

# REPERFUSION VID HJÄRTINFARKT

## Ett tveeggat svärd

Det effektivaste sättet att reducera infarktstorleken vid trombotisk kranskärlssjukdom är att tidigt (inom timmar) återställa det upphävida blodflödet i hjärtmuskeln. Detta kan ske genom proppupplösande (trombolytisk) behandling, akut perkutan koronar angioplastik (PTCA) eller, mera sällan, genom koronar bypass-kirurgi. Klinisk erfarenhet har emellertid visat att reperfusion av ett infarktrelaterat kärl inte med automatik innebär att hjärtfunktionen därmed omgående förbättras. Detta kan synas motsägelsefullt, men antyder även att ett simplistiskt synsätt där återställt blodflöde medför förbättrad hjärtfunktion inte alltid gäller under pågående infarktutveckling.

Det är sedan länge känt djurexperimentellt att reperfusion efter kranskärlsocklusion kan ha skadliga effekter. Under det senaste decenniet har även data presenterats som tyder på att reperfusion kan vara ett tveeggat svärd även i den kliniska situationen, såsom i samband med öppen hjärtkirurgi, koronar angioplastik och trombolytisk behandling vid hjärtinfarkt [1-3]. Den omfattning och betydelse som reperfusionsskadan kan medföra är dock fortfarande ofullständigt klarlagd. I det följande ges några exempel och synpunkter på den potentiella kliniska relevansen för detta problem.

### REPERFUSIONSSKADOR

Uppmärksamhet har riktats mot fyra förhållanden som uppträder vid reperfusion: vaskulär reperfusionsskada, reversibel myokarddepression (»myocardial stunning«), hjärtmuskelcelldöd och reperfusionarytmier.

#### Författare

HÅKAN EMANUELSSON  
docent, överläkare

PETER WÄHRBORG  
docent, universitetslektor; båda vid  
kardiologdivisionen, Sahlgrenska  
sjukhuset, Göteborg.

En tänkbar gemensam utgångspunkt för uppkomsten av dessa skador är den inflammatoriska reaktion som uppträder efter reperfusion [4]. Genom frisättning av cytokiner, prostaglandiner och infiltration av neutrofiler genereras cytotoxiska fria radikaler [5], vilka bildas tidigt i det ischemiska hjärtat [6]. Detta medför ökat inflöde av kalcium, intracellulärt ödem och andra tecken på cellskada. Djurexperimentella studier har visat att mycket tidig intervention med olika substanser, framför allt antioxidanter, kan minska omfattningen av kapillärskada, infarktutbredning och försämring av myokardfunktion [7-9].

En aktuell frågeställning är huruvida snabb och fullständig reperfusion, såsom vid koronar angioplastik (PTCA), kan utgöra en risk för en större hjärtmuskelskada än nödvändigt jämfört med det mera långsamt insättande och gradvisa återflödet som kan ses vid spontan eller farmakologiskt inducerad trombolyt [10].

### Vaskulär reperfusionsskada

Reperfusionsskada finns dokumenterad både i stora och i små kärl. Kärlskadan anses relaterad till ödem och ruptur av endotelceller samt infiltration av neutrofila celler, vilket kan leda till partiell eller total obstruktion av de mindre kärlen [11]. I sin mest uttalade form kan detta leda till ett »no reflow phenomenon« [12], vilket innebär att man har fortsatt upphörd eller kraftigt nedsatt perfusion i infarktområdet trots att ocklusionen har eliminerats. I den kliniska situationen, framför allt under PTCA-behandling, kan detta misstolkas som att man fått en perifer embolisering av trombomaterial i samband med ballongsprängningen. Trombolytisk behandling har dock ingen effekt på detta tillstånd. Även nitroglycerin brukar som regel vara verkningslöst, medan intrakoronar tillförsel av kalciumantagonist visat sig vara av värde i vissa fall [13].

Detta »no reflow«-fenomen är förhållandevis sällsynt, men är en allvarlig och svårbehandlad komplikation när den uppträder. Ökad kunskap om pato-

genes och naturalförlopp är angelägen, liksom att kunna identifiera riskpatienter och därmed förebygga uppkomsten av flödesreduktionen.

### Postischemisk reversibel myokarddepression

Postischemisk reversibel myokarddepression (PRM, »stunned myocardium«) förekommer efter reperfusion med trombolyt, PTCA eller kranskärlskirurgi och skall skiljas från ischemisk reversibel myokarddepression (»hibernating myocardium«). I det sistnämnda fallet är myokardiet viabelt, men saknar kontraktilitet på grund av kroniskt nedsatt myokardperfusion. Vid PRM föreligger ett normalt eller näst intill normalt blodflöde i hjärtats kranskärl. Tecken till irreversibla cellskador saknas, men regional mekanisk dysfunktion kan påvisas [14].

Patofysiologin bakom detta tillstånd är långt ifrån klarlagd. Flera tänkbara mekanismer har diskuterats. Fria radikaler tycks spela en betydelsefull roll. Produktionen av dessa är störst några minuter efter reperfusion, men fortsätter sedan under flera timmar [15]. Lipidperoxidation av myocytmembran förändrar dessas permeabilitet, med bland annat influx av kalcium som följd. Det åtföljande kalciumöverskottet har i sig ansetts kunna vara en avgörande orsak till myocytfunktionsrubningen [16].

Ännu finns endast ett fåtal genomförda kontrollerade kliniska studier på effekten av farmakologisk behandling riktad mot fria radikaler vid myokardiell reperfusion. Detta gäller i synnerhet i samband med PTCA-behandling vid akut infarkt, där en närmast momentan reperfusion erhålls och där tecken på reperfusionsskada borde vara tydliga och effekten av insatt terapi lättast att detektera.

Ett problem i detta sammanhang är emellertid att optimala mätmetoder saknas för dessa ändamål. Positronemissionstomografi är sannolikt den bästa metoden för att uppskatta effekt av intervention avsedd att förhindra reperfusionsskada, men inte ens för forsk-

ningsändamål är denna metod tillgänglig i större utsträckning. Förhoppningsvis kan utveckling av myokardscintigrafiska metoder ge värdefulla bidrag inom detta område i framtiden.

I en multicenterstudie randomiserades 120 patienter som PTCA-behandlades på grund av akut infarkt antingen till placebo eller superoxiddismutas, som är en »free oxygen radical scavenger». Man fann ingen skillnad mellan grupperna vad gäller förbättring av vare sig global eller regional hjärtfunktion efter PTCA [17]. Förekomsten av fria radikaler innebär således inte i sig att dessa behöver vara de enda eller ens viktigaste mediatorerna av reperfusionsskada, och dessa negativa fynd med scavengers vid reperfusion innebär att man kan behöva söka andra förklaringar och terapeutiska interventioner till problemet med reperfusionsskada.

PRM svarar på inotrop stimulering [18]. Dess kliniska signifikans är svårvärderad då relevanta studier saknas. Mycket talar dock för att PRM kan precipitera vänsterkammardysfunktion efter framgångsrik revaskularisering och därmed vara en bidragande orsak till morbiditet och mortalitet vid kardiokulär intervention. Problemet med PRM utgör ett angeläget forskningsområde med avseende såväl på diagnostik av tillståndet och värdering av dess betydelse som på tänkbara behandlingsstrategier. Det har visats att »stunning» medför nedsättning av myokardfunktionen under flera dygn efter rekanaliseringen [19]. Problemet i den kliniska situationen hos patienter med hjärtsvikt i samband med infarktinsjukandet kan vara att avgöra hur stor roll den reversibla dysfunktionen spelar och hur länge denna kommer att kvarstå. Detta kan få stor betydelse för den praktiska handläggningen av den enskilda patienten.

### Hjärtmuskellcelldöd

Huruvida irreversibel myocytöd kan förorsakas av reperfusion är en kontroversiell fråga, och problemet innefattar att avgöra huruvida cellskadan orsakats av reperfusion eller den föregående ischemiska perioden. Någon konsensus föreligger inte beträffande vare sig experimentella eller kliniska data [2]. Ett tänkbart kliniskt korrelerat är den överdödlighet som noterades under det första dygnet i ett par av de stora trombolysstudierna [20]. Denna inträffade under de första sex timmarna och berodde huvudsakligen på hjärtruptur och kardiogen chock.

I samma riktning talar de resultat från trombolysstudier som visat att reduktionen av infarktstorlek och mortalitet inte motsvarats av lika stor förbättring av myokardfunktionen. Vidare har man funnit att patienter som visat tecken på snabb reperfusion efter trombolys i många fall försämrats kliniskt och att deras vänsterkammarfunktion varit sämre efter två veckor än den hos en kontrollgrupp med mer gradvis reperfusion. Dessa fynd tyder på att det finns en komponent av tidigt negativ effekt som behöver vägas in i bedömningen av den positiva långtidsprognosen.

### Reperusionsarytmier

Reperusionsarytmier inkluderar ventrikulär takykardi (VT) och flimmer (VF), och uppträder inom minuter efter reperfusion. Behandling med scavengers har visat sig kunna minska arythmiincidensen [21]. Vid angiografiverifierad reperfusion förekommer VT/VF hos ca 6 procent av de patienter som erhåller intrakoronar trombolys [22]. Det finns emellertid inga hållpunkter vare sig för att incidensen av VT/VF skulle vara lägre utan reperfusion eller för att förekomsten av reperusionsarytmi i sig skulle svara för mortalitet vid akut hjärtinfarkt. Dessutom är beredskapen god på hjärtintensivavdelningar att åtgärda dessa potentiellt livshotande arytmier. Å andra sidan vore det önskvärt att kunna förebygga dessa arytmier hos patienter i riskzonen. Här saknas emellertid fortfarande tillräckliga kunskaper.

### SLUTSATSER

Trots att det förekommer skador som ansetts kunna vara förorsakade av reperfusion vid akut hjärtinfarkt föreligger det inte något tvivel om att reperfusion är att föredra framför en bestående ocklusion. Kunskaperna om reperfusionsskadornas patofysiologi är emellertid fortfarande begränsade och i vis-

sa fall kontroversiella. Det är därför påkallat att uppmärksamma, följa och i vissa fall söka behandla tillstånd relaterade till reperfusion. Tills vidare utgör detta emellertid inte någon kontraindikation mot att söka åstadkomma så snar rekanalisering som möjligt.

Ökad kunskap kommer förhoppningsvis att medföra förbättrad behandling av riskpatienter i samband med trombolys eller PTCA – kanske i form av effektiv profylaktisk farmakologisk behandling som skydd mot reperfusionsskada.

### Litteratur

1. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury – experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995; 16: 734-40.
2. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 537-45.
3. Fox F. Reperfusion injury: laboratory phenomenon or clinical reality. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 656-9.
4. Entman M, Smith C. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1301-11.
5. Kloner R, Prytklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion: resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989; 80: 1115-27.
6. Zweier J, Flaherty J, Weisfeldt M. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1404-7.
7. Näslund U, Haggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S, Öberg A. Superoxide dismutase and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol* 1986; 18: 1077-84.
8. Hansen P, Svendsen J, Host N, Hansen S, Haunsö S. Effect of 5-aminosalicylic acid on myocardial capillary permeability following ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 798-803.
9. Horwitz L, Fennessey P, Shikes R, Kong Y. Marked reduction in myocardial infarct size due to prolonged infusion of an antioxidant during reperfusion. *Circulation* 1994; 89: 1792-801.
10. Dissman R, Lindener T, Goerke M, v Ameln H, Rennhak U, Schröder R. Sudden increase of the ST-segment elevation at time of reperfusion predicts extensive infarcts in patients with intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 1990; 126: 832.
11. Dauber I, VanBenthuyzen K, McMurthy I, Wheeler GS, Lesnefsky EJ, Horwitz LD, Weil JW. Functional coronary microvascular injury evident as increased permeability due to ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1990; 66: 986-98.
12. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The »no-reflow» phenomenon following temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
13. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carozza JP. Incidence and treatment of »no-reflow»

*Medicinsk kommentar* är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

**ANNONS**



- after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
14. Braunwald E, Kloner RD. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
  15. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai E, McCay P. Demonstration of free radicals generation in »stunned» myocardium of intact dogs with the use of the spin traps alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476-85.
  16. Finkel MS, Oddis CV, Hattleg BG, Simmons RL. Myocardial ischemia, stunning and hibernation in blood flow, metabolism and pathophysiology mechanism. In: Iskandrian AS, van der Wall, eds. *Myocardial viability*. New York: Kluwer Academic Publishers, 1994: 5-18.
  17. Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, Heuser RR, Rothbaum DA, Burwell LR et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1982-91.
  18. Pierard L, de Landsheere C, Berthe C, Rigo P, Kulbertus H. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with position emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-31.
  19. Pfisterer M, Zuber M, Wenzel R, Burkart F. Prolonged myocardial stunning after thrombolysis: Can left ventricular function be assessed definitively at hospital discharge? *Eur Heart J* 1991; 12: 214-7.
  20. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.

*En fullständig litteraturliste kan erhållas från docent Håkan Emanuelsson, Kardiologdivisionen, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.*

## Framsteg gav etikproblem vid Gauchers sjukdom

Enzymterapi vid Gauchers sjukdom är ett stort framsteg, men detta reser nya etiska och ekonomiska problem, som är aktuella också vid andra sällsynta ärftliga sjukdomar med högst varierande manifestationer och där behandlingen är mycket dyrbar. Det konstaterar en expertpanel som gjort en teknologivärdering på uppdrag av amerikanska National Institutes of Health.

Panelen påpekar att det är angeläget att precisera indikationerna för behandling, lägsta kostnadseffektiva dosering och metoderna att optimera terapieresultat. Ännu vet man inte om individer utan symtom har någon nytta av behandlingen, och därför är det inte heller aktuellt med allmän screening för att spåra individer med Gauchers sjukdom eller anlagsbärare.

*JAMA* 1996; 275: 548-53.

## Motstridiga studier om spermakvaliteten

En metaanalys och enstaka andra studier har tidigare konkluderat att spermakvaliteten försämrats under de senaste 50 åren och att detta skulle kunna bero på exponering för östrogen eller kemikalier med östrogena eller antian-drogena effekter. Kritiker har hävdats att studierna varit metodologiskt undermåliga.

Nu har ytterligare två studier i ämnet redovisats. En undersökning av brittiska män födda 1951 respektive 1973 tyder på en fortgående försämring, men en fransk studie av spermadonatorer i Tolouseregionen visade ingen försämring på 16 år. Det faktum att en studie från Paris tidigare redovisat rakt motsatt resultat kanske kan förklaras av de stora skillnaderna i exponering mellan storstad och landsbygd, spekulerar forskarna.

Flera studier visar att rökare har 15-25 procent lägre spermiekoncentration än icke-rökare.

*BMJ* 1996; 312: 457-8, 467-72, 506.

## Hög bröstcancerfrekvens vid screening i Köpenhamn

Den första screeningomgången med mammografi i Köpenhamn visade den högsta prevalens av bröstcancer som redovisats i litteraturen. Kvinnor i åldern 50-69 år inbjöds, 71 procent deltog. Av de mer än 30 000 deltagarna kallades 6,7 procent till ny undersökning, biopsi

togs på 1,9 procent och 1,2 procent visade sig ha cancer, varav 88 procent invasiv cancer. I 41 procent av dessa fall var tumören mindre än 10 mm.

Under året efter undersökningen fann man 14 fall av bröstcancer bland kvinnor som haft normal mammografi vid screeningen.

*Ugeskrift Laeger* 1996; 158: 1212-21.

## Flavoner – eller lök – bra skydd för hjärtat?

Försöken att i frukt och grönsaker isolera de faktorer som främst bidrar till minskad risk för hjärt-kärlsjukdom har fokuserat bl a antioxidanter som vitaminerna E och C, betakaroten och i någon mån flavoner, eller flavonoider. Nu rapporterar en finländsk forskargrupp att människor med lågt intag av flavoner löper ökad risk att dö i koronarsjukdom. De grundar sig på en undersökning av mer än 5 000 män och kvinnor, som när de hälsokontrollerades i åldern 30-69 år inte visade tecken på hjärtsjukdom. Gruppen följdes i 20 år.

Intaget av flavoner beräknades med ledning av en kostintervju, men det omvända sambandet gällde inte enbart för flavoner utan också för konsumtionen av både äpplen och lök, som var den huvudsakliga källan till flavoner – och som också gav ett tillskott av vitaminerna C och E samt betakaroten. I hela kohorten var intaget av vitamin C lågt. De epidemiologiska fynden kring flavoner är fortfarande få och motstridiga.

*BMJ* 1996; 312: 458-9, 478-81.

## Förkalkad aortaklaff vanlig hos äldre

Undersökning av ett stickprov på 501 personer i åldern 75-86 år i Helsingfors visar att förkalkning av aortaklaffen och hypertrofi av vänster kammar är mycket vanliga hos äldre. I den yngsta femårsgruppen hade 39 procent lindrig och 9 procent svår förkalkning och i den äldsta 56 respektive 19 procent. Vid svår aortastenosis är prognosen dålig, men klaffkirurgi ger goda resultat även hos äldre.

Traditionella kliniska och radiologiska tecken på aortastenosis är inte tillförlitliga hos äldre, och även EKG-fynden är svårtolkade. Därför bör även svag misstanke om aortaklaffstenosis leda till undersökning med ekokardiografi med dopplertechnik.

*Finska Läkaresällskapets handlingar* 1995; 155 (2): 7-22.