 dager etter innleggelsen [43, 44]. Pasienter som skal til invasiv utredning/PCI bør få startet statinbehandling før prosedyren med tanke på å redusere risiko for hjerteinfarkt i forbindelse med PCI [42]. Målet for LDL-kolesterol er det samme som for STEMI [25].

8.4. Sekundær forebygging ved hjerteinfarkt

I tillegg til platehemming, betablokkere, statiner og ACE-hemmere, er det flere andre viktige sekundærforebyggende tiltak som bør tas opp i løpet av sykehusinnleggelsen. Dette gjelder både pasienter med NSTEMI og STEMI. Man bør vektlegge en umiddelbar og permanent røykeslutt. Dette kan gjøres ved hjelp av en kombinasjon av rådgivning og farmakologisk behandling. Blodtrykket bør senkes og holdes $\leq 140/90$ mmHg. Det anbefales

vektreduksjon der målet er en kroppsmasse indeks (BMI) på <25. I tillegg rådes pasientene å være i moderat aktivitet i 30-60 minutter daglig. Det bør også gjennomføres en årlig influensavaksinering. Pasientene bør screenes og behandles for diabetes mellitus [2].

8.5. Kjønnforskjeller vedrørende behandling av hjerteinfarkt

Det foreligger ingen kjønnforskjeller i retningslinjene for behandling av hjerteinfarkt, men likevel underbehandles mange kvinner med denne sykdommen [10]. Behandlingen av kvinner og menn bør være den samme, til tross for at kvinner har mer atypiske symptomer, er eldre, har større forsinkelser til presentasjon og har høyere prevalens av hypertensjon og høyere risiko for blødning [37].

Kvinner har høyere terskel for å kontakte sykehus etter symptomdebut. Dette fører til økt forsinkelse for sykehuskontakt og behandling sammenlignet med menn. Studier har vist at kvinner har en gjennomsnittlig forsinkelse på 1,8-7,2 timer i motsetning til menn på 1,4-3,5 timer [45]. Denne forsinkelsen ser ut til å være aldersrelatert da eldre pasienter har en tendens til å søke medisinsk hjelp senere i forhold til yngre personer. Studier har vist at forsinkelsen først ses hos kvinner etter fylte 65 år, mens kvinner under 65 år har samme forsinkelse som menn. Pasienter som ankommer sykehuset innen 2 timer etter symptomdebut har derfor en tendens til å være yngre enn 65 år. Etter fylte 75 år ser det ut som menn utsetter å søke medisinsk hjelp sammenlignet med kvinner [11, 45].

Det er flere faktorer som gir økt prehospital forsinkelse hos kvinner. Disse inkluderer lav sosioøkonomisk status, angina pectoris, diabetes, hypertensjon, hjertesvikt, atypiske symptomer, tidligere hjerteinfarkt, er alene ved symptomdebut, ønsker ikke plage noen, rådfører seg først med slektning eller lege, selvbehandling, venter på at symptomene skal forsvinne, manglende kunnskaper om hjerteinfarkt og de tar ikke symptomene på alvor da hjerteinfarkt feilaktig har blitt betraktet som en "mannlig sykdom". I tillegg er kvinner oftere enker eller lever alene når et hjerteinfarkt skjer, de har mer komorbiditet og er ofte eldre når de får sitt første hjerteinfarkt. I tillegg er menn mer utsatt for å få et Q-bølge infarkt og/eller STEMI enn kvinner før 75 år. Alle disse forholdene synes å være relatert til økt forsinkelse hos kvinner [11, 45].

Studier har også vist at kvinner med koronar hjertesykdom i mindre grad gjennomgår akutte intervensjoner som fibrinolyse, koronar angiografi, koronar angioplastikk og ACB-operasjon. Både strategier for diagnostikk og behandling har en tendens til å være mindre aggressive hos kvinner. I tillegg har en sett at behandling inkludert sekundær forebygging som ACE-hemmere, platehemming, statiner, ASA og betablokkere tilbys sjeldnere til kvinner, selv om slik behandling også anbefales for dem [11]. Kvinner har også økt sannsynlighet for å forbli ubehandlet og økt sannsynlighet for å ikke motta reperfusjon, selv om de er kandidater for dette [46, 47].

Funn av signifikante koronare stenoser ved angiografi sikrer diagnosen på koronarsykdom hos kvinner på samme måte som hos menn. Ikke-signifikante stenoser er også et tegn på koronarsykdom. Flere studier har vist at kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt har lavere forekomst av signifikante stenoser sammenlignet med menn [6].

8.5.1. Fibrinolyse

Fibrinolyse har en tendens til å bli utført sjeldnere hos kvinner. Det er i tillegg høyere forekomst av blødningskomplikasjoner og tidlig død til tross for at fibrinolyse har vist å gi 25-30 % reduksjon av tidlig død. Kvinner dør nesten dobbelt så ofte som menn etter fibrinolyse [11]. Den økte blødningsrisikoen kan skyldes manglende dosejustering i forhold til kroppsstørrelse og nyrefunksjon hos kvinner [14]. Derfor blir kvinner oftere overdosert sammenlignet med menn. Dette skyldes delvis økt alder, redusert nyrefunksjon og lavere kroppsvekt [10].

8.5.2. PCI

PCI anbefales etter gjennomgått STEMI fordi det reduserer dødelighet mer enn fibrinolyse [11]. Fordelen med PCI tapes ved tidsforsinkelser. Det er et kjent problem at kvinner har en tendens til å få forsinket behandling i forhold til menn, dette gjelder også "dør-til-ballong tid" ved PCI. Grunnen til dette kan være vansker med å gjenkjenne symptomer hos kvinner [8, 46]. Begge kjønn har de siste årene åpenbart hatt nytte av PCI, men den kortsiktige overlevelsen etter PCI er betydelig dårligere hos kvinner både ved STEMI og NSTEMI. På den andre siden, synes den langsiktige overlevelsen å være lik mellom begge kjønn, spesielt når det justeres for risikofaktorer og komorbiditet [11, 14].

Kvinner har flere tilfeller av komplikasjoner etter PCI inkludert bivirkninger, blødning og død. Studier har vist at kvinnelig kjønn er en prediktor på alvorlige, uønskete kardielle hendelser etter ett år. Hvorfor det er slik, er uvisst, men det kan skyldes forsinket behandling grunnet atypiske symptomer og kjønnsforskjeller i vaskulær biologi og patologi slik som stive kar, mer aterosklerose og mer plakkerosjon som kan gi mer komplikasjoner [8]. Studier har vist at kvinner med avansert koronar sykdom mottar PCI i samme grad som menn [11].

8.5.3. ACB-operasjon

Kvinner har generelt høyere risiko for død etter en ACB-operasjon. Dødeligheten etter operasjonen har vist seg å være opp til dobbelt så høy hos kvinner. Høyere alder, mindre kroppsstørrelse og koronar lumen, og høyere insidens av komorbiditet er årsaken til denne kjønnsforskjellen [11]. Studier som har justert for dette, finner ikke signifikante forskjeller i dødelighet blant kjønnene, men et viktig poeng ved disse studiene er at bare et fåtall av kvinnene lot seg matche med mennene [9]. Kvinner kommer seg langsommere etter en gjennomgått ACB-operasjon. Studier har også vist at jo eldre pasienten er, jo mindre er kjønnsforskjellene på dødeligheten etter en ACB-operasjon [11].

Til tross for en kjent forbedret overlevelse ved bruk av venstre a. mammae (LIMA) ved ACB-operasjon, er dette graftet mindre brukt hos kvinner. Studier har vist at bare 65 % av kvinner som gjennomgår ACB-operasjon mottar et LIMA-graft. Totalt sett mottar kvinner sjeldnere et arterielt graft sammenlignet med menn. Disse operative valgene kan spille en rolle i langtidsoverlevelsen etter ACB. Kvinner har også økt forekomst av infeksjoner samt flere reinnleggelser på opptil ett år etter gjennomgått ACB-operasjon sammenlignet med menn. I tillegg har kvinner en tendens til å ha lavere funksjonsnivå og livskvalitet, mindre symptomlindring samt større forekomst av depresjon etter operasjonen [9].

8.5.4. Kjønnsforskjeller vedrørende sekundær forebygging

Det foreligger ingen kjønnsforskjeller i retningslinjene for sekundær forebygging etter gjennomgått hjerteinfarkt. Likevel er det forskjeller mellom kjønnene når det gjelder både behandling og etterlevelse av behandlingen som er foreskrevet. Studier har vist at kvinner har mindre sannsynlighet for å få behandling med ASA, betablokkere, ACE-hemmere,

statiner og heparin sammenlignet med menn etter hjerteinfarkt [10, 48, 49]. Like viktig er det at kvinner virker å ha større risiko for og ikke etterleve en langsiktig bruk av behandlingen som er gitt. Dette gjelder spesielt ASA, statiner og ACE-hemmere [10].

Fysisk inaktivitet bidrar til fedme og er en uavhengig risikofaktor for hjerteinfarkt. En studie viste at 30-45 minutter gange tre ganger ukentlig reduserte risikoen for hjerteinfarkt med 50 % hos kvinner [48]. Studier har vist at treningsbasert hjerte-rehabilitering etter hjerteinfarkt gir redusert dødelighet, økt funksjonsevne, forbedringer i lipidnivå og blodtrykk, og økt sannsynlighet for røykeslutt [10, 48]. Derfor anbefales dette for pasienter med både STEMI og NSTEMI. Til tross for disse anbefalingene, er det mindre sannsynlig at kvinner blir henvist til slik rehabilitering etter et akutt hjerteinfarkt, og når de henvises, er det mindre sannsynlig at de deltar [10, 48].

Røyking er en viktig risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdommer hos kvinner. Mer enn 60 % av hjerteinfarkt hos kvinner under 50 år kan tilskrives røyking. Alle kvinner har nytte av røykeslutt [48].

Hormonbehandling har ikke vist seg å redusere risikoen for reinfarkt. Slik behandling har vist seg å øke LDL- og HDL-nivået, øke koagulering og inflammasjon (målt ved CRP) og senke LDL-partikkelstørrelse [48]. Hormonell behandling hos postmenopausale kvinner er derfor kontraindisert som forebygging av kardiovaskulære hendelser [11].

Det er færre blodtrykkskontroller og kolesterolkontroller hos kvinner, selv om det ikke foreligger noen kjønnsforskjeller i retningslinjene. Dette kan skyldes at både leger og pasienter undervurderer betydningen av kontroll av risikofaktorer hos kvinner, samt at kvinner opplever flere bivirkninger av medisinene enn menn [49].

9. Pasienthistorie

Pasienten er en kvinne født i 1965. Hun var fra tidligere noe plaget med angst og depresjon, røykte og hadde flere familiemedlemmer med forhøyet kolesterol. Selv hadde hun fått målt total-kolesterol på ca. 10 mmol/l. I tillegg døde faren av hjerteinfarkt når han var 50 år. Ikke kjent diabetes eller hypertensjon. Historien hennes startet i 1997. Hun kontaktet legen fordi

hun hadde hatt klem i brystet i 2-3 dager. Det ble konkludert med sannsynlig myalgisk besvær og ingen spesielle tiltak ble gjort. Uvisst om det ble tatt EKG. Da var hun 32 år.

Kommentar: Pasienten har flere kjente risikofaktorer for utvikling av hjerteinfarkt. Hun har arvelige faktorer med kjent forhøyet kolesterol i familien og en far som døde av hjerteinfarkt i ung alder. I tillegg har hun selv fått målt høyt total-kolesterol. Hun er også røyker. Som tidligere nevnt har studier vist at røyking er en ekstra sterk risikofaktor hos yngre kvinner. Hun var 32 år ved symptomdebut. Høy alder er en felles risikofaktor for menn og kvinner, men kvinner utvikler koronar hjertesykdom gjennomsnittlig 8-10 år senere enn menn og det første hjerteinfarkt er forsinket med 20 år sammenlignet med menn.

Det er et kjent fenomen at kvinner ofte har atypiske symptomer ved hjerteinfarkt. Spesielt vanlig er at brystmerter er fraværende. Dette stemmer ikke for pasienten, da hun debuterte med klem i brystet. Det som er litt uvanlig, er måten symptomet debuterer på. Det er ikke akutte, sterke brystmerter, men diffust klem i brystet som varer i flere dager. Dette kan kanskje oppfattes som angina pectoris, som ofte dominerer ved debut av koronare sykdommer hos kvinner i motsetning til menn som vanligvis debuterer med hjerteinfarkt eller plutselig koronar død. Det er ikke spesifisert om pasienten hadde anstrengelsesutløste smerter.

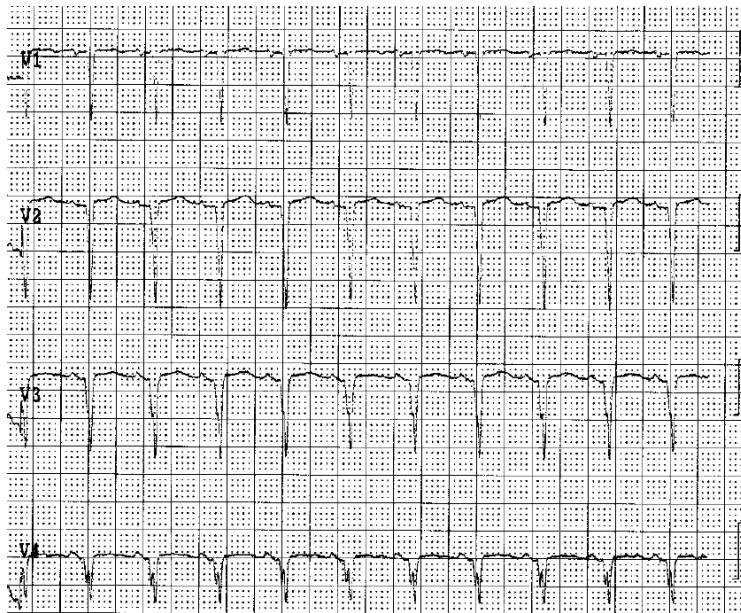
Det er vanlig at kvinner har mer uspesifikke og mildere symptomer. De har sjeldent sentrale brystmerter med utstråling til arm. Dette stemmer også for pasienten vår. Det er ikke kjent om pasienten hadde andre symptomer i 1997. Det er vanskelig å gjenkjenne symptomer hos kvinner, noe som fører til forsinket diagnostisering og behandling av hjerteinfarkt. Dette er pasienten et typisk eksempel på. Det kan også hende at dette ble oppfattet som et angstanfall, siden hun fra tidligere hadde angst og depresjon.

Etter denne episoden opplevde hun at hun var mer kortpustet enn før, og hun var plaget med klem i brystet ved aktivitet. Hun søkte legehjelp flere ganger, men ble avvist, og det ble ikke gjort noe med plagene hennes.

Kommentar: Pasienten utvikler komplikasjoner i forbindelse med hjertesymptomene hun hadde i 1997. Symptomene tyder på at hun har trange koronararterier som fører til brystmerter ved aktivitet, altså angina pectoris. Studier har vist at det er mindre sannsynlig

at kvinner blir lagt inn for vurdering av hjertesymptomer og at de har en tendens til å få forsinket og ulik behandling enn menn.

I forbindelse med en sykehusinnleggelse i 2001 for vurdering av en annen tilstand, fremkommer det at hun fortsatt har angstrengelsesutløste brystmerter. Hun henvises da for en vurdering. Ved klinisk undersøkelse fant man et blodtrykk på 110/70, puls 60 og ingen anmerkninger ved undersøkelse av hjerte og lunger. I tillegg hadde hun lettgradig abdominal fedme. Hvile-EKG viste tegn til gjennomgått fremreveggsinfarkt (figur 5). Hun blir satt på statiner, ASA og ACE-hemmer.



Figur 5. EKG viser gjennomgått fremreveggsinfarkt.

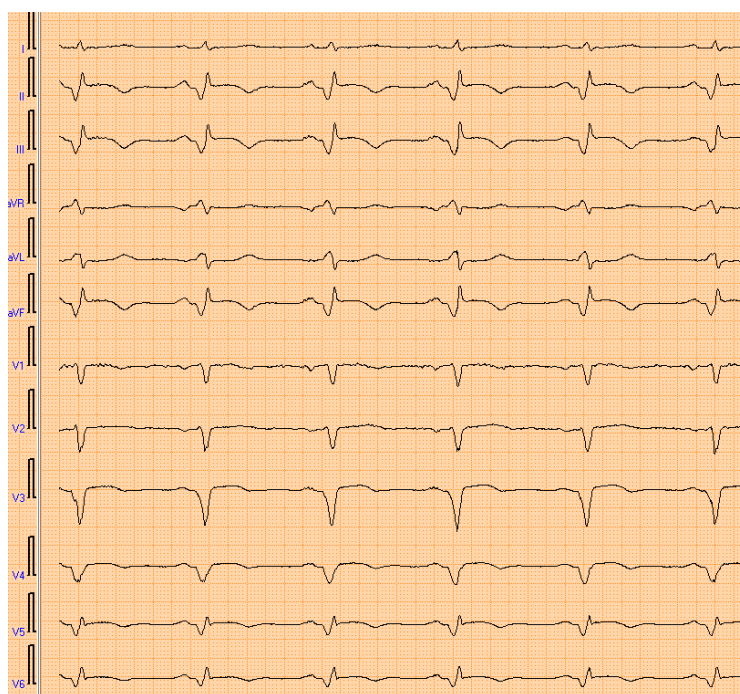
Det gjøres A-EKG hvor hun blir belastet i 4 minutter til sammen. Maksimalt 50W. Makspuls er 152 og det systoliske blodtrykket stiger fra 130 til 150 mmHg. Det er ingen sikre tegn på iskemi. Det gjøres så ekko doppler som viser sekvele etter gjennomgått hjerteinfarkt med EF på 30 % og tegn til forhøyede fylningstrykk. Det gjøres også koronar angiografi som viser okkludert LAD og stenose i CX og RCA, altså 3 kars-sykdom. Det gjøres PCI på stenose i CX og RCA.

Kommentar: Ekkokardiografi viser at pasienten har fått komplikasjoner etter gjennomgått hjerteinfarkt. Dette kunne kanskje vært unngått dersom pasienten ble oppdaget tidligere og

hadde fått behandling til rett tid. På angiografi blir det konstatert at pasienten har 3 karsykdom. Dette er litt uvanlig for kvinner, da det vanligste er at kvinner ofte har færre koronare lesjoner og oftere enkars-sykdom. Studier viser at det er økt forsinkelse hos kvinner for sykehuskontakt og behandling. Denne forsinkelsen er beregnet til å være omtrent 1,8-7,2 timer for kvinner. I dette tilfellet er behandlingen forsinket med 4 år!

Hun blir innlagt på nytt i 2014 med brystmerter og tegn til akutt hjertesvikt. Hun er nå 50 år. EKG viser akutt nedreveggsinfarkt (figur 6). Det gjennomføres rekanalisering av en okkludert høyre koronararterie. Hun utvikler akutt hjertesvikt og EKG viser nå både tegn til gjennomgått fremre- og nedreveggsinfarkt. Hun får et komplisert forløp og blir liggende på sykehus i tre måneder før hun kan reise hjem.

Kommentar: Denne pasienthistorien viser hvor store følger kvinner kan få, når symptomene deres ikke blir tatt på alvor. Følgene av dette er forsinket diagnostikk og behandling, som kan føre til alvorlige konsekvenser. Det viser også hvor viktig det er å vite om kjønnsforskjeller når det gjelder symptomer, diagnostikk og behandling av hjerteinfarkt.



Figur 6. EKG viser gjennomgått fremre- og nedreveggsinfarkt.

10. Konklusjon

Selv om dødeligheten ved akutt hjerteinfarkt er redusert, fins det fortsatt ingen optimal behandlingsstrategi for disse pasientene, og tilstanden forblir den ledende årsak til morbiditet og mortalitet hos menn og kvinner verden over. Behandlingen av hjerteinfarkt inkluderer rask diagnose og risikovurdering, reetablering av myokardperfusjonen, farmakologisk behandling, og oppstart av sekundærforebyggende tiltak.

Kvinner har større sannsynlighet for å dø av hjerteinfarkt, og sykdommen har siden 1984 ført til flere dødsfall blant kvinner sammenlignet med menn. Hjerteinfarkt hos kvinner skiller seg fra hjerteinfarkt hos menn både når det gjelder betydningen av risikofaktorer, symptomer, diagnostisering, verdi av diagnostiske tester og behandling. Kvinner er vanligvis eldre, har mer komorbiditet, økt forsinkelse for sykehuskontakt, atypiske symptomer, har vanligvis lavere kortsiktig overlevelse, og er mer utsatt for komplikasjoner. Mer uspesifikke, mildere og større variasjon i symptomer og høyere terskel for å søke legehjelp, fører til en økt forsinkelse for sykehuskontakt og behandling av kvinner.

Det foreligger ingen kjønnsforskjeller i retningslinjene for behandling av hjerteinfarkt. Likevel er det mindre sannsynlig at kvinner får behandling for sitt hjerteinfarkt, og når de først får behandling, har denne en tendens til å være forskjellig fra menns. Det er nødvendig med økt oppmerksomhet på kvinner og hjerteinfarkt for at diagnosen skal bli stilt så tidlig som mulig og at de får rett behandling til rett tid. Det er mye som gjenstår for å redusere kjønnsforskjellene når det gjelder diagnostikk og behandling av hjerteinfarkt hos kvinner, men en bedre etterlevelse av retningslinjene for behandling av kvinner er en forutsetning for å redusere disse forskjellene.

11. Referanser

1. *Heart*. Available from: <http://ndla.no/sites/default/files/images/kransarteriene.jpg>.
2. Welch, T.D., et al., *Modern management of acute myocardial infarction*. *Curr Probl Cardiol*, 2012. **37**(7): p. 237-310.
3. Chang, J., et al., *Pathology of myocardial infarction*. *Diagnostic Histopathology*, 2013. **19**(1): p. 7-12.
4. Prodanov, P. and P. Widimsky, *Acute revascularization in ST-segment-elevation myocardial infarction*. *Curr Atheroscler Rep*, 2014. **16**(6): p. 412.
5. White, H.D., Chew, D.P., *Acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 2008. **372**(9638): p. 570-584.
6. Halvorsen, S., et al., *Symptomer og diagnostikk av koronarsykdom hos kvinner*. *Tidsskr Nor Legeforen*, 2009. **129**(18): p. 1853-7.
7. Jortveit, J., et al., *Hjerteinfarkt i Norge i 2013*. *Tidsskr Nor Legeforen*, 2014(19): p. 1841-6.
8. Collins, S.D., *Acute myocardial infarction in women: is there a sex disparity between door-to-balloon time and clinical outcomes?* *Cardiovasc Revasc Med*, 2012. **13**(2): p. 125-127.
9. Lawton, J.S., *Sex and gender differences in coronary artery disease*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. **23**(2): p. 126-30.
10. Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P., *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8 ed. Vol. 2. 2008: Saunders Elsevier. p. 1955-1963.
11. Papakonstantinou, N.A., et al., *Sex differentiation with regard to coronary artery disease*. *J Cardiol*, 2013. **62**(1): p. 4-11.
12. Mannsverk, J., et al., *Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromso Study*. *Eur J Prev Cardiol*, 2012. **19**(5): p. 927-34.
13. Boateng, S. and T. Sanborn, *Acute myocardial infarction*. *Dis Mon*, 2013. **59**(3): p. 83-96.
14. Shaw, L.J., Bugiardini, R., Merz, C., Bairey, N., *Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(17): p. 1561-1575.
15. Symmons, D.P.M. and S.E. Gabriel, *Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE*. *Nat Rev Rheumatol*, 2011. **7**(7): p. 399-408.
16. Pepine, C.J., et al., *Some Thoughts on the Vasculopathy of Women With Ischemic Heart Disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(3, Supplement): p. S30-S35.
17. Goldberg, R.J., et al., *Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective*. *Am Heart J* 1998. **136**: p. 189-195.
18. Kumar, P.J., Clark, M.L., *Kumar & Clark's clinical medicine*. 8th ed. 2012, Edinburgh: Saunders Elsevier. 725-728.
19. Kumar, V., Robbins, S.L., *Robbins basic pathology*. 8th ed. 2007, Philadelphia: Saunders Elsevier. 343-352.
20. *Aterosklerose*. Available from: <http://www.friskogfunksjonell.no/aterosklerose/>.
21. Nursalim, A., et al., *Potential Clinical Application of Novel Cardiac Biomarkers for Acute Myocardial Infarction*. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 2013. **45**: p. 240-250.
22. Birnbaum, Y., et al., *ECG diagnosis and classification of acute coronary syndromes*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014. **19**(1): p. 4-14.

23. Lønnebakken, M.T., *Iskemisk hjertesykdom hos kvinner. Er det noe nytt?* Hjerterforum 2013. **26**(2): p. 45-50. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-cardiologisk-selskap/Hjerterforum1/2013/Hjerterforum-nr-2---213/>.
24. Yahagi, K., et al., *Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations.* Atherosclerosis, 2015. **239**(1): p. 260-267.
25. Perk, J., 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 contributo.... Vol. 33. 2012. 1635-1701.
26. Vik-Mo, H. *Koronarsirkulasjonen.* 2010. p. 1-11 [cited Mars 6, 2015]; Available from: <http://harald.vik-mo.net/?modus=undervisning>.
27. *Koronararteriene.* Available from: http://www.uchospitals.edu/images/gs/ei_0028.gif.
28. Otterstad, J., Platou, ES., Mangschau, A., Endresen, K. *Hjerteinfarkt. Diagnostikk og behandling.* Hjerterforum (Suppl. 1), 2007. **20**, p. 5-13.
29. Coventry, L.L., Finn, J., Bremner, A. P., *Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis.* Heart Lung, 2011. **40**(6): p. 477-91.
30. Shebuski, R.J., *Utility of point-of-care diagnostic testing in patients with chest pain and suspected acute myocardial infarction.* Curr Opin Pharmacol, 2002. **2**(2): p. 160-4.
31. Harker, M., et al., *Key recommendations and evidence from the NICE guideline for the acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction.* Heart, 2014. **100**(7): p. 536-43.
32. Reeder, G.S., Kennedy, H.S. *Criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction.* 2014. UpToDate (Version 31.0). [Cited Mars 12, 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/criteria-for-the-diagnosis-of-acute-myocardial-infarction?source=search_result&search=myocardial+infarction&selectedTitle=2~150#PATIENT_INFORMATION.
33. *Akutt koronarsykdom* [cited Mars 12, 2015]; Available from: http://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hjerte_og_kar/koronarsykdom/akutt_koronarsyndrom.
34. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.* Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
35. Shah, A.S.V., et al., *High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study.* Bmj, 2015. **350**:g7873.
36. Motiwala, S.R., et al., *Biomarkers in ACS and heart failure: should men and women be interpreted differently?* Clin Chem, 2014. **60**(1): p. 35-43.
37. Reeder, G.S., Kennedy, H. S., *Overview of the acute management of ST elevation myocardial infarction.* 2014. UpToDate (Version 41.0). [cited Mars 25, 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-acute-management-of-st-elevation-myocardial-infarction?source=search_result&search=myocardial+infarction&selectedTitle=1~150.
38. *Trombolytiske midler.* Norsk legemiddelhandbok 2013 [cited April 29, 2015]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/50616?expand=1>.
39. Arnesen, H. *Fibrinolytisk behandling.* Store medisinske leksikon 2009 [cited April 29, 2015]; Available from: https://sml.snl.no/fibrinolytisk_behandling.

40. Sundar, T. *PCI som akutt behandling – hvor og hvordan?* Tidsskr Nor Legeforen. 2003. [cited April 22, 2015]; p. 196-7. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/658851/>.
41. Ito, H., *Etiology and Clinical Implications of Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction*. Int Heart J, 2014. **55**: p. 185-189.
42. Winchester, D.E., et al., *Evidence of Pre-Procedural Statin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **56**(14): p. 1099-1109.
43. Hamm, C.W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., et al., *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2999-3054.
44. Rosenson, R.S. *Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering after an acute coronary syndrome*. 2013. UpToDate (Version 15.0). [cited Mai 3, 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-lowering-after-an-acute-coronary-syndrome>.
45. Nguyen, H.L., et al., *Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010. **3**(1): p. 82-92.
46. D'Onofrio, G., et al., *Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the VIRGO Study*. Circulation, 2015. **131**(15): p. 1324-32.
47. Crea, F., I. Battipaglia, and F. Andreotti, *Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease*. Atherosclerosis, 2015. **241**(1): p. 157-168.
48. Bedinghaus, J., L. Leshan, and S. Diehr, *Coronary artery disease prevention: what's different for women?* Am Fam Physician, 2001. **63**(7): p. 1393-1401.
49. Hambraeus, K., P. Tyden, and B. Lindahl, *Time trends and gender differences in prevention guideline adherence and outcome after myocardial infarction: Data from the SWEDEHEART registry*. Eur J Prev Cardiol, 2015.