

Fysisk aktivitet vid kranskärlssjukdom

ICD-10-koder:

Anginösa bröstsmärtor I20

Akut hjärtinfarkt I21

Reinfarkt I22

Kronisk ischemisk hjärtsjukdom inklusive gammal hjärtinfarkt I25

Författare

Agneta Ståhle, professor, specialistsjukgymnast hjärt-kärlsjukdomar, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, sektionen för fysioterapi, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Maria Bäck, medicine doktor, specialistfysioterapeut hjärt-kärlsjukdomar, arbetsterapi och fysioterapi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, institutionen för medicin och hälsa, avdelningen för fysioterapi, Linköpings universitet

Åsa Cider, medicine doktor, specialistsjukgymnast hjärt-kärlsjukdomar, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet och arbetsterapi och fysioterapi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Detta FYSS-kapitel är skrivet på uppdrag av Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA).

Sammanfattande rekommendation

- Personer med stabil kranskärlssjukdom bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att:
 - minska kardiell mortalitet, *starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*, och minska sjukhusinläggning, *måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)*.
 - reducera kardiovaskulära riskfaktorer såsom högt blodtryck och höga blodfetter. *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.
 - öka kondition, *starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*, och muskelstyrka, *måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)*.
- Dosering av fysisk aktivitet vid kranskärlssjukdom bör alltid föregås av bedömning av kondition och muskelstyrka.
- Den aeroba fysiska aktiviteten kan bedrivas kontinuerligt eller i intervaller.
- I samband med fysisk aktivitet bör specifik uppmärksamhet riktas på hjärtfrekvens och eventuell förekomst av arytm, avvikande blodtrycksreaktion samt tillkomst av symptom som yrsel eller bröstsmärta.

Beskrivning av sjukdomstillståndet

Definition

Vid kranskärlssjukdom (ischemisk hjärtsjukdom) är blodförsörjningen till hjärtmuskeln otillräcklig, vilket kan orsaka syrebrist (ischemi) i den del av hjärtmuskeln som aktuellt kärl försörjer. Kranskärlssjukdom innefattar såväl hjärtinfarkt som kärlkramp (angina pectoris). Sjukdomarna, med undantag av stabil kranskärlsjukdom, sorteras i dag in under begreppet akuta koronara syndrom, vilket också innefattar plötslig kardiell död (1).

Förekomst

Kranskärlssjukdom är en av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. Både dödlighet och nyinsjuknande i kranskärlsjukdom har minskat över tid och den nedåtgående trenden fortsätter. Knappt 30 000 personer drabbades av en akut hjärtinfarkt år 2012, vilket är en minskning med cirka 1 000 fall jämfört med 2011. Två tredjedelar av dem som insjuknar i kranskärlssjukdom är män. Kvinnor insjuknar något senare i livet än män. Efter justering för ålder är risken att insjukna eller avlida till följd av en hjärtinfarkt nästan dubbelt så stor för män som för kvinnor. Enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister dog 13 180 personer i Sverige i ischemisk hjärtsjukdom år 2013, varav 6 225 i hjärtinfarkt (2). Såväl den medicinska som den kirurgiska behandlingen, det vill säga bypassoperation och perkutan coronar intervention (PCI), har under de senaste decennierna förbättrats, vilket medfört att fler patienter överlever det akuta insjuknandet. Detta medför att antalet patienter som är i behov av fysisk träning inom hjärtrehabilitering successivt ökar (3).

Orsak/riskfaktorer

Vid kranskärlssjukdom uppstår vanligen syrebrist i hjärtmuskeln (kärlkramp) vid fysisk eller psykisk ansträngning. Bakgrundsorsaken är vanligtvis aterosklerotiska pålagringar, vilket innebär sjukliga förändringar i kärlväggen i ett eller flera av hjärtats kranskärl (1).

Många riskfaktorer för kranskärlssjukdom är livsstilsrelaterade och påverkbara. En av dessa är fysisk inaktivitet som i flera studier visat sig vara en stark riskfaktor (4). Övriga potentiellt påverkbara riskfaktorer inkluderar rökning, ohälsosamma matvanor, blodfetsrubbnings, högt blodtryck, diabetes, psykosociala faktorer och bukfetma. Det finns också riskfaktorer som inte går att påverka, såsom hög ålder, manligt kön samt ärftlighet för hjärtkärlsjukdom (1). Enligt Interheart-studien (5) har regelbunden fysisk aktivitet på måttlig eller hög intensitet, sammanlagt minst fyra timmar i veckan samt daglig konsumtion av frukt och grönsaker en skyddande effekt som minskar risken för att insjukna i hjärtinfarkt.

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer

Åderförfettning/åderförkalkning (ateroskleros) är den helt dominerande orsaken till kranskärlssjukdom. Ateroskleros angriper i första hand artärväggens innersta lager, intiman, som består av endotelceller. Initialt sker en inlagring av blodfett mellan endotelcellerna där inflammatoriska celler, makrofager, tar upp fett tills de spricker och så kallade skumceller bildas. Därefter sker en tilltagande fibrosutveckling kring skumcellen och ett plack har bildats. Aterosklerotiska plack finns inte jämnt fördelade i kärlet, utan uppträder fläckvis framför allt i områden runt artärens delningsställen. Ruptur i ett aterosklerotiskt plack i ett kranskärl är hos de flesta individer den utlösande orsaken till akut kranskärlssjukdom. Detta

följs av en aktivering av trombocyter och plasmakoagulation, vilket leder till blodproppsbildning (trombos) som helt eller delvis täpper till kärlet.

Ischemi uppstår när den försörjande artären blir delvis eller helt tilltäppt, vilket leder till minskad tillgång till syrgas och näringsämnen samt minskad borttransport av restprodukter. Vid tilltäppning av ett kranskärl sker en stegvis förändring mot död av hjärtmuskelceller, där omfattningen är beroende av graden av ischemi och hur länge denna varar (6).

Vanliga symtom

Vid akut kranskärlssjukdom, som innefattar såväl instabil angina som akut hjärtinfarkt, är det dominerande symtomet vanligen central bröstsmärta. Kvinnor kan dock ofta debutera med mer ospecifika symtom som tungandning, illamående eller andra former av smärta (7).

Vid stabil kärlkramp (angina pectoris) är smärtan också vanligen lokaliserad till bröstet, men utstrålning till armarna, mellan skulderbladen eller i käken, är heller inte ovanligt. När symtom förekommit under minst några veckor utan tydliga tecken till försämring betecknas tillståndet som stabilt. Kärlkramp vid ansträngning (effortangina) provoceras av fysisk eller psykisk ansträngning, och upphör snabbt efter det att ansträngningen avbrutits (1). Spasmangina däremot utlöses av sammandragning av (kramp i) muskellagret i kranskärlet och är av sådan varaktighet att hjärtmuskulaturen utsätts för symtomgivande syrebrist. Spasmangina kan förekomma i vila och det är inte ovanligt med blandformer (8).

Diagnostik

Diagnostik och prognosbedömning bör inledas så tidigt som möjligt parallellt med insatt behandling. Med hjälp av anamnes, EKG och biokemiska myokardskademarker kan diagnosen fastställas och en prognosbedömning göras inom de första timmarna hos de flesta patienter. Ibland krävs kompletterande undersökningar, såsom ekokardiografi, kranskärlsröntgen och/eller arbetsprov med EKG-övervakning. Dock kan gränsen mellan akut hjärtinfarkt och instabil angina vara flytande och är beroende av vilka metoder och definitioner som används för att konstatera hjärtmuskelskada (3). Vid misstanke om akut kranskärlssjukdom bör patienten alltid läggas in på sjukhus för att så snabbt som möjligt behandlas med PCI (1, 9).

Definitionsmässigt föreligger akut hjärtinfarkt om ischemin leder till en irreversibel hjärtmuskelskada, annars diagnostiseras tillståndet som instabil angina pectoris (1).

Sjukdomsförlopp

Kranskärlssjukdom orsakas som tidigare diskuterats av den aterosklerotiska process som startar redan i barn- och ungdomsåren. Genom livet utsätter sig människan för en eller flera riskfaktorer för ateroskleros, vilka samtliga påverkar endotelaget i kärnen negativt. Intensiv behandling med läkemedel i kombination med livsstilsförändringar som eliminerar eller minskar förekomsten av riskfaktorer för ateroskleros kan bromsa och till och med minska redan utvecklad ateroskleros (10).

Prognos

Patienter med instabil kranskärlssjukdom har en hög risk att drabbas av en ny akut hjärthändelse 1–2 månader efter det akuta insjuknandet. Det är därför av extra vikt att dessa patienter utreds och behandlas optimalt. Med optimal behandling av kranskärlssjukdomen är mortalitetsrisken låg, cirka 1 procent årligen och risken för att återinsjukna i hjärtinfarkt är cirka 1–3 procent årligen. Patientens totala risk utgörs av summan av de ingående riskfaktorerna, varför modifiering av dessa är av största vikt (11).

Eventuell samsjuklighet av betydelse

Förekomst av samsjuklighet vid kranskärlssjukdom är mycket sparsamt studerad (12), men ur empirisk synvinkel är konsekvensen av samsjuklighet vid kranskärlssjukdom mycket lik den som presenterats hos patienter med andra sjukdomar. Samma riskfaktorer som bidrar till kranskärlssjukdom är också vanliga orsaker till andra kardiometabola tillstånd. Samsjuklighet resulterar i lägre fysisk kapacitet samt högre dödlighet. De sjukdomar som ofta återfinns hos patienter med kranskärlssjukdom är metabolt syndrom, diabetes, njursjukdom, stroke, benartärsjukdom (claudicatio intermittens), reumatologisk sjukdom, artros och depression (13).

Nuvarande behandlingsprinciper

Behandlingen vid akut kranskärlssjukdom, som bör inledas så snabbt som möjligt efter symtomdebut, består av reperusionsbehandling och/eller av blodproppslösande behandling. Reperfusion åstadkoms vanligen med PCI, ofta i kombination med insättande av ett nät (stent) vars syfte är att förhindra reocklusion av kärlet. PCI är förstabehandling vid akut hjärtinfarkt och ger bättre effekt i form av minskad dödlighet och risk för ny hjärtinfarkt, jämfört med blodproppslösande behandling, både på kort och på lång sikt (9).

Även vid instabil angina pectoris ger en rutinmässig PCI positiva effekter i form av minskad risk för återinsjuknande i hjärtinfarkt samt återinläggningar på grund av anginasymtom (14). I vissa fall, hos definierade högriskgrupper, kan även kranskärlsoperation (koronar bypasskirurgi, CABG) bli aktuell som reperusionsbehandling vid akut kranskärlssjukdom. Vid stabil angina pectoris kan en symtomlindring uppnås med PCI, jämfört med läkemedel, men det finns inga bevis för att PCI påverkar död eller risk för hjärtinfarkt för dessa patienter (15).

I övrigt erbjuds farmakologisk behandling för att stabilisera tillståndet och då främst med hjälp av farmaka såsom acetylsalicylsyra (ASA), betablockad, nitrater och kalciumantagonister samt statiner. I vissa fall, och då främst vid nedsatt pumpförmåga såsom vid hjärtsvikt, används ACE-hämmare (16).

Då effekten av fysisk träning vid kranskärlssjukdom är av stor klinisk betydelse för den fysiska och psykiska funktionen hos den drabbade och särskilt värdefull för att förhindra uppkomsten av andra förvärvade livsstilsrelaterade sjukdomar, bör fysisk träning inledas så snart som möjligt efter insjuknandet. Effekten av fysisk träning kvarstår så länge den bedrivs regelbundet.

Effekter av fysisk aktivitet

Att det är positivt att vara fysiskt aktiv då man lider av kranskärlssjukdom visades redan i slutet av 1700-talet. Dessa fynd föll tyvärr i glömska och det skulle dröja ända in på mitten av 1960-talet innan fysisk träning användes som behandling (17).

Akuta effekter

Hjärtfrekvens, slagvolym och hjärtminutvolym

Det omedelbara svaret i det kardiovaskulära systemet vid en ökad arbetsbelastning är en ökad hjärtfrekvens, cirka 10 slag per metabolisk ekvivalent (MET) hos personer utan betablockad (18). Orsaken är en minskad aktivitet i det parasympatiska nervsystemet (vagusbromsen minskar) och en ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet (19). Slagvolymen ökar också under progressivt ökande arbetsbelastning och når vanligen, hos personer som inte elitidrottare, sitt maximum vid en belastning som motsvarar 40–60 procent av maximal syreupptagningsförmåga ($VO_2\text{max}$).

Det är det ökade venösa återflödet till hjärtat, genererat från skelettmuskulaturen i benen, som leder till ett förbättrat längd-spänningsförhållande i hjärtmuskeln. Detta kallas Frank Starling-mekanismen och innebär att om muskelfibern tänjs ut något ökar kraftutvecklingen. Ökad sympatikusaktivitet bidrar också till ökad hjärtfrekvens och slagvolym, vilka i sin tur utgör de parametrar som ingår i hjärtminutvolymen. Vid hård fysisk ansträngning sker således ökningen av hjärtminutvolymen främst via ökning av hjärtfrekvensen (18). Vid betablockadbehandling, som merparten av dessa patienter behandlas med, är den maximala hjärtfrekvensen lägre än hos personer utan betablockad varför också den maximala hjärtminutvolymen hos dessa patienter är lägre (20).

Direkt efter att ett fysiskt arbete avslutats sjunker hjärtfrekvensen markant under de första 30 sekunderna och fortsätter sedan att sjunka mot det värde som var i vila före arbete. Skillnaden mellan högsta uppmätta hjärtfrekvens i slutet av arbete och den hjärtfrekvens som uppmäts till exempel 30 sekunder, 1 eller 2 minuter efter arbete kallas för "heart rate recovery"/återhämtningspuls och är också ett mått som kan användas för att bedöma nivån av fysisk kapacitet (21).

Arytmier

Förekomst av olika rytmrubbningar (arytmier) är inte ovanligt vid kranskärlssjukdom. Supraventrikulära extraslag som uppträder under arbetsprov är vanligen inte avhängiga ett patologiskt hjärta utan beror oftare på ålder, lungsjukdom, intag av alkohol eller stora mängder koffein (22). Studier visar på olika resultat avseende betydelsen av ventrikulära extraslag under fysisk träning och vid återhämtning efter fysisk träning, där vissa studier hävdar att ventrikulära extraslag under arbetsprov visar på en ökad risk för plötslig död, medan detta inte har kunnat påvisas i andra studier (23).

Blodtryck

Systoliskt blodtryck ökar progressivt vid dynamiskt arbete, hos friska utan betablockad cirka 10 mm Hg per METs, som ett resultat av ökande hjärtminutvolym. Diastoliskt blodtryck är vanligen oförändrat eller ökar marginellt under fysiskt arbete. Noteras bör att diastoliskt tryck vid auskultation kan höras ända ner till noll under arbete och det kan därmed bli ett falskt värde. Onormalt blodtrycksfall kan ske under fysisk träning, vilket kan bero på utflödeshinder i aorta, svår vänsterkammardysfunktion, kärkramp eller betablockadbehandling. Ibland ses en

för hög blodtrycksstegring vid fysisk ansträngning, vilket kan bero på utflödeshinder i aorta eller ett alltför högt perifert motstånd (22).

Hjärtats syrekrav

Hjärtats krav på syre vid fysiskt arbete kan beräknas med den så kallade dubbelprodukten (rate-pressure product) som beräknas med följande ekvation: systoliskt blodtryck x hjärtfrekvens/100. Det finns ett linjärt förhållande mellan hjärtats syrekrav och hjärtats egen blodförsörjning som främst sker i den diastoliska fasen. Under fysisk ansträngning kan blodflödet till hjärtmuskeln öka upp till fem gånger över vilovärdet. En person med kärlkramp kan vanligen inte upprätthålla adekvat blodflöde till den ischemiskt påverkade delen i hjärtat och därmed kan inte hjärtats syrekrav under ansträngningen tillgodoses, varför akut syrebrist i hjärtmuskeln uppstår (1).

Skelettmuskelblodflöde och perifert motstånd

Skelettmuskelblodflödet kan öka mångfaldigt vid fysiskt arbete och det totala perifera motståndet minskar på grund av lokalt medierad kärldilatation i arbetande muskulatur. Trötthetskänsla under fysisk ansträngning uppstår i perifer muskulatur i högre grad hos patienter som behandlas med betablockad jämfört med friska utan betablockad. Bakgrunden är att betablockadbehandling i sig resulterar i lägre blodflödesökning i arbetande muskulatur (22).

Långtidseffekter

Regelbunden fysisk träning resulterar hos personer med kranskärlssjukdom i liknande specifika förändringar av kardiovaskulär och muskulär kapacitet som hos friska personer (22). Generellt kan sägas att de fysiologiska effekterna är avhängig typen av fysisk träning. Utförs aerob fysisk aktivitet erhålls förbättring av framför allt VO₂max, medan muskelstärkande fysisk aktivitet resulterar i förbättrad muskelfunktion i de muskler som tränas. Träningseffekterna gör att en individ kan träna på en högre arbetsnivå och/eller med lägre hjärtfrekvens för varje submaximal belastningsnivå.

Mortalitet

För personer som deltar i fysisk träning inom hjärtrehabilitering, det vill säga aerob fysisk aktivitet på måttlig till hög intensitet kombinerat med muskelstärkande fysisk aktivitet, minskar den relativa risken för hjärtdöd med 26 procent jämfört med de personer som inte deltar i fysisk träning inom hjärtrehabilitering (24). De specifika mekanismer som kan bidra till minskad mortalitet i samband med fysisk träning är ännu inte fullständigt kartlagda och är troligtvis multifaktoriella (25). *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.

Morbiditet

Studier har visat på icke samstämmiga resultat avseende om fysisk träning inom hjärtrehabilitering kan minska risken för återinsjuknande i akut koronart syndrom (24, 26).

Sjukhusinläggning

För personer som deltog i fysisk träning inom hjärtrehabilitering minskade risken för sjukhusinläggning med 31 procent jämfört med de personer som inte deltog i fysisk träning (24). *Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)*.

Arbetskapacitet (maximal syreupptagningsförmåga)

För personer som deltog i fysisk träning inom hjärtrehabilitering förbättrades arbetskapaciteten uppmätt som VO₂max, METs eller watt mellan 10 och 20 procent, jämfört med de personer som inte deltog i fysisk träning (27-29). *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.

Blodfetter

För personer som deltar i fysisk träning inom hjärtrehabilitering minskar den totala kolesterolnivån med i genomsnitt 0,37 till 0,63 mmol/L och triglyceridnivån med 0,23 till 0,39 mmol/L jämfört med dem som inte deltog i fysisk träning. *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.

Blodtryck

För personer som deltog i fysisk träning inom hjärtrehabilitering minskade systoliskt blodtryck i vila med 3,2 till 5,4 mm Hg jämfört med dem som inte deltog i fysisk träning (28). *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.

Blodtrycket är även lägre vid en given absolut submaximal arbetsbelastning hos tränade individer. Blodtrycket beror på hjärtminutvolym och det perifera kärlmotståndet (perifera resistansen).. Det betyder att blodtrycket ändras om någon av dessa parametrar ändras. Eftersom perifert motstånd minskar i samband med fysisk arbete resulterar detta i sänkt blodtryck och därmed ett minskat utdrivningsmotstånd (afterload) för vänster kammare, vilket leder till en ökad ejektionsfraktion och slagvolym. För varje given submaximalt belastningsnivå, resulterar ett lägre systoliskt tryck i motsvarande sänkning av dubbelprodukten (blodtryck x hjärtfrekvens). Detta leder i sin tur till minskad risk för ischemi i hjärtat. Under mycket hård fysisk ansträngning utvecklas ett högt tryck i de arbetande skelettmusklerna, något som kan leda till en temporär minskning eller till och med avstängning (okklusion) av muskelblodflödet, varför afterload för vänster kammare i sin tur ökar. Konsekvensen blir begränsning i slagvolym och ejektionsfraktion (22). Okklusion av intramuskulära kärl börjar när musklerna kontraheras med 15 procent av maximal viljemässig kontraktionsförmåga (MVC) och blir total vid cirka 70 procent av MVC. Hos patienter med hjärtsjukdom och nedsatt muskelkraft kan en adekvat regelbunden muskelstärkande fysisk aktivitet resultera i en förbättrad hjärtfunktion eftersom en starkare skelettmuskel resulterar i att kärlockklusionen i arbetande muskler kommer först vid en högre procent av MVC (25). *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++)*.

Sänkt hjärtfrekvens i vila och vid submaximalt arbete

En minskad hjärtfrekvens i vila är kanske den mest tydliga effekten av regelbunden fysisk träning. Tränings effekterna tillåter en individ att träna på en högre arbetsnivå och/eller med lägre hjärtfrekvens för varje given submaximal belastningsnivå. De underliggande mekanismerna innefattar en ändrad autonom balans och en ökad slagvolym. Denna effekt ses hos såväl friska som hos individer med hjärtsjukdom med eller utan betablockad (22).

Ökad perifer venös tonus

Fysisk träning resulterar i ökad perifer ventonus (spänning). Detta ökar den centrala blodvolymen och därmed fyllnadstrycket i hjärtat (ventrikulär preload). Hjärtminutvolymen ökar således och risken för sänkt tryck (hypotension) efter ett avslutat träningspass minskar (22).

Ökad slagvolym och kontraktilitet i hjärtmuskeln

Fysisk träning resulterar i viss ökning av hjärtmuskeln kontraktilitet. Detta bidrar till ökad slagvolym och gagnar syreupptagningen i hjärtat. Den ökade slagvolymen leder till en ungefärlig motsvarande ökning av funktionell aktivitet i hjärtat och ett givet fysiskt arbete kan då utföras på en lägre andel av individens $VO_2\text{max}$. Den lägre hjärtfrekvensen minskar dubbelprodukten och därför minskar syrebehovet i hjärtmuskeln och risken för syrebrist. Konditionsträning kan också öka blodflödet i hjärtats kranskärl genom att förbättra kärlets tänjbarhet (elasticiteten) och öka endotelberoende kärlvidgning i artärer. Konditionsträning leder också till nybildning av kärl som ökar ytan i kranskärlsbädden samt densiteten av hjärtats kapillärer. Ovan nämnda effekter bidrar till att den så kallade ischemiska tröskeln ökar, det vill säga nivån där angina utlöses skjuts uppåt (22).

Endotelfunktion och koagulationssystem

Studier av patienter med hjärtinfarkt har visat att fibrinolysen påverkas positivt av fysisk träning. Fysisk träning är också viktig för att minska blodplättarnas trombocyttaggregation (sammanlibbningsförmåga). Dessa förändringar tillsammans med en ökad plasmavolym och minskad blodviskositet reducerar risken för blodpropp i hjärtats kranskärl. Det vaskulära endotelet spelar en viktig roll för regleringen av arteriell käriltonus, blodtryck och lokal trombocyttaggregation via frisättningen av endotelberoende kärlvidgande faktorer. En sådan faktor är kväveoxid (NO) som frisätts via det ökade tryck (shear stress) som uppstår mot endotelcellens vägg vid både akut och kronisk ökning av blodflödet. Den endotelberoende vasodilatationen är försämrad hos personer med ischemisk hjärtsjukdom. Fysisk träning förbättrar endotelfunktionen hos såväl friska som hos personer med hjärtsjukdom genom att öka den endotelberoende kärlvidgningsförmågan framför allt genom ökad frisättning av kväveoxid (30). Även koagulationsförmåga (fibrinolytiska systemet) påverkas gynnsamt av fysisk träning (31). *Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++)*.

Kronisk inflammation

Inflammation har visats vara nära sammankopplat med utvecklingen av åderförkalkning. Studier på personer med kranskärlssjukdom har visat att konditionsträning är associerad med en minskad inflammatorisk aktivitet i form av minskade nivåer av C-reaktivt protein (CRP) och fibrinogen (32). *Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++)*.

Autonom funktion

Konditionsträning kan höja tröskeln för ventrikulär takykardi, snabba extra hjärtslag utlösta från hjärtkammaren, och ventrikelflimmer, vilka båda är tillstånd som tillhör så kallade maligna ventrikulära arytmier. Denna effekt minskar risken för plötslig död genom att minska aktiviteten i sympatiska nervsystemet och höja den parasympatiska aktiviteten. Det är också visat att fysisk träning höjer $VO_2\text{max}$ vid såväl förmaksflimmer som vid ventrikulära arytmier (33). *Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++)*.

Ångest och depression

En metaanalys visar att fysisk träning inom hjärtrehabilitering resulterar i positiva effekter på psykologiska riskfaktorer, såsom minskad grad av ångest och depression (34). *Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)*.

Muskelfunktion vid kombinerad träning av aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet

Fysisk träning inom hjärtrehabilitering resulterar i en absolut ökning med 23 procentenheter avseende benmuskelstyrka jämfört med enbart aerob fysisk träning (35). *Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++)*.

Effekt i förhållande till typ av fysisk aktivitet

De ovan nämnda långtidseffekterna av fysisk träning vid kranskärslsjukdom är främst visade för konditionsträning enligt rekommendationerna i internationella riktlinjer, det vill säga intervallträning eller kontinuerlig träning vid en intensitet motsvarande 40–80 procent av maximal syreupptagningsförmåga (12–16 på Borg-RPE-skalan®, en skala för skattning av upplevd ansträngning), 3–5 gånger per vecka, 30–60 minuter per träningstillfälle. Intervallträning innebär att växling sker mellan hårdare och lättare intervaller och kontinuerlig träning innebär att en jämn belastningsnivå på 70 procent av VO₂max (eller 13–14 på Borgs RPE-skala) behålls under hela passet (36).

Muskelstärkande fysisk aktivitet, som tidigare ansågs som kontraindicerat vid hjärt-kärlsjukdom, har i senare studier visat sig vara ett både effektivt och säkert sätt att träna. Enligt internationella riktlinjer ska vid kranskärslsjukdom muskelstärkande fysisk aktivitet utföras 2–3 dagar i veckan i 1–3 set bestående av 10–15 repetitioner i 8–10 olika övningar. Det går utmärkt att kombinera konditionsträning och muskelstärkande fysisk aktivitet vid ett och samma träningstillfälle. En metaanalys har visat att konditionsträning kombinerad med muskelstärkande fysisk aktivitet är mer effektivt än enbart konditionsträning för personer med kranskärslsjukdom vad gäller att förbättra kroppssammansättning, muskelstyrka och arbetskapacitet (35). Om patienten har mycket låg fysisk kapacitet eller refraktär angina kan perifer muskelträning i vissa fall vara den träningsform som måste föregå annan träning för att möjliggöra andra aktivitetsformer. För mer detaljerad beskrivning av denna träningsform se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid kronisk hjärtsvikt”.

Till skillnad från de väl klarlagda positiva effekterna av fysisk aktivitet i primärpreventivt syfte, såsom minskad risk för insjuknande i typ 2-diabetes, colon- och bröstcancer, depression och flera andra sjukdomar, finns det ett begränsat antal studier där effekten av fysisk aktivitet hos personer med en etablerad kranskärslsjukdom har studerats. Forskning inom området har fokuserat på effekter av fysisk träning, ofta i relation till fysisk kapacitet, så som VO₂max eller muskelstyrka. Ett fåtal studier har dock indikerat att en ökad fysisk aktivitetsnivå har samband med en minskad dödlighet (37–39) också hos personer med etablerad kranskärslsjukdom. Vidare finns det en äldre studie som visat att personer med kranskärslsjukdom som med fysisk aktivitet förbrukade 1 400 kcal per vecka uppnådde en mätbart förbättrad kondition, medan en kaloriförbrukning på 2 200 kcal per vecka krävdes för att uppnå en regress av kranskärslsjukdomen (40). Dessutom har en tvärsnittsstudie visat svaga samband mellan antal steg per dag mätt med stegräknare och ett antal kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter med kranskärslsjukdom (41). Att långvarigt stillasittande påverkar hälsan negativt är visat i primärpreventivt syfte. Vilken betydelse stillasittande har för personer med kranskärslsjukdom är ännu sparsamt undersökt.

Dos-respons

Vid en etablerad kranskärslsjukdom krävs regelbunden individanpassad fysisk träning för att uppnå långtidseffekter för hälsan, såsom mortalitetsminskning och positiv inverkan på kardiovaskulära riskfaktorer. Det innebär att träningen måste läggas upp efter den enskilda patientens aktuella fysiska kapacitet. Det finns i dag otillräckligt stöd för att enbart ge personer med kranskärslsjukdom råd om att generellt öka den fysiska aktivitetsgraden (generellt ökad energiförbrukning) där träningsintensiteten inte ställs i relation till individens maximala fysiska kapacitet. Det är träningsintensiteten som är den faktor som har störst påverkan på VO₂max hos både friska och individer med kranskärslsjukdom (42). Det finns ett direkt samband mellan låg VO₂max och dödlighet hos såväl friska som hos individer med

kranskärslssjukdom. För varje milliliters ökning i $VO_2\max$, i relation till kroppsvikten, minskar mortaliteten med 10 procentenheter (43, 44). Vilken typ av aktivitet som motsvarar den träningsintensitet som rekommenderas i metaanalyser och internationella riktlinjer (40–80 procent av $VO_2\max$, motsvarande 12–16 på Borgs RPE-skala) blir således olika för olika individer, beroende på individuell fysisk prestationsförmåga, men stämmer när intensiteten relateras till $VO_2\max$. Som ett exempel kan en promenad upplevas som ansträngande för en person med låg $VO_2\max$, medan samma promenad upplevs som mycket lätt för en person med hög $VO_2\max$. För den förstnämnda personen innebär därför promenader konditionsträning, medan den andra personen behöver utöva aktiviteter med högre intensitetsnivå för att kunna förbättra sin $VO_2\max$, till exempel jogging.

Under de senaste åren har intervallträning blivit alltmer studerad. I en litteratursammanställning visas att intervallbaserad konditionsträning på hög till mycket hög intensitetsnivå ($\geq 85\%$ av $VO_2\max$, Borg ≥ 17) kan förbättra $VO_2\max$ ytterligare, jämfört med kontinuerlig träning på måttlig intensitet (45). I samma litteratursammanställning visades å andra sidan att kroppsvikten minskade mer vid kontinuerlig träning på måttlig intensitet jämfört med intervallträning på hög intensitet.

Andra studier har det dock inte kunnat visa att intervallträning är överlägsen kontinuerlig träning avseende förbättring av $VO_2\max$ (46, 47). Fler studier behövs därför för att jämföra effekter av olika träningsmodeller avseende såväl $VO_2\max$ som andra hälsoeffekter. Vidare är intervallträning inte alls studerad avseende mortalitet eller andra långsiktiga effekter. Betydelsen av intensiteten vid fysisk träning debatteras för närvarande flitigt inom den vetenskapliga litteraturen (48).

Verkningsmekanismer

Se avsnitten ovan om *Akuta effekter* och *Långtidseffekter* för en detaljerad information avseende verkningsmekanismer. I övrigt tyder allt på att verkningsmekanismerna för fysisk träning är desamma för personer med kranskärslssjukdom som för befolkningen i övrigt.

Indikationer för fysisk aktivitet

Rekommendationen är att fysisk aktivitet och fysisk träning bör påbörjas så snart som möjligt, gärna inom 1–2 veckor, efter den akuta medicinska behandlingen hos patienter med kranskärslssjukdom (49). Mobilisering startas redan på hjärtintensivvårdsavdelningen. Sekundärprevention vid kranskärslssjukdom innebär att efter en manifesterad hjärthändelse som hjärtinfarkt eller efter kranskärslsintervention (kranskärslsoperation med CABG eller PCI), eller vid kvarstående angina som inte kan åtgärdas ytterligare medicinskt (refraktär angina) ska de åtgärder vidtas som på både kort och lång sikt kan förhindra död, återinsjuknande och progress av den bakomliggande sjukdomen (50).

Vid redan etablerad kranskärsls sjukdom krävs regelbunden individanpassad fysisk träning för att uppnå dessa effekter. Det innebär att träningen måste läggas upp efter aktuell fysisk kapacitet. Då sjukdomsbilden och den fysiska kapaciteten varierar från fall till fall, speciellt i det akuta skedet, krävs ett särskilt omhändertagande av dessa patienter. Konditionstest, gärna med samtidig EKG-övervakning, och muskelfunktionstest, helst utfört av fysioterapeuter med specialistkunskaper inom hjärtrehabilitering, bör föregå träningsstart. Utifrån dessa test och genom identifiering av individuella riskfaktorer (fysisk inaktivitet, ohälsosamma matvanor,

rökning, höga blodfetter, högt blodtryck, övervikt, diabetes) görs en riskprofilsbedömning, där hänsyn tas till aktuell fysisk kapacitet och eventuella symtom under ansträngning.

Studier framhåller att fysisk träning helst bör inledas redan en vecka efter den akuta hjärthändelsen och pågå under minst 3, men gärna 6 månader, för att patienten ska uppnå bäst effekt på hjärtats remodelering (49). De dagar som patienten inte utför fysisk träning rekommenderas fysisk aktivitet enligt de primärpreventiva riktlinjerna, se kapitlet ”Fysisk aktivitet som prevention”.

Studier har visat att rehabilitering vid hjärt-kärlsjukdom underutnyttjas av kvinnor, äldre samt vissa invandrargrupper (51) trots att studier visat att dessa patienter har mycket stor nytta av hjärtrehabilitering (52). Det är därför av särskild vikt att erbjuda och uppmuntra även dessa grupper att delta i fysisk träning inom hjärtrehabilitering.

Fysisk aktivitet och läkemedelsbehandling

Betareceptorblockerare

Betablockerare har en väldokumenterad effekt vid kranskärlssjukdom. De minskar syrebehovet i myokardiet framförallt genom en minskning av pulsfrekvensen, men också genom en sänkning av blodtrycket och även genom en viss minskning av myokardkontraktiliteten. Dessa effekter ses såväl i vila som vid ansträngning. Effekten är likartad för alla preparat inom gruppen och är dosberoende. Trots de metabola och cirkulatoriska förändringar som finns rapporterade för betablockerare ökar syreupptagningsförmågan efter aerob fysisk träning likartat hos personer med kranskärlssjukdom och samtidig betablockad, som hos personer utan betablockad (53). Träningseffekterna är oberoende av ålder och liknar de effekter som uppnås hos friska individer utan betablockad (54).

Kalciumflödeshämmare

Kalciumflödeshämmare (kalciumblockerare och kalciumantagonister) är andra alternativ till antianginös behandling. De båda typerna skiljer sig åt i sin verkningsmekanism men utgör sällan en särskild risk i samband med ansträngning (55).

Diuretika

Diuretika påverkar inte hjärtfrekvens och kontraktilitet i hjärtat i någon större omfattning men resulterar i minskad plasmavolym, perifert motstånd och blodtryck. Diuretika kan ge elektolytrubbning, vanligen hypokalemi, vilket kan resultera i muskelsvaghet och ökad benägenhet för ventrikulära extraslag.

Vid varm väderlek kan diuretika ha potentiellt negativa effekter genom en ökad risk för dehydrering och elektolytrubbning (22, 56).

ACE-hämmare

ACE-hämmare har en sekundärprofylaktisk effekt efter hjärtinfarkt och då framförallt hos personer med samtidig hjärtsvikt. Hemodynamiskt har dessa preparat likartade effekter såväl i vila som vid ansträngning och sänker blodtrycket genom att minska det perifera motståndet. Inget av preparaten påverkar negativt det kardiovaskulära svaret vid fysisk träning (57).

Nitrater

Det äldsta läkemedlet som fortfarande används vid angina pectoris är nitroglycerin. Nitrater finns dels som kortverkande, anfallskuperande preparat, dels som långverkande, förebyggande medel. Inget av dessa påverkar den fysiska kapaciteten negativt, men kan ibland tas före ansträngning i förebyggande syfte (58).

Lipidsänkande läkemedel

Förstagångsbehandling startar vanligen med statiner som framförallt sänker det skadliga LDL-kolesterolet. Statiner verkar genom att hämma ett hastighetsbegränsande enzym i kolesterolsyntesen i kroppen. Biverkningar i form av muskelvärk kan förekomma och i ovanliga fall kan även myopati och rabdomyolys (muskelfibersönderfall) inträffa (59).

Trombocythämmare

Acetylsalicylsyra i liten dos förskrivs vanligen för att minska trombocyttaggregationen och på så sätt minska risken för trombosutveckling. Även konditionsträning kan minska sammanklibbningsförmågan hos trombocyten (59, 60).

Kontraindikationer/risker

Absoluta kontraindikationer

Absoluta kontraindikationer för fysisk aktivitet och träning är kärlkramp som är instabil och/eller nytillkomna symtom som är gravt invalidiserande. Dessa personer bör behandlas på sjukhus medicinskt och/eller invasivt. Allvarliga hjärtrytmstörningar (t.ex. ventrikulära takykardier, totalt atrioventrikulärt block) utgör hinder, liksom otillräckligt reglerad hypertoni och pågående infektion med allmänpåverkan.

Relativa kontraindikationer

Toleransen för arytmier reduceras generellt vid hypoglykemi (sänkt blodsockerhalt) och/eller dehydrering. Dessa faktorer är därför viktiga att beakta vid all form av träning och i synnerhet hos personer med hjärtsjukdom

Vid aortastenosen och instabil angina får värdering ske individuellt men utgångspunkten är att merparten av dessa patienter kan träna perifer muskelträning.

Risker

Den relativa säkerheten av övervakad fysisk träning inom hjärtrehabilitering är väl dokumenterad. Förekomsten av kardiovaskulära händelser under övervakad fysisk träning är låg och varierar mellan 1/50 000 till 1/120 000 persontimmar av träning för icke dödlig hjärthändelse och 2 dödsfall/1 500 000 persontimmar träning. Hjärtrehabilitering innehåller alltid riskstratifiering för att identifiera patienter som har ökad risk för kardiovaskulära händelser i samband med fysisk träning (22).

Viktigt att beakta är dock att cirka hälften av alla hjärtkomplikationer sker redan under den första eller andra månaden efter insjuknande i en akut koronar händelse. Det är därför av stor vikt att den första rehabiliteringstiden sker under övervakning och under ledning av specialistutbildad fysioterapeut med tillgång till akututrustning. Ett arbetsprov/konditionstest med EKG-övervakning före träningsstart är ett viktigt redskap för att nivåbestämma träningen, men också för att utesluta eventuella ansträngningsrelaterade symtom som negativt kan påverka träningsbarheten (61).

Behov av medicinsk kontroll

All rekommendation om fysisk träning till personer med kranskärslsjukdom bör föregås av test av aerob och muskulär fysisk kapacitet utförda av fysioterapeut eller klinisk fysiolog. Vid dessa test utförs bedömning av den kardiovaskulära funktionen, det vill säga hjärtfrekvens, blodtryck, förekomst av arytmier, smärta, ischämitecken (såsom ST-sänkningar) eller andfåddhet.

Uppföljning och utvärdering

Utgångspunkten för att kunna lägga upp adekvat fysisk träning är att individens fysiska kapacitet bedöms (36). Därför bör all träning hos fysioterapeut föregås av någon form av belastningstest, där den allmänna konditionen och funktionsförmågan värderas inför val av träningsnivå. Inom klinisk praxis är det dock mycket ovanligt att VO₂max och maximal hjärtfrekvens är kända, varför träningsprogrammet vanligtvis utformas med hjälp av submaximala tester och Borgskalan (62). Vidare bör en träningsperiod inledas och avslutas med samma test för att utvärdera effekten av träningsprogrammet och för fortsatt ordination (50).

Fysisk aktivitet

Inom hjärtrehabilitering bedöms oftast självskattad grad av fysisk aktivitet med en enkät. Ett exempel på en sådan enkät som används är Frändin och Grimby's 0–6-gradiga aktivitetskala, en skala som mäter olika nivåer av fysisk aktivitet under en vecka (63). Se kapitlet ”Bedöma och utvärdera fysisk aktivitet” för mer ingående beskrivning av hur fysisk aktivitetsnivå kan bedömas.

Funktion/kapacitet

Kondition

Standardiserat symtombegränsat cykeltest utgör grunden för en adekvat utformning av träningsprogram. Patientens vilovärden, såsom blodtryck, hjärtfrekvens, EKG registreras. Patienten cyklar 4,5 minuter per belastning. Efter 2 minuter registreras hjärtfrekvens och ansträngningsgrad enligt RPE-skala och andfåddhet och bröstsmärta enligt Borg CR skalan® (CR10) (64). Efter 3 minuter tas ett blodtryck. Efter 4 minuter registreras på nytt hjärtfrekvens och skattning med hjälp av Borgskalorna. Cykeltestet avbryts vid 17 på Borgs RPE-skala och/eller andfåddhet 7 på Borgs CR10-skala. Andra kriterier för att bryta testet kan vara

bröstsmärtor, blodtrycksfall eller utebliven blodtrycksstegring, EKG-förändringar, yrsel eller annan allmänpåverkan (22).

Gångsträcka

För bedömning av patientens gångsträcka kan ett 6-minuters gångtest användas. Patienten uppmanas att gå så långt som möjligt under 6 minuter på en uppmätt sträcka i en korridor (65). Mätvariabler är gångsträcka, pulsfrekvens samt upplevd ansträngning och andfåddhet skattad med Borgskalorna (64). Pulsfrekvens och eventuell andfåddhet mäts i vila. Vid testets slut mäts uppnådd gångsträcka, maximal pulsfrekvens samt upplevd ansträngning, andfåddhet och eventuell bröstsmärta.

Notera att detta test inte är avsett för att användas till förskrivning av träning. Dock kan det användas före och efter en träningsperiod för att avgöra om patientens gångsträcka ökat. Viktigt att komma ihåg är att detta test kan ha en takeffekt för de personer som utan problem kan gå raskt på slät mark (66).

Muskelfunktion

Muskulär uthållighet i valda muskelgrupper värderas med hjälp av antalet utförda moment med given belastning, avseende axelflexion och tåhävning (67).

Axelflexion utförs med patienten sittande på en pall med lätt ryggstöd mot väggen och båda fotsulorna i golvet. Patienten får välja med vilken arm testet ska genomföras. Den arm som inte testas vilar i knäet. Patienten håller hanteln med handryggen vänd lateralt. Vikt väljs utefter respektive patients förmåga. Testet utförs genom att hanteln förs med rak arm upp och ned mellan 0° och 90° axelflexion. En metronom (Taktell Piccolo, West Germany) inställd på 40 slag per minut, det vill säga 20 kontraktioner per minut, används för att alla ska hålla samma takt. Testet avbryts om deltagaren inte når 90° axelflexion, utför rörelsen med flekterad armbåge eller inte kan hålla takten. Antal repetitioner registreras.

Tåhävning utförs unilateralt med rakt ståben på en träkil (10° lutning) med tårna placerade längst fram på kilen. Det andra benet hålls flekterat intill ståbenet. Händerna får hållas som lätt balansstöd mot en ribbstol. Patienten får häva sig upp och ner i takt med en metronom som är inställd på 60 slag per minut, det vill säga 30 kontraktioner per minut. Testet avbryts då deltagaren inte klarar att häva sig lika högt som vid starten av testet, flekterar knäet eller inte kan hålla takten. Den initiala hävhöjden ställs in med en måttstock. Antal repetitioner registreras.

Vidare utförs som underlag till själva förskrivningen av muskelstärkande fysisk aktivitet också 8–10 olika övningar efter patientens behov där intensitet av 70–75 procent av ett repetitionsmaximum (1 RM) tas fram så att patienten ska kunna träna så optimalt som möjligt.

Livskvalitet

Livskvalitet kan bedömas med generiska livskvalitetsformulär såsom SF-36 (eller RAND-36) och EQ5D.

Rekommenderad fysisk aktivitet vid kranskärslssjukdom

Förebygga

Fysisk aktivitet kan förebygga kranskärslssjukdom. Den allmänna rekommendationen om fysisk aktivitet kan tillämpas. Se kapitlet "Fysisk aktivitet som prevention".

Behandla

Personer med stabil kranskärslssjukdom bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att:

- minska kardiell mortalitet (++++) och sjukhusinläggning (++++)
- reducera kardiovaskulära riskfaktorer såsom högt blodtryck och höga blodfetter (++++)
- öka kondition (++++) och muskelstyrka (++++)

Aerob fysisk aktivitet			Muskelstärkande fysisk aktivitet			
Intensitet*	Duration min./vecka	Frekvens ggr/vecka	Antal övningar	Antal repetitioner**	Antal set	Antal ggr/vecka
Måttlig och hög intensitet kombinerat	Minst 90 (t.ex. 30–60 min./tillfälle)	3–5	8–10	10–15	1–3	2–3

TÄNK PÅ ATT:

Personer med konstaterad kranskärslssjukdom bör genomgå en bedömning av kondition och muskelfunktion av fysioterapeut med kunskaper inom hjärtrehabilitering för att erhålla rätt behandling med fysisk träning. Det är viktigt att starta den fysiska träningen så snart som möjligt efter en akut kranskärslshändelse. Initialt bör träningen vara övervakad. Träningen kan bedrivas kontinuerligt eller i intervaller, allt efter personens önskemål. I samband med fysisk träning bör uppmärksamhet riktas mot eventuell arytm och avvikande blodtrycksreaktion samt tillkomst av symtom som andnöd, yrsel eller bröstsmärta, vilket ska leda till att träningen avbryts.

En person med kranskärslssjukdom behöver ofta stöd att våga påbörja, öka och till sist vidmakthålla sin fysiska aktivitetsnivå och därmed sin fysiska kapacitet.

Förebygga andra sjukdomar vid kranskärslssjukdom

Den rekommenderade dosen av fysisk aktivitet vid kranskärslssjukdom motsvarar de allmänna rekommendationerna för att förebygga andra sjukdomar som typ 2-diabetes, blodfetttsrubbingar och depression.

Läs mer

Mer om rekommendationerna, rådgivning och riskbedömning finns att läsa i introduktionstexten till del 2 i FYSS och i aktuellt kapitel.

* Måttlig intensitet: 40–59 % VO₂max, RPE 12–13. Hög intensitet: 60–89 % VO₂max, RPE 14–17.

** Med 10–15 repetitioner avses den högsta belastning som kan lyftas genom hela rörelsebanan 10–15 gånger, det vill säga 10–15 RM (repetitionmaximum).

++++: Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++), +++: Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++), ++: Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++), +: Otillräckligt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +).

Referenser

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Vol 1–2. Amsterdam: Elsevier; 2014.
2. Socialstyrelsen. Dödsorsaksregistret. 2013.
3. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
4. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013;77(2):281-92.
5. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu 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(9438):937-52.
6. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34(10):719-28.
7. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2011;40(6):477-91.
8. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart*. 2007;93(2):159-66.
9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
10. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(4):401.
11. SWEDEHEART. Årsrapport 2013. Uppsala: Uppsala Clinical Research Centre; 2014.
12. Chirinos JA, Veerani A, Zambrano JP, et al. Evaluation of comorbidity scores to predict all-cause mortality in patients with established coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):97-102.
13. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100(4):288-94.
14. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
15. Kastritis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111(22):2906-12.
16. Stagmo M, Person, J, Tydén P, et al. Ischemisk hjärtsjukdom. I: Läkemedelsboken 2014. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014.
17. Certo CM. History of cardiac rehabilitation. *Phys Ther*. 1985;65(12):1793-5.
18. McLaren PF, Nurhayati Y, Boutcher SH. Stroke volume response to cycle ergometry in trained and untrained older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;75(6):537-42.
19. White DW, Raven PB. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol*. 2014;592(Pt 12):2491-500.
20. Ekelund LG, Olsson AG, Orö L, et al. Effects of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent metoprolol in angina pectoris. Subacute study with exercise tests. *Br Heart J*. 1976;38(2):155-61.
21. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*. 2004;93(4):445-9.

22. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
23. Bastiaenen R, Batchvarov V, Gallagher MM. Ventricular automaticity as a predictor of sudden death in ischaemic heart disease. *Europace*. 2012;14(6):795-803.
24. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001800.
25. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999;99(7):963-72.
26. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, et al. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):620-40.
27. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001800.
28. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92.
29. Sandercock GR, Cardoso F, Almodhy M, et al. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. *Heart*. 2013;99(11):785-90.
30. Rauramaa R, Hassinen M. Exercise training and endothelial function. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5(4):323-30.
31. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med*. 2003;33(11):795-807.
32. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2012;163(4):666-76.e3.
33. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, et al. Exercise training enhances autonomic function after acute myocardial infarction: a randomized controlled study. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(2):135-41.
34. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2014;21(1):109-21.
35. Marzolini S, Oh PI, Brooks D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(1):81-94.
36. Kenny WL, Wilmore JH, Costhill DL. *Physiology of sport and exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2011.
37. Martin BJ, Arena R, Haykowsky M, et al. Cardiovascular fitness and mortality after contemporary cardiac rehabilitation. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(5):455-63.
38. Janssen V, De Gucht V, van Exel H, et al. A self-regulation lifestyle program for post-cardiac rehabilitation patients has long-term effects on exercise adherence. *J Behav Med*. 2014;37(2):308-21.
39. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1358-63.
40. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):468-77.
41. Bäck M, Cider A, Gillström J, et al. Physical activity in relation to cardiac risk markers in secondary prevention of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):478-83.

42. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(4):579-89.
43. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2139-43.
44. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106(6):666-71.
45. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, et al. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149-57.
46. Tschentscher M, Eichinger J, Egger A, et al. High-intensity interval training is not superior to other forms of endurance training during cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. Epub 17 nov 2014.
47. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, et al. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44(5):687-700.
48. Moholdt T, Madssen E, Rognum O, et al. The higher the better? Interval training intensity in coronary heart disease. *J Sci Med Sport*. 2014;17(5):506-10.
49. Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011;12:92.
50. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee; Council on Clinical Cardiology; Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27(3):121-9.
51. Karmali KN, Davies P, Taylor F, et al. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD007131.
52. Mochari H, Lee JR, Kligfield P, et al. Ethnic differences in barriers and referral to cardiac rehabilitation among women hospitalized with coronary heart disease. *Prev Cardiol*. 2006;9(1):8-13.
53. Wenger NK. Quality of life in chronic cardiovascular illness. *Ann Acad Med Singapore*. 1992;21(1):137-40.
54. Gordon NF, Duncan JJ. Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(6):668-76.
55. Lenz TL. The effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(3):257-66.
56. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med*. 2004;34(5):293-306.
57. Vogt M, Motz W, Strauer BE. ACE-inhibitors in coronary artery disease? *Basic Res Cardiol*. 1993;88(Suppl 1):43-64.
58. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease? *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11(Suppl 1):213-8.
59. Robinson MM, Hamilton KL, Miller BF. The interactions of some commonly consumed drugs with mitochondrial adaptations to exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(1):8-16.

60. el-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med.* 1996;22(5):282-98.
61. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
62. Borg G. Ratings of perceived exertion and heart rates during short-term cycle exercise and their use in a new cycling strength test. *Int J Sports Med.* 1982;3(3):153-8.
63. Frändin K, Grimby G. Assessment of physical activity, fitness and performance in 76-year-olds. *Scand J Med Sci Sports.* 1994;4:41-6.
64. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. New York: Human Kinetics; 1998.
65. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919-23.
66. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, et al. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009;39(8):495-501.
67. Cider A, Carlsson S, Arvidsson C, et al. Reliability of clinical muscular endurance tests in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2006;5(2):122-6.