

Tore Eliasson, docent, överläkare (tore.eliasson@hjl.gu.se)

Henrik Norrsell, med dr, specialistläkare

Clas Mannheimer, professor, överläkare; gästredaktör för Läkartidningens serie om smärta och smärtbehandling samtliga vid Smärtcentrum, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Nu finns riktlinjer för behandling av refraktär angina pectoris

Terapimetoderna har varierat från beteendeterapi till hjärtransplantation

■ Majoriteten av patienter med angina pectoris på grund av ischemisk hjärtsjukdom kan ges en adekvat behandling med läkemedel, revaskulariserande ingrepp (bypasskirurgi) och perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA). Under de senaste decennierna har läkemedelsbehandlingen avsevärt förbättrats och nya metoder utvecklats för invasiv terapi. Detta har inneburit inte bara en avsevärt förbättrad symtomlindring utan också mer gynnsam prognos för patienter med ischemisk hjärtsjukdom. En konsekvens av minskad mortalitet är dock ökad morbiditet i denna patientgrupp.

En växande patientgrupp

Patienter som har svår invalidiserande angina trots optimal läkemedelsbehandling och som inte är tillgängliga för vidare revaskulariserande ingrepp utgör ett kliniskt problem. Utvecklingen inom läkemedelsbehandling och revaskularisering har fått till följd att denna patientgrupp är relativt stor och växande. Tillståndet har tilldelats flera olika benämningar, såsom »endstage coronary artery disease«, intraktabel angina pectoris och refraktär angina pectoris. Termerna »endstage coronary artery disease« respektive intraktabel angina pectoris är mindre lämpliga, eftersom båda antyder att tillståndet inte är tillgängligt för behandling. Refraktär angina är därför en mer adekvat term, eftersom detta kliniska syndrom visserligen är svårbehandlat men ändå tillgängligt för ett antal möjliga terapeutiska åtgärder. Det bör också påpekas att denna patientgrupp generellt har en låg livskvalitet i form av otillfredsställande symtomlindring, begränsad fysisk aktivitet och ogynnsamma konsekvenser för yrkes- och familjeliv. Mot bakgrund av ovanstående ter det sig angeläget att alla kliniskt verksamma läkare som arbetar med angina pectoris-patienter har en basal kunskap om refraktär angina pectoris, om hur tillståndet utreds och värderas och om de behandlingsmöjligheter som idag finns tillgängliga.

Definition

För definition av angina pectoris hänvisas till dokumentet »Management of stable angina pectoris« [1]. Angina pectoris

SAMMANFATTAT

Refraktär angina pectoris definieras som svår angina pectoris som inte kan kontrolleras genom en kombination av medicinsk behandling, angioplastik och bypasskirurgi.

Epidemiologin för tillståndet är inte känd. Det rör sig troligen om ett mycket stort antal patienter, och patientgruppen tillväxer på grund av förbättrade behandlingsmetoder vid koronarsjukdom.

En rad olika behandlingsalternativ har utvecklats under de senaste decennierna. I artikeln redovisas de metoder som är mest aktuella ur ett europeiskt perspektiv.

Den rekommendation som lagts fram av European Society of Cardiology presenteras.

Serie: Smärta

Tidigare artiklar i serien har publicerats i nr 14, 15, 16 och 17/01.

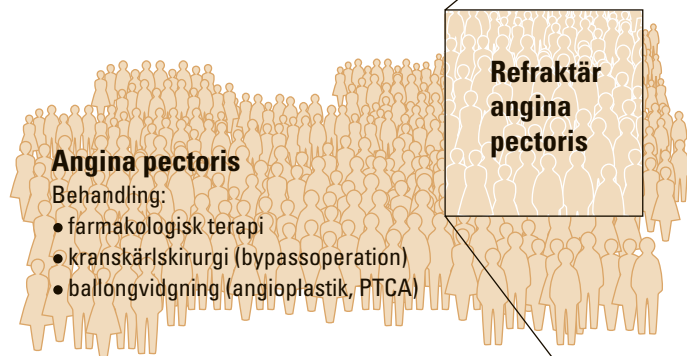
är ett tillstånd som karakteriseras av obehagskänsla/smärta i bröstet förorsakad av reversibel myokardiskemi [1]. Riktlinjer från American College of Cardiology och American Heart Association utgivna 1999 ger anvisningar för handläggning av patienter med kronisk stabil angina [2].

Det är viktigt att betona att angina pectoris är en klinisk diagnos.

Vad gäller refraktär angina pectoris pågår ett arbete inom European Society of Cardiology i en s k Joint Study

Smärta vid kärlkramp i hjärtat

Patienter med svår kärlkrampssmärta, refraktär angina pectoris, är stor och växande. För denna grupp, som av olika skäl inte kan genomgå en bypass-operation eller angioplastik, finns idag olika behandlingsalternativ.

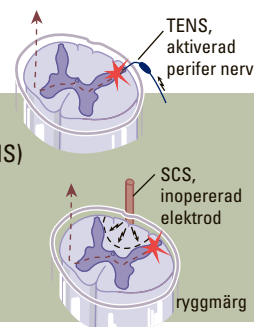


Olika behandlingsalternativ:

Neuromodulation

Aktiverar känselafferenter perifert (TENS) och centralt (SCS).

- TENS, transkutan elektrisk nervstimulering
- SCS, ryggmärgsstimulering



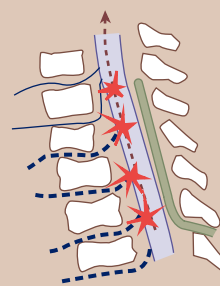
GRAFIK: ANNIKA RÖHL

Torakal epidural anestesi

- TEDA, impulsöverföringen blockeras med bedövningsmedel

Endoskopisk torakal sympatikotomi

- ETS, impulsöverföringen blockeras genom att torakalnerv förstörs (koaguleras)



Laserrevaskularisering

Laser skjuts av från hjärtats utsida eller insida.

- TMLR, transmyokardiell laserrevaskularisering
- PLR, perkutan laserrevaskularisering



Group. Denna grupp har enats om följande definition för refraktär angina pectoris:

Refraktär angina pectoris är ett kroniskt tillstånd karakteriserat av angina förorsakat av koronarinsufficiens på grund av koronarsjukdom. Tillståndet kan inte kontrolleras genom en kombination av medicinsk behandling, angioplastik och bypasskirurgi. Symtomen skall, efter klinisk bedömning, anses vara förorsakade av reversibel myokardischemi.

Epidemiologi

Incidensen och prevalensen av refraktär angina pectoris är inte känd. I en översikt från Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), publicerad 1998, undersöktes patienter som remitterats för koronarangiografi på grund av stabil angina pectoris under åren 1994–1995 [3]. 9,6 procent av de patienter som remitterades accepterades inte för revaskularisering trots allvarliga symtom.

En annan svensk undersökning gjord 1998 innefattade en enkät till toraxkirurgiska centra i Sverige. I denna undersökning uppskattades andelen patienter som remitterats för koronarangiografi, och som inte accepterades för revaskularisering trots symtom, till 5–15 procent [4]. Majoriteten av dessa patienter uppfyller sannolikt kriterier för refraktär angina pectoris, vilket skulle innebära en incidens på ca 2 000 patienter per år i Sverige och 30 000–50 000 patienter per år i Europa.

För närvarande pågår en prospektiv epidemiologisk studie omfattande de sju centra i Västsverige som utför koronarangiografi. Data från denna undersökning kommer att redovisas under år 2001.

Diagnostik och utredning

För att fastställa diagnosen refraktär angina pectoris rekommenderas ett standardiserat diagnostiskt förfarande. För att

fastställa att ytterligare revaskularisering inte är möjligt skall patienten bedömas av kardiologer och toraxkirurger på en toraxkonferens eller motsvarande. Bedömningen skall baseras på en aktuell koronarangiografi. Patientens medikamentella behandling skall noggrant värderas, så att denna verkligen är optimal. Det är mycket viktigt att så långt det är möjligt fastställa att patientens symtom förorsakas av aktuell, reversibel myokardischemi och att exkludera andra orsaker till bröstsmärta, såsom muskuloskeletal smärta, esofagusutlöst smärta, gastrointestinala tillstånd osv.

Diagnosen bör också baseras på en aktuell undersökning avseende myokardischemi, som t ex stressekardiografi eller myokardskintigrafi, för att fastställa att reversibel myokardischemi föreligger. Konventionellt arbetsprov är oftast otillräckligt på grund av att många patienter har EKG-förändringar av kronisk natur som försvårar tolkningen. Om aktuell reversibel ischemi inte kan påvisas rekommenderas restriktivitet med ytterligare terapeutiska åtgärder, även i de fall patienten har en känd koronarsjukdom och bröstsmärtan ter sig anginös till naturen.

Det är dessutom mycket viktigt att utesluta att psykosociala faktorer dominerar symtomatologin. Om så är fallet rekommenderas också restriktivitet med ytterligare terapeutiska åtgärder riktade mot angina och myokardischemi. Behandlingen skall i dessa fall inriktas på psykosocial rehabilitering.

Behandlingsmöjligheter vid refraktär angina pectoris

De senaste två decennierna har ett antal behandlingsmöjligheter utvecklats.

I nuläget föreligger inga riktlinjer för vilken av dessa behandlingsmetoder som skall väljas, inte heller i vilken ordning de skall provas. Situationen är sådan att patienten, beroende på sin geografiska hemort, kan bli föremål för allt från beteendeterapi till hjärtransplantation. Denna situation är

Annons

Annons

inte acceptabel. Det är därför angeläget att få fram internationellt och nationellt accepterade riktlinjer. De viktigaste metoderna i ett europeiskt perspektiv redovisas nedan.

II Neuromodulation: TENS och SCS

Behandling med neuromodulationstekniker vid angina pectoris introducerades i slutet av 1970-talet. Trots att det initialt förelåg relativt stor skepticism har transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), senare även ryggmärgsstimulering, »spinal cord stimulation» (SCS), accepterats som terapeutiska möjligheter vid refraktär angina där konventionella behandlingsmöjligheter är uttömda [5].

TENS-metoden

TENS är en neuromodulationsteknik som liknar nålakupunktur. I stället för nålar används gummielektroder som appliceras över det smärtande området på bröstkorgen och ansluts till en bärbar pulsgenerator. Patienten kan själv på ett enkelt sätt använda apparaten i hemmet efter instruktioner. När en anginaattack uppträder eller förväntas sätter patienten på stimuleringen under 1–3 minuter. Det är viktigt att elektroderna placeras så att de parestesier som uppträder vid stimulering täcker smärtutbredningen för anginan, eftersom detta är det enda sättet att försäkra sig om att adekvata spinala segment aktiveras (dvs de segment som försörjer hjärtat). TENS har befunnits vara en säker metod; den antianginösa effekten har i flera studier visats vara sekundär till en minskning av myokardischemi [6–10].

Många patienter utvecklar dock hudirritation, vilket försvårar eller omöjliggör fortsatt behandling med kutana elektroder. Detta är ett problem vid långtidsbehandling. Av bl a denna anledning är SCS en bättre behandlingsmetod. SCS är sannolikt också mer effektiv än TENS.

TENS används för närvarande primärt som testmetod inför planerad implantation av SCS. Om patienten efter ischেমiprovokation får bröstsmärta som försvinner efter 30–60 sekunders högentensitetsstimulering med TENS talar detta starkt för att smärtan är av ischemiskt ursprung. Vid andra smärttillstånd är effekten inte lika omedelbar och i allmänhet inte heller lika fullständig.

TENS har också med lovande resultat använts för behandling av instabil angina hos patienter där sedvanlig terapi inte ger tillräcklig symtomlindring [11].

SCS-metoden

Implantationen sker i lokalbedövning, vilket gör att patienten och operatören kan kommunicera under peroperativ teststimulering. En 4-polig elektrod placeras epiduralt och i ett sådant läge att patienten upplever parestesier i området där den anginösa smärtan uppträder. Vanligtvis placeras elektrodspetsen vid nivå T1–T2. Pulsgeneratoren placeras i en subkutan ficka nedan vänster arcus och sammankopplas med elektroden via en kabel som tunneleras subkutant. Ett SCS-system är således helt slutet. Systemet liknar en pacemaker, med den skillnaden att elektroden är placerad epiduralt. Pulsgeneratoren programmeras sedan med hjälp av en extern programmerare och kontrolleras av patienten med hjälp av en liten fjärrkontroll.

Patienten kan sätta av och på stimulatorn och variera styrkan i stimuleringen. Patienten rekommenderas att stimulera profylaktiskt på en medelhög intensitet under 1–2 timmar tre till fyra gånger dagligen och med hög intensitet under 30–120 sekunder när anginös attack uppträder eller förväntas.

Resultat

• **Säkerhet.** Ett relativt stort antal studier avseende korttidseffekterna av TENS och SCS på myokardischemi och angina-

smärtor har publicerats sedan 1982. I dessa studier återfinns ett högradigt reproducerbart mönster: oberoende av vilken metod som används för att provocera ischemi – t ex arbetsprov, rullande matta, farmakologisk belastning eller förmakspacing – påverkas inte relationen mellan anginös smärta och myokardischemi av stimuleringsbehandling [6–9, 12–17].

Man har således observerat att myokardischemi under pågående behandling ger upphov till anginös smärta. Behandlingen berövar således inte patienten varningssignalen smärta. Dessutom maskerar inte behandling med SCS symtom vid hjärtinfarkt [18]. Studier med långtids-EKG-registrering under normal livsföring har visat frånvaro av arytmier och en minskning av den totala ischemiska bördan i vardagslivet [17–19].

• **Verkningsmekanismer.** Den antiischemiska effekten beror sannolikt på en minskning av myokardiets syrekonsumtion på en jämförbar nivå av kardiell belastning [7–20]. I en del studier har man också observerat förändring av flödesstrukturen i myokardiet, så att blod redistribueras från icke-ischemiska till ischemiska områden [21–23]. Dessutom finns det hållpunkter för att den antiischemiska effekten delvis är beroende av en minskning av sympatikustonus [24, 25]. I djurstudier har betaendorfin visats reducera syrgaskonsumtionen i myokardiet [26]. En ökning av nivåerna av intrakardiellt betaendorfin har visats under pågående behandling med SCS [27].

Sammanfattningsvis har neuromodulationsteknikerna en antianginös effekt som är sekundär till minskad myokardischemi. Detta beror troligen på en parallellförskjutning av den ischemiska tröskeln till en högre nivå av hjärtarbete, dvs en ökning av hjärtarbetets effektivitet. De bakomliggande mekanismerna är komplexa och innefattar en minskning av syrgaskonsumtion, påverkan på flödesdistribution i myokardiet samt neurohumorala mekanismer.

• **Kliniska effektivitetsstudier.** I ett antal kliniska långtidsstudier har TENS och SCS visats ge upphov till varaktigt symtomlindring med en förbättrad anginaklass (klassificering enligt Canadian Cardiovascular Society), förbättrad fysisk och social aktivitet samt minskad konsumtion av kortverkande nitroglycerin [7, 15, 19, 28, 29]. Instabil angina och hjärtinfarkt under pågående stimuleringsbehandling har visats ge upphov till typiska symtom [18]. I en retrospektiv registerstudie, omfattande mer än 500 patienter, med en uppföljningstid på upp till tolv år påvisades inga negativa effekter på mortalitet och morbiditet [30].

Under 1990-talet genomfördes en randomiserad studie, den s k ESBY-studien, där SCS jämfördes med koronar bypassoperation [31]. 104 patienter med koronarsjukdom och svår angina pectoris med ökad kirurgisk komplikationsrisk men utan prognostisk vinst av revaskularisering inkluderades (53 SCS, 51 bypasskirurgi; medelålder 68 år, standarddeviation nio år). Båda grupperna fick en högradigt signifikant reduktion såväl av anginaattacker som av konsumtion av kortverkande nitroglycerin. Förbättringen var likvärdig mellan grupperna. Patienterna i bypasskirurgigruppen visade tecken till förbättrad myokardperfusion under arbetsprov, vilket inte kunde påvisas i SCS-gruppen. Patienterna i SCS-gruppen hade dock inte aktiv stimulering. Åtta patienter dog under uppföljningsperioden på sex månader, sju av dessa dödsfall inträffade i gruppen som genomgått bypasskirurgi. Baserat på »intention to treat»-analys var mortalitet och cerebrovasculär morbiditet lägre i SCS-gruppen.

Studien ger vid handen att bypasskirurgi och SCS ger likvärdig symtomlindring i denna patientgrupp. Vid en långtids-

uppföljning efter i genomsnitt fyra år kvarstod den goda symptomlindringen i båda patientgrupperna, utan skillnad mellan grupperna. Mortaliteten efter tre och fem år är likvärdig mellan grupperna [32].

I nuläget har närmare 2 000 patienter i världen implanterats med SCS på indikationen angina. Ca 600 av dessa ingrepp har gjorts i Sverige. Antalet patienter som fått behandling med TENS för refraktär angina är inte känt men har uppskattats till omkring 4 000.

Komplikationer efter SCS förekommer i ca 1–5 procent av fallen. Dessa har utgjorts av en ytlig infektion kring pulsgeneratorn och komplikationer i form av elektroddislodskning och elektrodavbrott. Inga allvarliga komplikationer, såsom epidural abscess eller blödning, har uppträtt i Sverige vid implantation på indikationen angina.

Klinisk långtidsuppföljning har visat att ca 80 procent av patienterna har en långvarig symptomlindring med färre anginaattacker, minskad konsumtion av kortverkande nitroglycerin, ökad fysisk aktivitet samt förbättrad livskvalitet. Detta goda kliniska resultat är beroende av adekvat patientselektion, noggrann uppföljning plus det faktum att patienterna har behandlats vid enheter där erfarenhet av både patientgruppen och behandlingsmetoden byggts upp.

Konklusion

Neuromodulationsteknikerna TENS och SCS är säkra och effektiva metoder för att behandla refraktär angina. Den vetenskapliga dokumentationen är relativt riklig jämfört med andra behandlingsmetoder som används i denna patientgrupp.

II Torakal epidural anestesi

Epidural anestesi, en välkänd och väletablerad metod för regional bedövning, används som rutinmetod i kliniskt bruk på många indikationer. Torakal epidural anestesi (TEDA) introducerades för behandling av instabil angina av Blomberg och medarbetare i mitten av 1980-talet [33].

Metod

En epiduralkateter införs på en nivå som motsvarar de kardiella segmenten, dvs C7–T5. Bupivakain infunderas i lämplig dos antingen kontinuerligt med en infusionspump eller via intermittent injektion. På detta sätt åstadkoms blockad av spinalrötter och sympatiska gränssträngen på dessa nivåer.

Resultat

Det finns en relativt riklig dokumentation avseende TEDA vid behandling av instabil angina och akut myokardiskemi. I djurstudier har TEDA visats ge en minskning av de ischemiska komplikationerna efter ligatur av koronarkärl [34]. I studier på människa har TEDA visats dels ha gynnsamma effekter på central hemodynamik, dels ge upphov till god symptomlindring och minskning av myokardiskemi vid instabil angina. TEDA har också visats ha en gynnsam effekt på experimentellt provocerad myokardiskemi [35]. I en studie av Gramling-Babb och medarbetare användes TEDA för långtidsbehandling av tio patienter med svår koronarsjukdom och stabil angina under ett år. Man erhöll god symptomlindring, men det förelåg relativt många komplikationer i form av infektioner, epiduralfibros och paravertebral muskelspasm [36].

TEDA har således använts under mer än ett decennium för behandling av patienter med svår eller instabil angina. Flera hundra patienter har behandlats globalt. Resultaten vid instabil angina är utmärkta, och TEDA är en accepterad metod vid

detta tillstånd. Utfallet är mindre väldokumenterat vid kronisk stabil angina pectoris; metoden förefaller också mindre attraktiv för långtidsbruk, i huvudsak beroende på risk för komplikationer (i första hand infektion) samt praktiska nackdelar.

II Endoskopisk torakal sympatikotomi

Hjärtats sympatiska innervation har sitt ursprung i de lägre cervikala och övre torakala segmenten av den sympatiska gränssträngen. Smärtimpulser från hjärtat leds i C-fibrer i samma nerver som de afferenta sympatiska nerverna. Det teoretiska underlaget för sympatikotomi för behandling av angina pectoris är att åstadkomma en permanent sympatikusblokad och en analgetisk effekt genom att avbryta transmissionen av smärtimpulser.

Metod

Öppen kirurgisk sympatektomi av delar av den sympatiska gränssträngen för behandling av angina introducerades på 1890-talet [37]. Under perioden 1920–1950 publicerades flera kliniska rapporter [38, 39]. Incidensen av allvarliga komplikationer, förutom mortalitet, var ungefär 10 procent. Man kunde dock åstadkomma symptomlindring hos 70–80 procent av patienterna.

Öppen sympatektomi övergavs för denna indikation när nya kirurgiska metoder för behandling av angina pectoris introducerades, i huvudsak bypasskirurgi.

Endoskopisk transtorakal sympatikotomi (ETS) är känd sedan 1960-talet men användes då föga. Metoden återinfördes och utvecklades av Göran Claes i mitten av 1980-talet [40]. Till en början användes ETS endast för behandling av palmar hyperhidros. I slutet av 1980-talet började Claes, Wetervik och medarbetare att använda hög transtorakal endoskopisk sympatikotomi för att behandla refraktär angina.

Ingreppet sker i intubationsnarkos. Man går in i pleurakaviteten i medioklavikularlinjen med patienten halvsittande. Därefter insuffleras koldioxid så att lungan kollapsar. Sympatiska ganglia koaguleras med hjälp av ett elektroresektoskop. Vanligen delas två till fem torakala ganglier på nivåerna T1–T5. Ingreppet sker vanligen på vänster sida. Om effekten är otillräcklig kan operationen göras bilateralt. Observera att ingreppet inte får ske endast på höger sida, eftersom detta medför en ökad risk för ventrikulära arytmier.

Resultat

Den vetenskapliga dokumentationen för ETS vid angina är relativt begränsad. I två studier (24 respektive 43 patienter) påvisades minskat antal anginösa attacker, ökad arbetskapacitet och minskad grad av ST-sänkning vid maximalt arbete [41, 42]. I en studie på 57 patienter med långtids-EKG-registrering (Holter) med efterföljande hjärtfrekvensanalys erhöles en förändring i hjärtfrekvensvariabilitetsmönstret som ansågs vara gynnsam [43].

Till dags dato har ca 120 patienter behandlats med ETS. Man har rapporterat minskad angina och minskad konsumtion av kortverkande nitropreparat. Komplikationerna utgörs av peri- och postoperativ död, myokardinfarkt, autonoma och sensoriska störningar.

ETS får fortfarande betraktas som en experimentell behandling med en ogynnsam profil avseende mortalitet, morbiditet och komplikationer. Den vetenskapliga grunden är fortfarande begränsad. ETS är därför inte lämplig som förstahandsalternativ för behandling av refraktär angina. Metoden har en stor fördel, nämligen att den är oberoende av patientens compliance. Dessutom har metoden, i motsats till neuromodulation, gynnsamma effekter på bröstsmärta av annan orsak. Den kan därför användas för behandling av patienter



Annons

Annons

där complianceproblem förväntas efter noggrann riskvärdering.

II Laserrevaskularisering

Den ursprungliga idén bakom laserrevaskularisering var att åstadkomma en myokardperfusion liknande den hos reptiler, vilka perfunderar myokardiet direkt från syrerikt blod i vänster kammare via sk sinusoider. Metoden innebär att man »borrar« hål i vänsterkammarens vägg med hjälp av en laserstråle [44].

Transmyokardiell laserrevaskularisering

Vid transmyokardiell laserrevaskularisering (TMLR) öppnas den vänstra pleurakaviteten genom en främre anterolateral torakotomi, vanligen genom det femte interkostalrummet. Efter det att perikardiet har öppnats utförs ingreppet på slående hjärta, således utan hjärt-lungmaskin. En laser riktas mot epikardiet i det område där reversibel ischemi föreligger (samtidigt som man försöker undvika epikardiella kärl). Lasern åstadkommer ett penetrerande hål från epikardiet till endokardiet. Kanalerna är ca 1 mm i diameter och distribueras en per cm² i det aktuella området. Den epikardiella blödningen stillas genom tryck.

Peri- och postoperativa komplikationer utgörs av myokardinfarkt, ventrikulära arytmier, förmaksflimmer, mitralisinsufficiens på grund av skada på chordae tendineae, blödning och andra komplikationer såsom sårinfektion och pneumoni [45].

Transmyokardiell laserrevaskularisering används i selekterade patientgrupper med svår stabil angina, god eller endast lätt nedsatt vänsterkammarfunktion och inoperabel koronarsjukdom som inte kan behandlas adekvat med medikamentell terapi. Patienter med signifikant nedsatt ejektionsfraktion är inte lämpade för laserbehandling. Ingen effekt har påvisats på akut myokardischemi. Behandlingen reducerar symtomet angina hos vissa patienter, med snabbt insättande symtomlindring, som dock tyvärr ofta klingar av med tiden. Dyspné förbättras inte, inte heller ejektionsfraktion eller myokardperfusion.

Mortaliteten varierar mellan 5 och 20 procent, den perioperativa morbiditeten mellan 32 och 68 procent i olika studier. Trots att det i djurstudier har visats att kanalerna förblir öppna har man vid undersökningar på människa inte kunnat observera detta, dvs kanalerna klottrar igen.

En annan möjlig mekanism för förbättrad perfusion är att den laserinducerade myokardskadan stimulerar angiogenes och kollateralbildning. Verkningsmekanismen är fortfarande oklar.

Jämförelse mellan TMLR och medicinsk terapi

Sex randomiserade kontrollerade studier har jämfört transmyokardiell laserrevaskularisering med medicinsk terapi hos patienter med svår angina som inte är lämpliga för fortsatt konventionell revaskularisering [46-52]. I samtliga dessa sex studier observerades en förbättring avseende frekvens och svårighetsgrad av angina. Myokardperfusionen mättes i fem av dessa sex studier. I fyra av dessa fem undersökningar förbättrades inte perfusionen, i den femte var graden av symtomlindring inte proportionell mot förbättringen i perfusionen [47-52]. Trots att det har föreslagits att kärlnybildning på grund av angiogenes kan förbättra perfusionen efter laserrevaskularisering föreligger inga bevis för att ingreppet påverkar global eller regional vänsterkammarfunktion, vilket oftast är resultatet vid kliniskt signifikant förbättrad myokardperfusion.

Sammantaget förefaller det som om symtomlindringen efter transmyokardiell laserrevaskularisering i huvudsak beror

på placebomekanismen, men denervation och angiogenes kan också ha betydelse.

Perkutan laserrevaskularisering

En mindre traumatisk metod, perkutan laserrevaskularisering (PLR), för att revaskularisera myokardiet med hjälp av laser har utvecklats på senare år. Ett kateterburet laserfiberoptiskt system introduceras via femoralartären genom aorta in i vänster kammare. Lasern bränner icke-penetrerande hål från endokardsidan. Metodstudier från Tyskland på 30 patienter har visat att metoden är relativt lätt att använda; man hade endast en allvarlig komplikation i form av perikardtamponad [53]. Symtomlindringen uppskattades till minst två angina-klasser.

I andra studier har man funnit att resultatet efter PLR liknar det efter TMLR, med förbättring av anginaklass och arbetskapacitet parallellt med minimala eller inga förändringar vid skintigrafiska studier av perfusionen [54, 55]. I en serie på 27 patienter fanns ingen mortalitet, och efter sex månaders uppföljning observerades en signifikant reduktion avseende anginösa symptom och funktionsklass, även en förbättring av arbetskapaciteten [56]. I PACIFIC-studien randomiserades 221 patienter med refraktär angina till PLR eller medicinsk behandling [57]. Efter tolv månader hade laserbehandlade patienter en 30-procentig förbättring avseende arbetskapacitet och en signifikant förbättring av CCS-funktionsklass (enligt Canadian Cardiovascular Society).

Mortaliteten vid PLR-behandling har skattats till 1 procent. Från tillgängliga data förefaller det som om det kliniska resultatet av perkutan laserrevaskularisering är ungefär likvärdigt med det vid transmyokardiell laserrevaskularisering, dvs en minskad grad av angina utan övertygande hållpunkter för förbättrad myokardperfusion. Flera studier där resultatet kan förväntas inom det närmaste året pågår.

II Sammanfattning och rekommendationer

Refraktär angina pectoris utgör ett kliniskt problem som först under senare år har uppmärksamats. Patientgruppen är stor och växande. Tillståndet har tidigare inte definierats på ett standardiserat sätt och behandlingsmetoderna varierar, framför allt beroende på geografisk lokalisering. Jämförande studier saknas. Det ter sig därför angeläget att ta fram riktlinjer för diagnostik, utredning och behandling av denna patientgrupp.

Baserat på tillgänglig dokumentation rekommenderar vi att de behandlingsalternativ som redovisats i denna artikel rangordnas enligt följande:

- *Alternativ 1:* Våldokumenterade metoder som används vid flera olika centra med experimentellt och kliniskt visad effekt på symptom och ischemi samt gynnsam biverkningsprofil: transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), ryggmärgsstimulering/»spinal cord stimulation« (SCS).
- *Alternativ 2:* Teoretiskt lovande metoder, men som behöver utvärderas vidare: perkutan laserrevaskularisering (PLR), torakal epidural anestesi (TEDA).
- *Alternativ 3:* Mindre våldokumenterade metoder, eller metoder där dokumentationen visar ogynnsam biverkningsprofil: endoskopisk torakal sympatikotomi (ETS), transkardiell laserrevaskularisering (TMLR).

Det är angeläget att bedriva ytterligare forskning inom detta fält. Som exempel kan nämnas epidemiologiska studier avseende incidens och prevalens av refraktär angina, liksom jämförande studier av de olika behandlingsmetoderna. Alltfe-

tersom nya data framkommer kan rekommendationerna enligt ovan komma att ändras.

Alla läkare som behandlar patienter med angina skall känna till syndromet refraktär angina pectoris och kunna ställa en preliminär diagnos. Diagnosen skall därefter fastställas av kardiolog och toraxkirurg, på basis av en aktuell koronarangiografi. Utredning och val av behandlingsmetoder bör ske vid specialiserade centra, där erfarenhet systematiskt kan insamlas och adekvat forskning bedrivs.

Referenser

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
2. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999;99:2829-48.
3. Brorsson B, Persson H, Landelius P, Werkö L. Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik; 1998. Report No. 140.
5. Mulcahy D, Knight C, Stables R. Lasers, burns, cuts, tingles and pumps: a consideration of alternative treatments for intractable angina [editorial]. *Br Heart J* 1994;71:406-7.
7. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985;71:308-16.
15. Hautvast R, DeJongste M, Blanksma P, et al. Spinal cord stimulation causes redistribution in myocardial perfusion during diprindole stress testing in patients with refractory angina pectoris as assessed by 13 NH₃-positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1996; 77: 462-7.
20. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Berg H, Augustinsson LE, Emanuelsson H, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993;307:477-80.
30. TenVaarwerk I, Jessurun G, DeJongste M, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. *Heart* 1999;82:82-8.
31. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998;97:1157-63.
33. Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, Herlitz J, Ponten J, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1989;10:437-44.
36. Gramling-Babb P, Miller M, Reeves S, Roy R, Zile M. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience. *Am Heart J* 1997;133(6):648-55.
42. Wetterwik C, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Lomsky M, Rådborg G, et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy for severe angina. *Lancet* 1995;345:97-8.
43. Tygesen H, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Lomsky M, Lurje L, et al. Effect of endoscopic transthoracic sympathectomy on heart rate variability in severe angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79(11): 1447-52.
47. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999;341:1029-36.
48. Burkhardt D, Schmidt S, Schulman S, et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;354:885-90.
49. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021-8.
50. Jones J. Holmium YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1596-602.
52. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:519-24.
56. Shawl F, Domanski M, Saul U, et al. Procedural results and early clinical outcome of percutaneous transluminal myocardial revascularization. *Am J Cardiol* 1999;83:498.
57. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential class improvement from intramyocardial channels. *Lancet* 2000;356(9243):1705-10.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://lartarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Refractory angina pectoris – treatment guidelines

Tore Eliasson, Henrik Norrsell, Clas Mannheimer

Läkartidningen 2001;98:5170-7

Refractory angina pectoris is defined as severe angina despite optimal medical and surgical/invasive treatment (CABG, PTCA). The epidemiology of this condition is unknown. The estimated yearly incidence is 2,000 patients in Sweden and 30,000–50,000 patients in Europe. The patient group is growing as a result of improved therapy. A number of additional treatment modalities have been developed during the last decades. The article summarises the scientific and clinical basis of these treatments and gives recommendations concerning their use.

Correspondence: Tore Eliasson, Smärtcentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, SE-416 85 Göteborg (tore.eliasson@hjl.gu.se)