

# Kan man redusere reperfusjonsskade hos pasienter med ST- elevasjon hjerteinfarkt?

Laavaniya Ganeshathan



Prosjektoppgave ved Det Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2013

## **Innholdsfortegnelse**

Abstract .....	3
Forkortelser .....	4
Metode og søk .....	5
Innledning.....	6
Arteriosklerose .....	7
PCI.....	7
Reperfusjonsskade.....	9
Komplikasjoner ved reperfusjon .....	10
Cellulære mekanismer ved iskemi og reperfusjonsskade .....	10
Farmakologisk intervensjon .....	13
Kondisjonering av myokard .....	14
Iskemisk prekondisjonering .....	14
Iskemisk postkondisjonering.....	14
Remote- prekondisjonering .....	16
Oppsummering .....	16
Reference List .....	18

## **Abstract**

The treatment and follow-up strategies of acute ST- elevation myocardial infarction (STEMI) have improved in the last decades, but incidence of both death and disability after myocardial infarction is still high. Rapid re-establishment of blood flow to the infarct related artery (IRA) is recommended treatment of choices. Paradoxically, the reperfusion of the blood to the ischemic myocardium may result in extensive myocardial cell death at the time of reperfusion called ischemia-reperfusion (I/R) injury. Pathophysiological mechanisms of the (I/R) injury are not fully understood but oxidative stress, intracellular calcium overload, intracellular acidosis, inflammation and metabolic disturbances seems to contribute to the I/R injury.

Animal studies have shown that various interventions directed at mediators of I/R injury may reduce size of the total infarction. Application of the same principles in clinical studies on patients with acute myocardial infarction, however have generally been neutral. Conditioning the heart by short repetitive cycles of reperfusion and reocclusion of IRA has shown beneficial on infarct size both in animal models and small pilot studies. Postconditioning the heart of the STEMI patients at the time of reperfusion has shown controversial results, regarding infarct size and left ventricular remodelling, indicates that there may be several factors influencing the reperfusion injury mechanism.

Targeting novel intracellular signalling mechanisms of I/R injury in STEMI by pharmacological or ischemic postconditioning has shown some promising results, which have to be confirmed. Further evaluation of the effect of postconditioning in larger groups of STEMI patients is needed. If a reduction of final infarct size can be unequivocally shown by this procedure, larger studies with clinical endpoints may be warranted.

## Forkortelser

ATP	Adenosin triphosphate
ANT	Adenin Nukleotid Translokase
Ca <sup>2+</sup>	Kalsiumion
CK-MB	Creatinine Kinase MB
Cyp-D	Cyclophillin D
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
H <sup>+</sup>	Hydrogenion
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
MPTP	Mitochondrial Permeability Transition Pore
Na <sup>+</sup>	Natriumion
NO	Nitrogenoksid
NYHA	New York Heart Association functional classification
PI-3K	Phosphoinositide 3- Kinase
ROS	Reaktive oksygenderivater
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SR	Sarkoplasmatisk Retikulum
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction

## **Metode og søk**

Dette er et litteraturstudie hvor målet har vært å fordype seg i relevant forskning innen temaet. Lesting etter artikler startet med søk i McMaster PLUS hvor artikler automatisk ble sortert etter hvor sterk evidens som ligger til grunn. Artikler ble også hentet frem med selvstendige søk i PubMed, Medline, UpToDate, Folkehelseinstituttet og Tidsskriftet for den norske legeforening. Søkord som har blitt benyttet alene eller i kombinasjon er:

- Postconditioning
- Preconditioning
- Ischemic reperfusion injury
- Mechanisms
- Myocardial infarction
- Akutt hjerteinfarkt +/- epidemiologi

Aktuelle reviews, retningslinjer og metaanalyser ble sortert ut i første omgang. Derfra ble det hentet frem aktuelle enkeltstudier av typen randomiserte kontrollerte studier. Veileder har bidratt med forslag til relevante studier. Materiale er også hentet fra bøker og pålitelige internettkilder, men i svært liten grad.

## Innledning

Behandling av pasienter med ST- elevasjon hjerteinfarkt har blitt bedre i løpet av de siste årene. Tross god behandling og bedre rutiner for oppfølging, er iskemisk hjertesykdom den vanligste dødsårsak i global sammenheng (1). På verdensbasis døde ca. 15 millioner av kardiovaskulær sykdom i 2010, og forekomsten er ventet å stige i årene fremover (2). Tall fra folkehelseinstituttet desember 2012 viser at det er ca. 15 000 nye tilfeller med akutt hjerteinfarkt hvert år i Norge, hvorav halvparten av de rammede er under 74 år (3). I Norge nådde dødeligheten som følge av hjerteinfarkt topp i 1987, men har siden den gang falt i insidens i alle aldersgrupper hos begge kjønn (4). Bedre forebygging samt nye behandlings- og oppfølgings strategier har bidratt til dette (4).

Primær perkutan koronar intervensjon (PPCI) er foretrukket behandlingsalternativ for pasienter med akutt ST- elevasjon hjerteinfarkt dersom dette kan utføres innen en bestemt tidsramme (5). Trombolyse er et annet alternativ dersom pasienten ikke kan transporteres til nærmeste PCI senter innen tidsrammen (5). Skadevirkning på myokard ved iskemi varer fra symptomdebut til reetablering av blodtilførsel. Rask behandling er derfor viktig for å begrense skadeomfanget på myokard. Paradoksalt vil gjenopprettelsen av blodperfusjon til iskemiske områder i myokard utløse kaskadereaksjoner som forårsaker ytterligere skade på myokardceller. Dette fenomenet kalles iskemisk reperfusjonsskade (I/R- injury) (6).

Infarktets størrelse er forbundet med mortalitet og komplikasjoner i postinfarkt fasen. Store infarktskader er assosiert med dårlig pumpefunksjon og hjertesvikt, samt arrdannelse som øker faren for arytmier. Samlet har dette stor betydning for pasienten og pårørende når det gjelder livskvalitet, men er også viktig i et samfunnsøkonomisk perspektiv.

I denne oppgaven ønsker jeg å gi et innblikk i patofysiologien bak utvikling av arteriosklerose, klinisk manifestasjon samt behandling. Hovedfokuset vil være på reperfusjonsskade som oppstår ved akutt behandling av ST- elevasjon hjerteinfarkt. Her vil jeg beskrive mekanismer som ligger til grunn for fenomenet, samt forskningsarbeid og resultater som sikter på å redusere reperfusjonsskade med hovedvekt på kondisjonering av myokard.

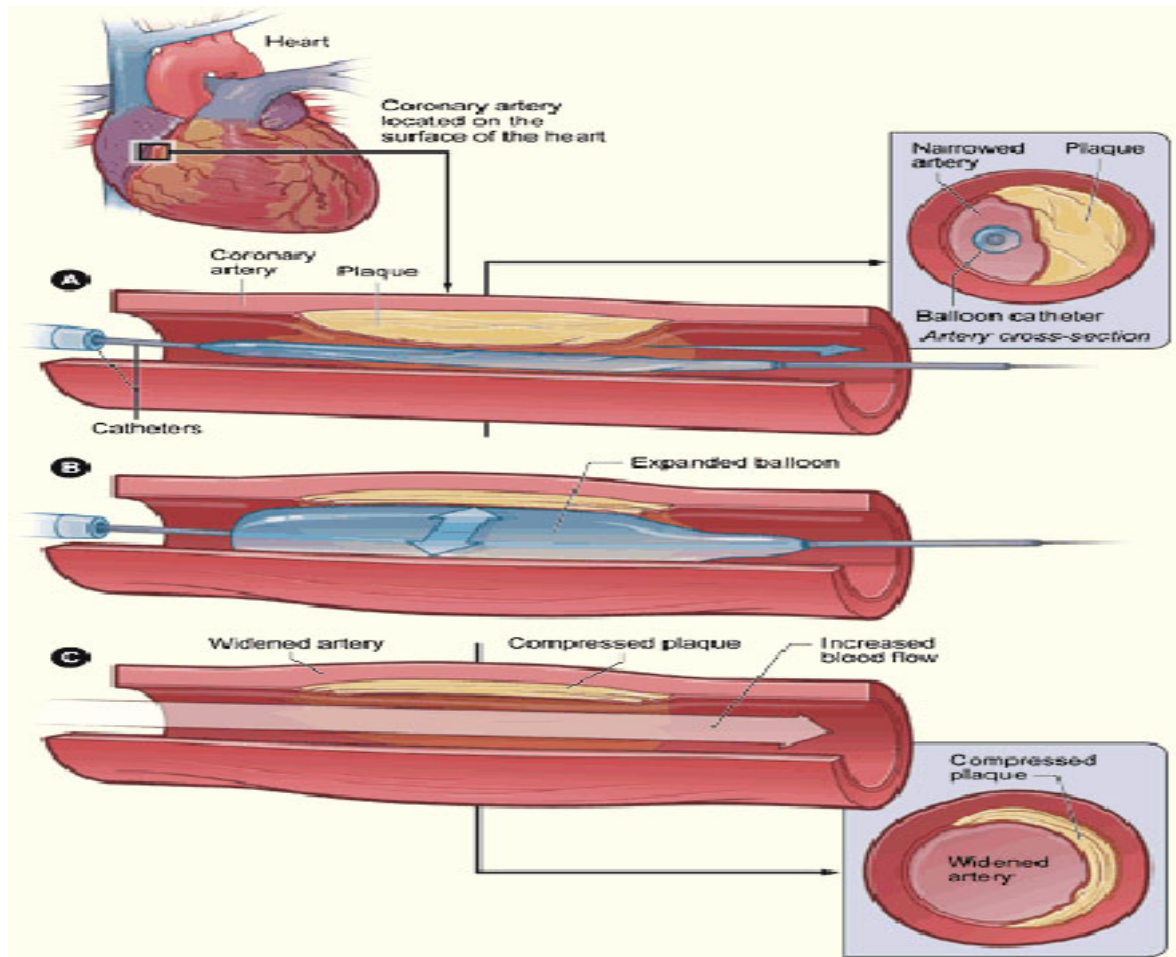
## **Arteriosklerose**

Patofysiologiske endringer som ligger til grunn for arteriosklerose starter i tidlig alder. Risikofaktorer som høyt kolesterol, mannlig kjønn, røyking, overvekt, diabetes og hypertensjon bidrar til rask utvikling av plakk i arterier (7). Røyking og hypertensjon skader tunica intima i koronarkarene, og dersom det samtidig er forhøyet LDL- kolesterol i blodet vil kolesterolet over tid avleires mellom tunica intima og tunica media (8). Avleiring av lipidene trigger en inflammasjons reaksjon. Aktiveringen av immunsystemet fører til opphopning av makrofager i det affiserte koronarkaret som spiser seg mette på kolesterol og omdannes til "foam- cells". De blir liggende i karveggen, og akkumulasjonen vil etter hvert bli synlig på innsiden av karene som "fatty streaks"(9). Etterhvert som plakket vokser vil det føre til forsnevring av koronarkaret. Forsnevringen skaper turbulens i blodet som strømmer over plakket, noe som kan føre til ruptur av tunica intima. Ved ruptur av plakket okkluderes koronarkaret med død av kardiomyocytter som følge (8). Pasienter med akutt ST – elevasjon hjerteinfarkt (STEMI) utvikler symptomer som retrosternale, klemmende smerter ofte med utstråling til venstre arm, hals og underkjeve. Andre symptomer kan være tungpusthet, svimmelhet, kvalme, angst, uro og kaldsvetting (7). Diagnosen kan stilles prehospitalt ved EKG forandringer med ST- elevasjon eller nyoppstått venstre grenblokk. I følge retningslinjer skal reperfusjonsterapi iverksettes hos alle pasienter med ST- elevasjon eller nyoppstått venstre grenblokk med symptomvarighet under 12 timer (5). PPCI er fortrunket behandlingsalternativ dersom pasienten kan transporteres til nærmeste PCI senter < 90 min, ved antatt lengre transporttid er trombolytisk behandling et alternativ (5).

## **PCI**

Ved sykdom hvor koronarkar enten er fullstendig eller delvis okkludert, er PCI en metode som er dokumentert å ha god effekt for revaskularisering (10). Andreas Gruetzig videreutviklet bruken av ballongdilatasjon i perifere arterier til dilatasjon av stenoser i koronararterier, og presenterte i 1977 et studie med vellykket stenting av 32 pasienter (11). Dette var starten på en metode som viste seg å være effektiv, samt assosiert med færre komplikasjoner sammenliknet med tidligere behandling av akutt koronarsykdom (12). Med stadig ny teknologi, erfaring og nye strategier for medikament behandling har man ytterligere redusert forekomst av komplikasjoner i de senere år (13,14). Før PCI behandlingen iverksettes, bekreftes diagnosen ved å fremstille det okkluderte koronarkaret med kontrastinjeksjon via kateter til koronarkarsystemet. Deretter plasserer man en ballong i det stenotiske området ved hjelp av kateteret. Idet den sammenklaffede ballongen blåses opp

presses plakket i koronararterien mot karveggen og blodstrømmen gjenopprettes. Stenten tredd utenpå ballongen blir sittende fast i karveggen når ballongen deflateres (figur 1). Prosedyren utføres ved en angiolab, og pasienten legges inn ved intensiv avdeling for videre observasjon samt behandling.



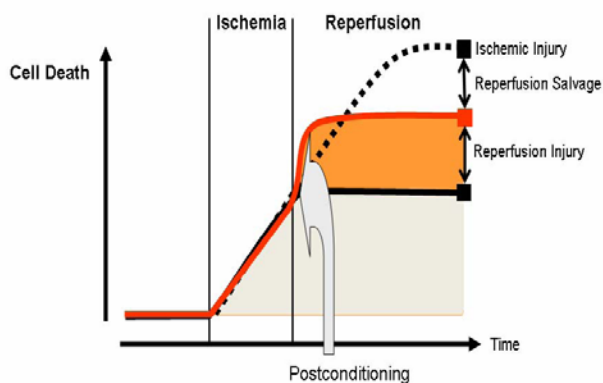
*figur 1*



## Reperfusjonsskade

Selv om reperfusjon av iskemisk myokardvev er nødvendig for å berge flest mulig av myokardcellene fra iskemisk skade, utløser som nevnt reperfusjonen kaskadereaksjoner som skader kardiomyocytene (15). Man anslår at ca. 50 % av myokardskaden oppstår ved I/R injury (figur 2). Skade mekanismene er ikke fullstendig kartlagt, men faktorer som oksidativt stress, frie oksygen radikaler, intracellulær økning av kalsium, intracellulær acidose, inflammasjon, og metabolske forstyrrelser antas å bidra til patofysiologien (6). Det finnes ingen effektiv behandling mot reperfusjonsskade hos STEMI pasienter per i dag.

Figure 1A



figur 2

## **Komplikasjoner ved reperfusjon**

**Reperfusjons arytmi:** Heares og medarbeidere rapporterte på 1980 -tallet om ventrikulære arytmier hos forsøksdyr induisert ved reperfusjon (16). Idioventrikulær rytme, ventrikkel takykardier og ventrikkelflimmer er mest vanlige rytmeforstyrrelsene som oppstår ved reperfusjon hos STEMI pasienter, og er relativt lett å håndtere i akutt fasen (16).

**Myokardial stunning:** Dysfunksjonell kontraktilitet i reperfusjonert iskemisk myokardium kalles myokardial stunning. Dette er en reversibel tilstand som oppstår på grunn av oksidativt stress, og intracellulær kalsium overload (17).

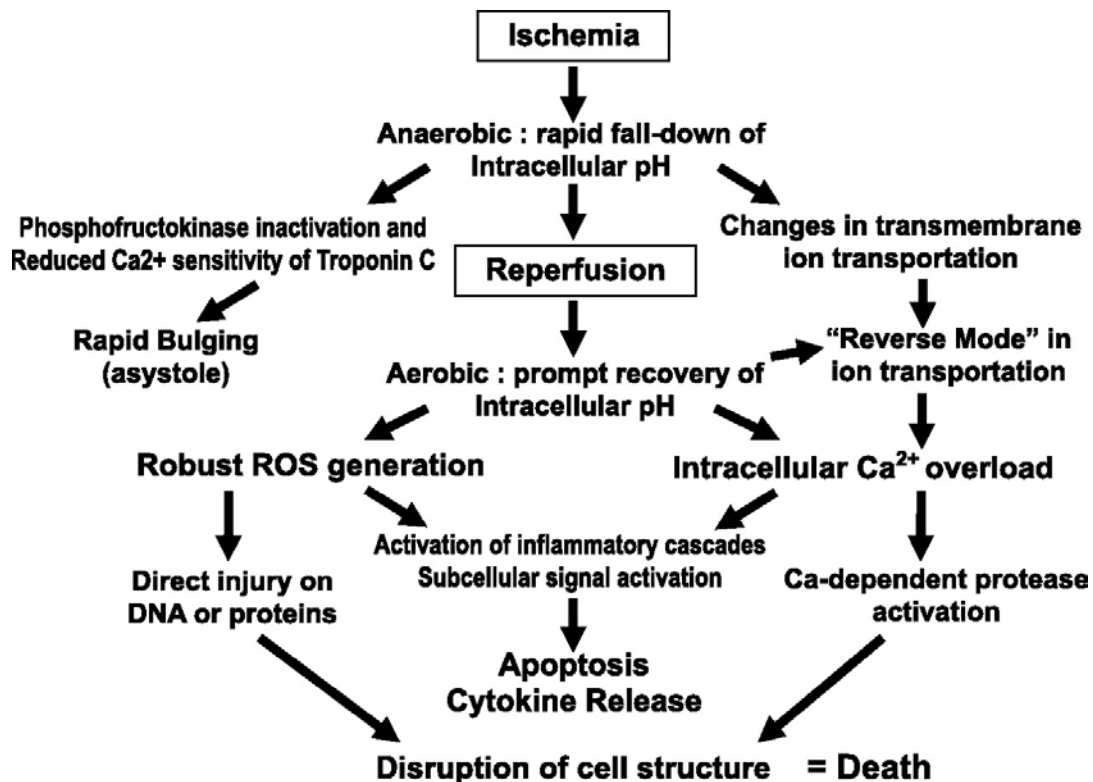
**Mikrovaskulær obstruksjon (MVO) og intramyokardial blødning:** Mikrovaskulær obstruksjon er en irreversibel form av reperfusjonsskade, hvor både endotelceller og kardiomyocytter dør. Patofysiologiske mekanismer er ikke fullstendig kartlagt, men distal embolisering i forbindelse med primær-PCI, frigjøring av vasokonstriktive, trombogene og inflammatoriske stoffer er mulige mekanismer (18,19). Utvikling av MVO etter primær-PCI er assosiert med større infarkt størrelse, reduksjon av ejeksjonsfraksjon, dårligere remodelering og dårlig klinisk status både i akutt fasen og ved langtidsoppfølging (20,21).

**Lethal myokard IR- injury:** Jennings og medarbeidere oppdaget på 1960-tallet histologiske forandringer i dyremodeller, som tydet på at reperfusjon av iskemisk vev akselererte nekrose (22). Videre forskning antyder at terapeutiske intervensjoner anvendt i reperfusjons øyeblikket kan redusere infarktskaden opptil 40- 50 % (6).

## **Cellulære mekanismer ved iskemi og reperfusjonsskade**

I celler som lider av hypoksi og iskemi stopper den aerobe energiproduksjonen opp, og ATP produseres ved anaerob glykolyse. Produksjonen av ATP molekyler faller, samtidig som laktat akkumulerer intracellulært (23). Fallende intracellulær pH fører til forstyrrelser i cellens enzymaktivitet samtidig som viktige energikrevende prosesser stopper opp med nekrose av cellen som resultat. Blant annet forstyrres energikrevende ionetransport over cellemembranen (9). Høy H<sup>+</sup> konsentrasjon intracellulært er uønskelig, og som ledd i håndteringen aktiveres Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> utvekslerproteinet i cellemembranen av lav pH- verdi. Na<sup>+</sup> fraktes inn i cytosol og H<sup>+</sup> fraktes ut (15). Cellen responderer på høy Na<sup>+</sup> konsentrasjon ved å aktivere Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> utvekslerproteinet som frakter natrium ut av cellen og kalsium inn (24). Under fysiologiske tilstander ville dette blitt håndtert av Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpen, men denne er hemmet grunnet ATP mangel (23).

Den forhøyede kalsiumkonsentrasjonen i cytosol aktiverer kalsium uniporter i mitokondriene i forsøk på å redusere intracellulær konsentrasjon sammen med SR (24). Dette fører til økt kalsium konsentrasjon i mitokondriene som i kombinasjon med lite adenin nukleotid i matrix favoriserer kalsiumbinding til adenin nukleotid translokase (ANT) og cyclophillin D (Cyp-D) (24). Bindingen aktiverer PPIase aktivitet som fører til konformasjonsendring av ANT. ANT som normalt er et selektivt transportprotein, omformes nå til en kanal permeabel for alle molekyler med str. < 1,5 kDa. Dannelsen av MPTP er mekanismen bak mitokondrienes bidrag til reperfusjonsskade hvorav kalsium er vist å være en viktig triggerfaktor (17). Mitokondrienes matrix er omkranset av en dobbeltmembran, hvor den indre membranen er selektiv i hvilke molekyler og partikler som får passere inn i matrix. Seleksjon og streng regulering av matrix er viktig, da forstyrrelser i sammensetningen kan få katastrofal skjebne for cellen (25). Mitokondriene kan nemlig forvandles fra å være cellens livsgenerator til å bli dens morder. Ved MPTP dannelse kan små partikler bevege seg fritt over mitokondriemembranen mens de større molekylene ikke kan bevege over membranen på samme måte, og det oppstår en osmotisk gradient over membranen. Vann strømmer inn i mitokondriene som svulmer opp (15). Den sterkt foldede indre membranen tåler dette, mens det dannes rifter i den ytre membranen hvor cytokrom C lekker ut i cytosol. Cytokrom C aktiverer kaspaser i cellen og på den måten apoptose (26). Denne celleskadende effekten av kalsium forsterkes ved reperfusjon. pH i interstitiet normaliseres raskere enn pH intracellulært. H<sup>+</sup> gradienten over cellemembranen aktiverer Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> og Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> utvekslerproteiner. Opphopningen av Na<sup>+</sup> intracellulært aktiverer Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> utvekslerproteinet som pumper kalsium inn i en allerede kalsiumbelastet celle. Protoner vandrer fritt ut av mitokondriene gjennom MPTP for å redusere sin elektrokjemiske gradient. Uten protoner til ATP produksjon, vil ATP syntase hydrolysere ATP med ytterligere energimangel og nekrose som følge (26). Det er derfor viktig at MPTP lukkes som ledd i å redusere reperfusjonsskade.



*Figur 3*

Ved reperfusjon og oksygentilførsel til iskemiske celler hvor elektrontransportkjeden er hemmet, øker produksjonen av frie radikaler (23). Det er bevist at disse har betydning for infarktstørrelsen da de bidrar til celledød. Det er grunn til å tro at frie radikaler fører til reperfusjonsskade gjennom flere endogene mekanismer, men det er fremdeles uklart i hvor stor grad hver av mekanismene har betydning for den letale celledøden. Oksygen deriverte frie radikaler (ROS) er molekyler bestående av to oksygenatomer med et uparet elektron. Molekylene er derfor svært reaktive. Flerumettede fettsyrer i membranen til organeller og cellene selv er lette mål for ROS (25). Produksjonen ved reperfusjon fører til skade av cellemembran og mitokondrier med celledød som følge. I sitt forsøk på å kapre ett elektron skader de også membranproteiner viktige for cellenes funksjon og metabolske aktivitet (9). Frie radikaler bidrar indirekte til reperfusjonsskade ved å aktivere leukocytter som akkumulerer i infarktområdet. De bidrar også til MPTP dannelse ved at de svekker adherensen av adenin nukleotid til ANT samt forsterker CYP- D binding til MPTP (26). Av hittil kartlagte mekanismer for celledøden ved reperfusjon, antas åpning av MPTP å resultere i irreversibel skade av kardiomyocytter. Dette har åpnet for nye forskningsområder hvor man har utprøvd ulike hypoteser både med medikamentelle og mekaniske intervensjoner.

## **Farmakologisk intervensjon**

Kartleggelse av myokardbeskyttende mekanismer har åpnet for anvendelse av en rekke substanser for å trigge de cellebeskyttende kaskadene. Dette har blitt omtalt som farmakologisk kondisjonering av myokard. Noen substanser har vist å beskytte mot reperfusjonsskade ved å aktivere reseptorer på membranoverflaten som er viktige ledd i signalformidling til celler (25). Aktivering av G-protein koblede-, tyrosin kinase- og guanylylcyklase koblede reseptorer gjør at man kan trigge bestemte funksjoner i cellene (27). De utløste kaskadene ender alle med inhibisjon av MPTP dannelse, som tidligere beskrevet er en viktig faktor for reperfusjonsskade. Av hittil kartlagte medikamenter ser cyklosporin C ut til å være mest lovende som ledd i beskyttelse mot reperfusjonsskade. De virker direkte hemmende på MPTP (27). Tross god forståelse av underliggende mekanismer, er forskningen sprikende hvorvidt anvendelse av farmakologiske substanser ved akutt hjerteinfarkt kan beskytte mot reperfusjonsskade

## **Kondisjonering av myokard**

Ved kondisjonering utsettes myokardvev for korte episoder med vekselvis iskemi og reperfusjon. Syklusene etterfølges av vedvarende okklusjon av et koronarkar før endelig reperfusjon (28).

## **Iskemisk prekondisjonering**

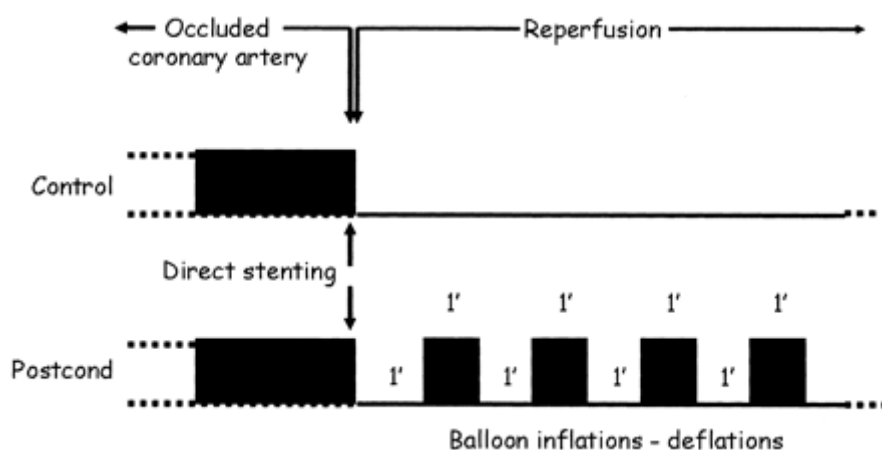
Intervensjonen ble introdusert av Murry et al som i 1986 åpnet for at prekondisjonering muligens har myokardbeskyttende effekt ved hjerteinfarkt (29). I forsøk på dyr har man vist at intervensjonen reduserer apoptoseinduksjon ved iskemi, begrenser infarktstørrelse ved hjerteinfarkt samt forsinker myokarddød ved reperfusjon (30). I dyremodeller er det også gjort funn på at beskyttelse inntreffer i to omganger. Først idet intervensjonen starter og deretter 2-3 dager senere (28). Metoden har også vist seg å være myokardbeskyttende hos mennesker, hvor effekten synes å ha mest betydning ved elektive inngrep som bypasskirurgi (30). I denne pasientgruppen observerte man mindre forekomst av ventrikulære arytmier og kortere liggetid ved intensiv avdeling. Kliniske forsøk hvor intervensjonen anvendes ved elektiv PCI har derimot vist varierende resultater hvor senere studier ikke viser signifikant effekt. Ettersom akutt hjerteinfarkt ikke kan forutses, er prekondisjonering ikke anvendelig i klinikken eller forskning til dette formål. Man har derfor arbeidet med fremstilling av andre behandlingsstrategier for populasjonen med akutt hjerteinfarkt.

## **Iskemisk postkondisjonering**

Det første gjennombruddet kom i begynnelsen av dette århundre. Zhao et al introduserte postkondisjonering i 2003 etter forsøk på hunder, hvor man innførte sykliske episoder med iskemi og reperfusjon av sekunders varighet etter reperfusjon av okkluderte koronarkar. Det viste seg å resultere i redusert infarktstørrelse både i pre- og post- kondisjonering gruppene sammenlignet med kontroll gruppen (31).

Resultater fra det første kliniske studiet ble publisert i 2005, hvor Staat og medarbeidere påviste redusert utslipp av myokardskademarkøren, kreatinin kinase i postkondisjonerings gruppen (figur 4) sammenlignet med kontroll gruppen. Oppfølging av disse pasientene med SPECT undersøkelse etter 6 måneder, viste fortsatt redusert infarktstørrelse i postkondisjonerings gruppen (32). Infarktstørrelse er sterkt assosiert med mortalitet og man har begynt å bruke MR av hjertet (regnes som gullstandard) for å måle infarktstørrelse i de

nyere studier. Lønborg et al utførte det første studiet hvor infarktstørrelse ble vurdert med MR, og observerte reduksjon av infarktstørrelse hos postkondisjonerte pasienter (33). Liknende observasjoner ble gjort av Thuny et al (34). Motstridende til dette viste Freixa et al samt Sørensson et al ingen effekt på infarktstørrelse, mens Tarantini et al gjorde funn som tydet på at metoden kunne være skadelig (35;36). Til forskjell fra de sistnevnte varer syklusene til Lønborg et al i 30 sekunder. Dette demonstrerer det faktum at det ikke eksisterer ikke bred enighet om hvilken algoritme som gir best resultat. Målinger av myokardskademarkører viser også varierende resultater, fra ingen målbar forskjell til økt utslipp av troponiner hos postkondisjonerte pasienter (33;35-37). Her er det også varierende praksis på hvor ofte og når blodprøvene foretas. Tross nedslående resultater som disse ser postkondisjonering ut til å gi bedre utbytte hos pasienter med større «area of risk» sammenliknet med de som har mindre (37). Data tyder også på at postkondisjonering muligens reduserer forekomst av hjertesvikt NYHA klasse II – III (33). Hittil har resultatene av studier vært sprikende, dessuten har antall inkluderte pasienter i studiene er liten. Limalanathan og medarbeidere gjennomfører et postkondisjonerings studie med et større antall pasienter. Resultatet av denne studien kan være et gjennombrudd for videre forskning og behandlings strategier (38). Dersom resultatet av denne studien viser gunstig effekt av postkondisjonering på infarkt størrelse og remodelering av venstre ventrikkel trenger man en større multisenter studie for å teste ut denne behandlings formen før den kan anvendes i klinikken. Det er dessuten fremdeles uklart hvorvidt effekten av postkondisjonering er avhengig av komorbide faktorer som diabetes, livsstil, hypertensjon eller røyking som hyppig forekommer hos pasienter med ST elevasjon hjerteinfarkt.



Figur 4

## **Remote- prekondisjonering**

En annen interessant intervensjon som har gjort ideen bak prekondisjonering anvendelig i akutt behandling er remote- prekondisjonering. Ved remote- prekondisjonering oppnås myokardbeskyttelse ved å indusere iskemi i et annet organ (39). På samme måte som ved prekondisjonering repeteres okklusjon og reperfusjon syklisk, men uten invasivt inngrep. Eksempelvis kan dette utføres på armen ved bruk av en blodtrykksmansjett, hvor skjelettmuskulatur i armen utsettes for iskemiepisoder. Bøtker et al utførte intervensjonen på pasienter med STEMI mens de ble fraktet til sykehus for PCI. Deres resultater antydte muligheter for å redde større deler av myokard hos pasienter med STEMI enn med PCI alene (39).

## **Oppsummering**

Som beskrevet over er mange mekanismer involvert i reperfusjonsskade. Det synes derfor nødvendig med en terapeutisk intervensjon som motvirker flere av de cellulære kaskadene samtidig. Forskning på dette området skyter fremover og mange interessante resultater foreligger. De overnevnte metoder har alle vært demonstrert med god effekt i dyremodeller, men ved overføring til menneske har svært lovende resultater uteblitt. Prekondisjonering vil muligens aldri bli anvendbar som behandling ved akutt STEMI ettersom man ikke kan forutse hjerteinfarkt. En annen ulempe ved metoden som er lite omtalt er hvorvidt prekondisjonering gir iskemi i andre vitale organer. Breder forståelse og ytterligere forskning er likevel nødvendig ettersom intervensjonen kan benyttes ved andre inngrep på hjertet. Remote-prekondisjonering virker svært lovende. Intervensjonen er lett gjennomførbar, lite kostnadskrevende og anvendbar i den akutte fasen hos pasienter med akutt hjerteinfarkt. I motsetning til de andre metodene er det ikke behov for invasive inngrep, noe som gjør metoden tryggere. Metoden kan også benyttes ved medikamentell reperfusjon i motsetning til pre- og postkondisjonering som benyttes hos pasienter aktuelle for PCI. Farmakologisk kondisjonering er også lett å gjennomføre, men det er mangel på gode resultater hvor man med stor sikkerhet kan fastslå at effekten skyldes medikamentet. Postkondisjonering motvirker flere av mekanismene ved reperfusjonsskade. Resultatene fra dyre modeller har vært svært lovende i motsetning til resultater fra studier på mennesker som ikke har vært entydige. Overvekt av studier på postkondisjonering av myokard tyder på at intervensjonen er



myokardbeskyttende. Det ser ut til å være potensiale for bruk av en slik intervensjon, men det er nødvendig med bredere forståelse av cellulære mekanismer for å etablere en felles algoritme. Flere kliniske studier er nødvendig for å sortere ut pasientgrupper som drar nytte av postkondisjonering som adjuvant behandling til PCI. For alle overnevnte intervensjoner er det nødvendig med kliniske studier i større skala før man kan konkludere med hvorvidt metoden kan implementeres i behandlingsregimet for akutt hjerteinfarkt.

## Reference List

- (1) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
- (2) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- (3) Folkehelseinstituttet F. Hjerne-og karsykdommer Faktaark med helsestatistikk. Internet . 14-12-2012.  
Ref Type: Online Source
- (4) Reikvam A, Hagen TP. Changes in myocardial infarction mortality. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011.
- (5) Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2569-619.
- (6) Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007 Sep 13;357(11):1121-35.
- (7) Wilson P. Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease. 2013. Waltham,MA, UpToDate.  
Ref Type: Generic
- (8) Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Saunders Elsevier; 2005.
- (9) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Saunders Elsevier; 2007.
- (10) Gibson CM, Carozza JP, Laham RJ. Primary percutaneous coronary intervention in acute ST elevation myocardial infarction: Periprocedural management. UpToDate Waltham,MA; 2013.
- (11) Gruetzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1979 Jul 12.
- (12) Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988 Feb 4;318(5):265-70.
- (13) Levin T, Cutlip D. General principles of the use of intracoronary stents. UpToDate. 2013.
- (14) Yang EH, Gumina RJ, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Rihal CS, Singh M. Emergency coronary artery bypass surgery for percutaneous coronary interventions: changes in

- the incidence, clinical characteristics, and indications from 1979 to 2003. *J Am Coll Cardiol* 2005 Dec 6;46(11):2004-9.
- (15) Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998 May;38(2):291-300.
  - (16) Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984 Jun;16(6):497-518.
  - (17) Pinto DS, Gibson MC, Wykrzykowska JJ. Ischemic reperfusion injury of the heart. UpToDate. UpToDate, Waltham,MA; 2013.
  - (18) Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009 Nov 3;120(18):1822-36.
  - (19) Heusch G. The paradox of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction revisited. *J Mol Cell Cardiol* 2011 Jul;51(1):16-23.
  - (20) Orn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VV, Edvardsen T, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009 Aug;30(16):1978-85.
  - (21) Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 Mar 3;97(8):765-72.
  - (22) Jennings RB, SOMMERS HM, SMYTH GA, FLACK HA, LINN H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960 Jul;70:68-78.
  - (23) Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry*. Fourth ed. Lippincott William and Wilkins; 2013.
  - (24) Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Inserte J, Rodriguez-Sinovas A, Piper HM. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion. *Cardiovasc Res* 2012 May 1;94(2):168-80.
  - (25) Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A. *Essential Cell Biology*. Second ed. 2003.
  - (26) Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004 Feb 15;61(3):372-85.
  - (27) Sharma V, Bell RM, Yellon DM. Targeting reperfusion injury in acute myocardial infarction: a review of reperfusion injury pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Jun;13(8):1153-75.
  - (28) Hausenloy DJ, Yellon DM. Definition and pathogenesis of ischemic preconditioning. UpToDate. UpToDate Waltham,MA; 2013.

- (29) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986 Nov;74(5):1124-36.
- (30) Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Nov;34(5):985-94.
- (31) Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 Aug;285(2):H579-H588.
- (32) Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005 Oct 4;112(14):2143-8.
- (33) Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010 Feb 1;3(1):34-41.
- (34) Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jun 12;59(24):2175-81.
- (35) Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012 Jan;33(1):103-12.
- (36) Tarantini G, Favaretto E, Marra MP, Frigo AC, Napodano M, Cacciavillani L, et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. *Int J Cardiol* 2012 Dec 15;162(1):33-8.
- (37) Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010 Nov;96(21):1710-5.
- (38) Limalanathan S, Andersen GO, Hoffmann P, Klow NE, Abdelnoor M, Eritsland J. Rationale and design of the POSTEMI (postconditioning in ST-elevation myocardial infarction) study. *Cardiology* 2010;116(2):103-9.
- (39) Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):727-34.