

Sekundärprevention betydelsefull för prognos vid kranskärlssjukdom

Dödligheten i kranskärlssjukdom och hjärtinfarkt har stadigt minskat i många länder, i USA sedan slutet av 1960-talet och i Sverige sedan början av 1980-talet. Förklaringen är såväl bättre behandling som minskat insjuknande. Analyser från USA pekar mot att de sekundärpreventiva insatserna, som livsstilsmodifikationer, akuta interventioner och olika väldokumenterade läkemedelsalternativ, spelar en allt större roll för prognos och överlevnad. Fortfarande är dock många patienter suboptimalt behandlade.

Kranskärlsrelaterade hjärtsjukdomar har i modern tid utgjort ett av den industrialiserade världens stora hälso- och sjukvårdsmässiga gissel. Varje år dör cirka 25 000 individer i kranskärlssjukdom i Sverige, varav cirka 16 000 i hjärtinfarkt. På våra hjärtinfarktavdelningar tas dessutom ett stort antal individer, cirka 90 000 per år, in på grund av svår kärlkramp och/eller misstanke om hjärtinfarkt. Av dessa får cirka 27 000 diagnosen hjärtinfarkt.

Dödligheten i kranskärlssjukdom och hjärtinfarkt har stadigt minskat i många länder, i USA sedan slutet av 1960-talet och i Sverige sedan början av 1980-talet. I Sverige har exempelvis den åldersstandardiserade dödligheten i hjärtinfarkt sjunkit med cirka 2–3 procent per år för såväl män som kvinnor. I Sverige har man också sett ett minskat insjuknande i kranskärlssjukdom.

Undersökningar från Stockholms-

Författare

ULF DE FAIRE

professor, överläkare hjärt-kärllaboratoriet, akut- och kardiovaskulärkliniken, Karolinska sjukhuset samt enheten för kardiovaskulär epidemiologi, Scheelelaboratoriet, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm.

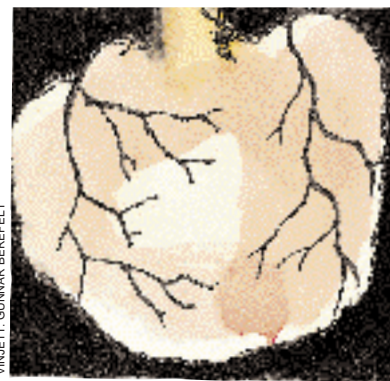
området pekar mot att den sjunkande dödligheten i hjärtinfarkt kan förklaras av såväl bättre behandling som ett minskat insjuknande. Relativt färsk datorsimulerade analyser av nedgången i dödlighet i kranskärlssjukdom i USA för perioden 1980–90, som tar hänsyn till möjliga effekter av sekulära trender i riskfaktorer och behandling, pekar mot att primära och sekundära riskfaktorreduktioner kan förklara cirka 50 procent av nedgången [1]. Det är i ett sekundärpreventivt perspektiv intressant att notera att mer än 70 procent av nedgången i dödlighet i kranskärlssjukdom i USA under denna tid inträffade bland patienter med manifest kranskärlssjukdom. De sekundärpreventiva insatserna har således spelat större roll för den minskande kranskärlsdödligheten under 1980-talet än tidigare. Primär- och sekundärpreventiva insatser riktade mot riskfaktorreduktioner, medicinsk-tek-niska innovationer samt farmakologisk läkemedelsbehandling torde alla ha bidragit till detta.

Metoder för sekundärprevention

Vid sekundärprevention har åtgärderna som syfte att minska riskerna för återinsjuknande och död till följd av det primära insjuknandet, samt att lindra komplikationerna från det primära insjuknandet. I begreppet sekundärprevention innefattas vanligtvis olika icke-farmakologiska och farmakologiska åtgärder, men olika kirurgiska och radiologiska interventionella åtgärder har sekundärpreventiva effekter och bör vägas mot övriga sekundärpreventiva insatser.

De icke-farmakologiska/farmakologiska åtgärderna kan rikta sig mot olika faktorer/mekanismer som riskfaktor-modifikation/aterosklerosprogress, trombosmekanismer, kärltonus, myokardischemi samt andra mekanismer som inflammation och infektion.

I tidigare artiklar i denna serie har olika aspekter på sekundärpreventiva åtgärder berörts, bland annat avseende effekter mot trombosmekanismer [2] och behandling av postinfarktsvikt [3]. Kommentarer kring åtgärder mot trombosmekanismer, kärltonus och



VINJETT: GUNNAR BEREFELT

SERIE Kranskärl

Tidigare artiklar i serien har varit publicerade i nr 24, 25, 26–27, 28–29, 30–31, 32–33 och 36/98.

myokardischemi blir därför relativt översiktliga.

Risikfaktormodifikationer påverkar aterosklerosprocessen

Det är först under senare år som riskfaktormodifierande åtgärder fått klinisk acceptans. Ett gott bevis på detta är det landsomfattande kvalitetssäkringsprojekt, som byggts upp av Svenska Kardiologföreningen tillsammans med Svensk Förening för Allmänmedicin, och som syftar till att förbättra vårdkedjan sjukhus-primärvård inom sekundärpreventionen. Såväl svenska undersökningar av angina- och hjärtinfarkt-patienter som en europeisk studie från nio länder, EUROASPIRE, på patienter med etablerad koronarsjukdom visar höga prevalenser av modifierbara riskfaktorer [4]. I EUROASPIRE-studien (genomsnittlig ålder 61 år) var 19 procent cigarettrökare, 25 procent hade kraftig övervikt (BMI ≥ 30), 53 procent hade förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 140 och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 90 mmHg), 44 procent hade för högt total kolesterol (kolesterol $\geq 5,5$ mmol/l) och 18 procent var manifesta diabetiker.

Under senare år har det publicerats en rad konsensusdokument, såväl nationella som internationella, där riskfaktormodifikation setts som speciellt angeläget hos individer med manifest ko-

ronarsjukdom (European Task Force, EAS, AHA, Läkemedelsverkets workshop med flera). I Sverige hölls för några år sedan en konferens kring sekundärprevention, som resulterade i ett policydokument [5]. I de nationella riktlinjer för kranskärlssjukdom, som för närvarande är under sammanställning, behandlas bland annat sekundärprevention [6].

De generella rekommendationer vid sekundärprevention som ges (Tabell I) är i stort också användbara i den primärpreventiva situationen, men skillnaden mellan att agera preventivt hos individer med enbart riskfaktorer och hos individer med riskfaktorer och samtidig manifest kranskärlssjukdom är mer en fråga om intensitet än typ av åtgärd. Vinsterna med riskfaktormodifikationerna är, både absolut och relativt sett, större sekundärpreventivt än primärpreventivt, vilket kan motivera att exempelvis farmaka i den sekundärpreventiva situationen kan insättas redan vid låtta till måttliga riskfaktorrubbningar.

De riskfaktormodifierande åtgärder hos individer med manifest kranskärlssjukdom påverkar aterosklerosprocessen. De kan minska fortsatt progress av ateroskleros och till och med få tidiga aterosklerotiska lesioner att gå tillbaka. Riskfaktormodifikationen har därför störst betydelse för långtidsprognos, men det finns sannolikt prognostiska vinster att erhålla även i ett kortare perspektiv. Riskfaktormodifikationer som rökstopp och lipidmodifikationer som LDL-kolesterolreduktion kan förbättra den endoteliala dysfunktionen, som ofta ses hos individer med manifest kranskärlssjukdom [7].

Lipidmodifierande behandling

Den endoteliala dysfunktionen kan återställas redan innan effekter har erhållits på de strukturella kärlförändringarna. Med 4S-studien och sedan CARE- och LIPID-studierna har vinsterna med effektiv LDL-kolesterolreduktion klart dokumenterats [8-10]. 30-40 procent lägre risk för ny koronar händelse samt död ger betydande vinster medicinskt och hälsoekonomiskt. Översiktsanalyser, baserade på resultaten från ett femtontal så kallade non-progress-/regressstudier pekar också mot att en aggressiv lipidmodifierande terapi, framför allt inriktad mot LDL-kolesterolreduktion, i stort sett kan minska risken för nya koronara händelser med nästan 50 procent, trots att de strukturella förändringarna i kranskärlen varit marginella med reduktioner av lumendiametrarna på omkring 0,1 mm.

Det har också visat sig att det framför allt är de låtta till måttliga lesionerna som kan påverkas av behandling och

Tabell I. Generella rekommendationer vid sekundärprevention angående riskfaktormodifikationer. Från Nationella riktlinjer för kranskärlssjukdom, Socialstyrelsen, 1998.

Rökstopp
Kolesterol <5 mmol/l
LDL-kolesterol <3 mmol/l
Normotension
Normalvikt
Optimerad glukosomsättning
Regelbunden motion

ej de mer uttalade förändringarna. Man har utifrån sådana fynd diskuterat möjligheten av att effektiv lipidmodifierande terapi skulle kunna ha en stabiliserande inverkan på de aterosklerotiska plackerna [11]. Detta torde minska risken för plackruptur med pålagrad trombbildning och därmed risk för akuta ischemiska effekter, som instabil angina och akut hjärtinfarkt. Det är ju framför allt de små till medelstora aterosklerotiska lesionerna som är mest benägna att rupturera, men samtidigt också mest mottagliga för lipidmodifierande och stabiliserande åtgärder.

Det är sannolikt inte bara LDL-kolesterolreduktioner som är intressanta i detta sammanhang, utan troligen även reduktion av triglyceridnivåer och höjning av HDL-kolesterol. I en angiografisk placebokontrollerad studie på unga hjärtinfarktpatienter framkom att behandling med en fibrat (bezafibrat) med uttalade effekter på framför allt serumtriglyceridnivåerna (minskning med 31 procent), men även effekter på plasmafibrinogen (minskning med 12 procent) och HDL-kolesterol (ökning med 9 procent) hade ungefär samma bromsande effekter på progressen av koronarateroskleros som i andra jämförbara angiografiska studier som MAAS och REGRESS, där de antiaterosklerotiska effekterna framför allt kunde tillskrivas LDL-kolesterolreduktioner [12]. Erfarenheterna från andra angiografiska studier som CLAS, NHLBI-typ II, MARS och POSCH har också visat att det finns ett samband mellan olika triglyceridrika lipoproteiner och progressen av ateroskleros [13].

En optimal lipidmodifierande terapi bör syfta till att nå goda effekter inte enbart på LDL-kolesterol, utan även på HDL-kolesterol och triglycerider. I kraft av den dokumenterade effekt statinerna visat på kranskärlshändelser och död samt att de även har viss effekt på HDL-kolesterol och triglycerider utgör statiner ett naturligt farmakologiskt förstahandsval för merparten av kranskärlssjuka patienter med lipidrubbningar.

Vid kombinerade hyperlipidemier eller dyslipoproteinemier kan emellertid fibrater eller nikotinsyrapreparat ha

sin plats i terapiarsenalen. För mer detaljerade anvisningar kring behandling av lipidrubbningar är fortfarande Läkemedelsverkets riktlinjer från 1995 användbara [14].

De nya studieresultaten från studier-na 4 S, CARE och LIPID motiverar en mer aggressiv hållning till farmakologisk lipidmodifierande terapi, och i amerikanska riktlinjer och europeiska kommentarer förordas också att målet för en LDL-kolesterolreduktion bör vara mindre än 2,5 mmol/l hos kranskärlssjuka [15].

Ändrad livsstil

Man bör komma ihåg att icke-farmakologiska åtgärder som kostförändringar och regelbunden motion är viktiga hörnstenar i den sekundärpreventiva behandlingsarsenalen. I såväl de stora randomiserade lipidsänkarstudierna som de angiografiska studierna var kostmodifierande åtgärder en del av behandlingsstrategin.

De icke-farmakologiska åtgärderna potentierar effekterna av farmakologiska interventioner och lyfts också fram i alla tillgängliga konsensusdokument. I en av de angiografiska studierna, den så kallade Lifestyle Heart Study, kunde man med relativt intensiva icke-farmakologiska åtgärder påvisa bromsande effekter på den fortsatta aterosklerosprogressen redan efter ett års åtgärder [16].

Det är naturligtvis svårt att i de studier där både icke-farmakologiska och farmakologiska åtgärder använts fastställa det icke-farmakologiska bidraget till effekterna på aterosklerosprogress, men rimligen bidrar icke farmakologiska åtgärder via effekter på olika mekanismer.

Kost- och motionsåtgärder påverkar gynnsamt en rad metabola riskfaktorrubbningar, inte minst störningar i socker-insulinomsättningen [17]. Kranskärlssjuka individer har ofta flera olika riskfaktorrubbningar samtidigt. Det metabola syndromet är en realitet hos merparten av individer med manifest kranskärlssjukdom. Utvecklingen i samhället med stigande relativ vikt har gjort detta till ett problem långt utöver den sekundärpreventiva sfären [18].

Rökstopp är en självklar sekundärpreventiv åtgärd. Vinsterna med rökstopp är oomtvistade, men baseras enbart på observationella studier. Rökningen har en rad negativa effekter, bland annat på endotelial funktion, myokardiets syresättning samt aterosklerosutveckling. Vid ett rökstopp får man en snabb riskminskning för återinsjuknande, och inom fem år efter ett rökstopp är risken i stort sett jämförbar med den för icke-rökare [19].

Det är angeläget att den behandlande

Tabell II. Icke farmakologisk behandling. Basen i all prevention. Från skrivbordsunderlägg som för närvarande används vid Karolinska sjukhuset och Nordvästra sjukvårdsområdet.

Mat	Motion	Stress	Rökning
<p>Ge enkla och tydliga råd som patienten kan/vill följa. Exempelvis att:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fördela maten över dagen. Minska energiintaget vid övervikt. Välja lätta mjölkprodukter och mager ost. Vid tillagning välja »rätt» matfett, dvs produkter med hög halt av enkel- och/eller fleromättat fett. Rekommendera nyckelhålmärkta livsmedel. Äta fisk oftare. Äta mer frukt och fiberrika grönsaker. Vara försiktig med salt. Vara måttlig med alkohol. Skilja på fest och vardag. Remiss till dietist vid behov. 	<p>Regelbunden motion, promenader, cykla, jogga, simma, motionsgymnastik av måttlig intensitet 20–30 min 2–3 gånger/vecka. OBS! Öka successivt. Remiss till anpassad motionsgrupp vid behov.</p>	<p>Samtal med patienten om den totala livssituationen, till exempel arbetet, socialt, familj, ekonomi.</p>	<p>Uppmuntra och motivera till rökstopp och att sluta snusa. Erbjud nikotintuggummi, plåster och rökavvänjningsgrupp. Följ upp Dina råd.</p>

läkaren visar intresse för de icke-farmakologiska bitarna och själv ger översiktlig information, något som sannolikt ökar patientens motivation till livsstilsförändringar. Budskapet bör vara rakt och enkelt. Enklare informationsmaterial kan vara användbart för såväl behandlande läkare som patient. Exempelvis kan skrivbordsunderlägg med översiktliga icke-farmakologiska riktlinjer utnyttjas för att till behandlande doktorer förmedla översiktliga behandlingsriktlinjer (Tabell II).

Blodtryck, kroppsvikt, blodsocker

Adekvat blodtrycks kontroll är också en viktig sekundärpreventiv åtgärd. Bättre hypertonibehandling har vi inga renodlade sekundärpreventiva hypertonistudier att luta oss emot, men erfarenheterna från de stora randomiserade kontrollerade studierna på hypertoner pekar mot att behandlingseffektiviteten snarast är högre hos individer med hjärt-kärlsjukdom än utan [20]. I nationella och internationella behandlingsdokument betonas därför också att hos hypertoner med ökad risk, såsom vid vänsterkammarmhypertrofi, hjärtsvikt samt manifest kranskärlssjukdom, bör behandlingen om något intensifieras [21-23].

Den vetenskapliga dokumentationen pekar också mot att regelbunden måttlig fysisk aktivitet kan förbättra överlevnad och minska återinsjuknande hos individer med stabil kranskärlssjukdom [24].

Att bibehålla ideal kroppsvikt och upprätthålla normala blodsockernivåer hos sockersjuka patienter är andra se-

kundärpreventiva åtgärder som är viktiga att eftersträva. Nyttan av att bibehålla ideal kroppsvikt baseras på observationella studier.

Analysen av sådana studier indikerar att man skulle kunna nå en riskminskning med 35–55 procent hos dem som bibehåller ideal kroppsvikt jämfört med överviktiga [25]. Rimligen finns även betydande sekundärpreventiva effekter av viktminskning, men dokumentation baserad på randomiserade studier är knapphändig. På grund av att viktparametrarna är så nära kopplade till metabola riskfaktorrubbnings är det emellertid lätt att själv, via dessa, monitorera effekterna av icke-farmakologiska åtgärder.

Ytterligare ett sekundärpreventivt mål är att upprätthålla normala blodsockernivåer hos diabetiker. Även här är de primära åtgärderna kost- och motionsbaserade, men vi har fortfarande otillräckligt underlag för att säkert skatta denna riskreduktion. Svenska erfarenheter från den så kallade DIGAMI-studien pekar emellertid mot att ettårs mortaliteten hos diabetiker med hjärtinfarkt kanske kan reduceras med upp emot 30 procent med mer intensiv insulinterapi [26].

Trombosmekanismer, kärltonus, myokardischemi

Acetylsalicylsyra, ASA, minskar risken för trombospålagring på rupturerade plack. Användande av ASA ger klara positiva effekter hos individer med såväl instabil angina som stabil angina, även efter genomgången hjärtinfarkt [27]. Användandet av ASA har fått stort genomslag bland behandlande kli-

niker. Trots detta finns det fortfarande en viss regional variation i ASA-förskrivning efter hjärtinfarkt i Sverige [Lars Wallentin, Uppsala, pers medd, 1998].

Vid genomgång av det europeiska behandlingsläget i elva europeiska länder föreföll också antitrombotisk behandling (framför allt ASA) ha fått stort genomslag, med en genomsnittlig förskrivning av ASA på 73 procent vid utskrivning från hjärtinfarktavdelningarna [28]. Andelen som skrevs ut med betablockerare varierade betydligt mer mellan olika centrum, mellan 32 och 77 procent, med den högsta siffran i Sverige!

Användandet av betablockerare postinfarktmässigt varierar emellertid regionalt i Sverige mer än vad ASA-förskrivningen gör. Nyttan av betablockad profylaktiskt efter hjärtinfarkt baseras på nästan 20-åriga erfarenheter från en rad sekundärpreventiva post-infarktstudier med en genomsnittlig riskreduktion på i storleksordningen 25 procent. I den europeiska jämförande studien [28] sägs också att det förelåg ett lägre användande hos kvinnor än hos män, samt hos yngre än hos äldre. Det fanns också ett positivt samband mellan hög förskrivning av betablockerare postin-

Tabell III. Väldokumenterad läkemedelsbehandling, sekundär prevention.

Läkemedel
Betablockerare
Acetylsalicylsyra (ASA)
ACE-hämmare
Lipidsänkare (statiner)

ANNONS

ANNONS

farktmässigt och intravenös betablockad i akutskedet.

Hos individer med hjärtsvikt har ACE-hämmare klart förbättrat överlevnaden. ACE-hämmare har också förbättrat överlevnaden hos hjärtinfarktpatienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion [29, 30]. Trots detta är det nog fortfarande fråga om en ordentlig underbehandling av många infarktpatienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion.

För att förbättra käriltnos och motverka spasm har nitroglycerin sedan länge använts som symtomatisk behandling vid angina pectoris, liksom under akutskedet av en hjärtinfarkt. De symtomatiska effekterna är goda, men långtidseffekterna på återinsjuknande och död är sämre belagda. Visst stöd finns dock för att nitroglycerin kan ha positiva sekundärpreventiva effekter på återinsjuknande och död [31].

Kalciumantagonister har också använts profylaktiskt sedan lång tid tillbaka för patienter med angina pectoris. En svensk jämförande studie av verapamil och seloken för individer med stabil angina indikerar att effekterna på infarktincidens och mortalitet är jämförbara [32]. De postinfarktstudier som genomförts med olika typer av kalciumantagonister är ej entydiga, och kalciumantagonisterna har sekundärpreventivt efter hjärtinfarkt inte fått någon bred användning [30]. De används framför allt som anginaprofylax samt som antiarytmikum.

Behandling riktad mot inflammation och infektion

Inflammatoriska faktorer kan sannolikt ha betydelse för såväl initiering som progress av aterosklerotiska förändringar. Inflammatoriska faktorer torde även ha betydelse för att omforma ett stabilt aterosklerotiskt plack till ett instabilt vulnerabelt plack [33]. Ett epidemiologiskt och kliniskt stöd för betydelsen av inflammatoriska faktorer är fyndet att C-reaktivt protein predikerar händelser hos individer med såväl stabil som instabil angina [34]. Fynd från »Physicians' Health Study» [35] antyder också att inflammatoriska faktorer till och med kan ha betydelse för ett insjuknande i koronarsjukdom hos individer med riskfaktorrubbningar.

Förhöjda plasmafibrinogennivåer kan också vara uttryck för en pågående låggradig kronisk inflammation. Plasmafibrinogen har en oberoende prediktiv roll för nyinsjuknande i hjärtinfarkt samt slaganfall, och det har också betydelse för återinsjuknande i hjärtinfarkt [36]. Någon dokumenterad effektiv behandling mot de inflammatoriska kärilkomponenterna har ännu inte tagits fram. Plasmafibrinogen kan sänkas nå-

got med fibrater som bezafibrate, men det är svårt att värdera betydelsen av måttliga fibrinogenreduktioner, åstadkomna på detta sätt, för fortsatt ateroskloprogrs och återinsjuknande.

Inflammatoriska komponenter torde ha speciellt stor betydelse för restenosering efter PTCA. Farmakologiska åtgärder, såsom användande av kalciumantagonister och ASA, tycks inte nämnvärt påverka risken för restenosering. Vi har för närvarande en mycket aktiv experimentell forskning kring cellmedierad immunitet och ateroskleros. Djurförsök med immunmodulering och immunprevention kan förhoppningsvis så småningom leda till behandlingsalternativ hos människa [37].

På sista tiden har också ett stort intresse kommit att knytas till den eventuella betydelsen av kroniska infektioner. Det är väl känt att kroniska infektioner kan öka hyperkoagulerbarheten genom att inducera hyperfibrinogenemi och ge upphov till endotelcellsskador med åtföljande dysfunktion. Processerna vid kroniska infektioner liknar ju också dem vid kroniska inflammationer, med aktivering av cellkomponenter som makrofager och ökad cytokinproduktion.

I en mindre, placebokontrollerad pilotstudie på individer med instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt minskade antibiotikabehandling mot *Chlamydia pneumoniae* något risken för nya iskemiska händelser, hjärtinfarkt och hjärt-död [38].

Det är svårt att tolka dessa preliminära behandlingsdata. I ett stort antal studier har man också funnit samband mellan koronarsjukdom och bakteriella och virusmedierade infektioner som exempelvis *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* och cytomegalovirus [39].

Det kan möjligen vara så att de antydda positiva effekterna kan bero på effekter riktade mot andra infektiösa organismer eller effekter av antiinflammatorisk eller antioxidativ natur [40]. Det är emellertid svårt att tro att infektiösa agens skulle ha någon större tyngd etiologiskt med beaktande av mycket låg koronar incidens i länder som exempelvis Kina, där infektioner av denna typ är relativt prevalenta.

Trots tveksamhet och invändningar är det ändå angeläget att ytterligare utvärdera de möjliga betydelsena av olika infektiösa agens. Av större betydelse är sannolikt den fortsatta forskningen kring olika inflammatoriska processer och dess betydelse för ateroskleros, plackruptur och trombospålagringar.

Framtida strategier

Under de senaste 20 åren har en rad »genombrott» setts gällande sekundär-

prevention vid koronarsjukdom. Vi har nu flera väl dokumenterade farmakologiska åtgärder som gynnsamt motverkar risken för återinsjuknande och död (Tabell III). Ibland är dock vägen lång mellan publicering av vetenskapliga resultat och genomslag i de alldagliga rutinerna ute på klinikerna [41]. Trots stort genomslag av behandling med betablockerare, ASA, statiner och ACE-hämmare är det fortfarande många patienter som är underbehandlade eller inadekvat behandlade.

Den akuta HIA-mortaliteten har tryckts ner alltmör och ligger nu kring 7–8 procent på många hjärtinfarktavdelningar, men ettårsmortaliteten för stora hjärtinfarktgrupper, framför allt för äldre, är fortfarande relativt hög. Det finns teoretiskt sett betydande potentialer till förbättringar av långtidsprognosen efter akut hjärtinfarkt, framför allt i äldre grupper.

Det är svårt att sja om den framtida utvecklingen, men förbättring inom många olika områden kommer att påverka den framtida långtidsprognosen. Förbättring inom följande områden kan tänkas komma att ha betydelse: akuta interventioner, åtgärder mot riskfaktorer/aterosklerosmekanismer och åtgärder mot trombomekanismer/endotelcellsfunktion/inflammatoriska processer.

Interventioner i akutskedet påverkar långtidsprognosen på ett gynnsamt sätt. När hjärtinfarktavdelningarna introducerades i Sverige i slutet av 1960- och början av 1970-talet påverkades inte bara akutmortaliteten i hjärtinfarkt gynnsamt utan även långtidsprognosen påverkades på grund av kvarstående positiva effekter [42]. På liknande sätt kan vi nu se kvarstående positiva effekter av till exempel akut PTCA, akut trombolys och andra akuta interventioner som intravenös betablockad. Utvecklingen av den interventionella radiologin med ökad tillgång till akuta interventioner samt bredare indikationer för ingrepp, förbättrade metoder, som stentning, är också av speciell betydelse.

Beträffande riskfaktormodifikationer och antiaterosklerotiska åtgärder står vi inför flera utmaningar. Betydelsen av ett multifaktoriellt förhållningssätt då det gäller riskfaktormodifikationer förefaller de flesta vara överens om, men den icke-farmakologiska behandlingseffektiviteten är relativt blygsam. Bättre metoder för att komma tillrätta med multipla riskfaktorrubbningar behövs, där bland annat beteendevetare/psykologer/nutritionister och sjukgymnaster utnyttjas.

En farmakologisk utmaning är att finna selektivt verkande medel mot insulinresistens med positiva sekundära effekter på associerade metabola rubb-

ningar. Flera läkemedelsföretag är intensivt sysselsatta med forskning inom området. De hittillsvarande farmakologiska försöken att påverka insulinresistens har tyvärr varit förenade med många biverkningar.

Inom lipidområdet sker en ytterligare utveckling från de ursprungliga statinerna, med såväl större LDL-kolesterolreduktion som samtidig bättre effekt på triglycerid- och HDL-nivåerna. Flera studier pågår där andra generationen statiner nu kliniskt utvärderas. Med tanke på att triglyceridrika lipoproteiner sannolikt har större betydelse än vi tidigare trott och att även HDL-kolesterol har stor prediktiv tyngd för ateroskloprossprogress, behövs mer selektiva läkemedel riktade mot triglyceridrubbingar och HDL-kolesterolrubbingar. En stor del av hjärtinfarktpatienterna har också kvarstående lipoproteinrubbingar av denna typ.

Inom den basala aterosklosoforskningen har ett stort intresse kommit att fokuseras kring oxidativ stress och oxidativa egenskaper. Det har föreslagits att atherogenesen skulle kunna initieras genom en oxidering av lipider, framför allt LDL-kolesterol, så kallad lipidoxidation [43]. Det har funnits ett visst epidemiologiskt stöd för tanken att extra intag av antioxidanter skulle kunna reducera kliniska manifestationer av ateroskloso. Patienter med manifest koronarsjukdom har också i olika studier haft reducerade nivåer av vitamin E, betakaroten och vitamin C [44]. Erfarenheterna från tre randomiserade studier har emellertid inte varit helt konklusiva [45]. Vitamin E-intag tycktes något minska icke-fatala händelser, men samtidigt ökade fatala händelser. Beträffande betakaroten har resultaten varit mer entydigt negativa. Mot bakgrund av tillgänglig dokumentation kan därför vitamintillskott i tablettform för närvarande ej rekommenderas för koronarsjuka patienter [45], vilket också är i linje med en aktuell SBU-utrednings slutsatser. Flera större behandlingsstudier pågår emellertid [46]. Inom det här fältet är vi fortfarande endast i början på en spännande utveckling, där det behövs bättre basal forskning kring oxidativ stress och dess mekanismer, bättre epidemiologiska studier samt utveckling av mer specifika antioxidativa ämnen för studier i randomiserade försök.

Referenser

1. Hunink MG, Goldman L, Tosteson ANA, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535-42.
2. Wallentin L, Lagerqvist B, Ståhle E, Swahn E. Tidigt handläggande av instabil kranskärlssjukdom. Kranskärlsröntgen i första

hand för högriskpatienter. *Läkartidningen* 1998; 95: 3295-9.

3. Willenheimer R, Erhardt L, Eskilsson J. Hjärtsvikt efter infarkt: diagnostik, behandling, förebyggande. Ekokardiografi bör bli rutin vid hjärtinfarkt. *Läkartidningen* 1998; 95: 3183-7.
4. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. EUROASPIRE Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
6. Israelsson B. Atheroskleros i kranskärlen, riskfaktorerna och det förebyggande arbetet. I: Nationella riktlinjer. Stockholm: Socialstyrelsen, 1998.
11. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid-lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
13. de Faire U, Ericsson CG, Grip L, Nilsson J, Svane B, Hamsten A. Retardation of coronary atherosclerosis: the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BÉCAIT) and other angiographic trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1997; 11: 257-63.
15. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 suppl A: 12-9.
16. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-33.
21. International task force for prevention of coronary heart disease, European Atherosclerosis Society: Prevention of coronary heart disease; Scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: L113-L56.
26. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A et al on behalf on the DIGAMI study group. A randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effect on mortality at 1 year mortality. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
27. Yusuf S et al. Antiplatelet trialist's collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
28. Woods KL, Ketley D, Lowy A, Agusti A, Hagn C, Kala R et al. Beta-blockers and anti-thrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. Towards an understanding of factors influencing clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 74-9.
29. Yusuf S, Essen J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens* 1993; 11 suppl 4: 61-73.
34. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998; 19: 1-3.
40. Commentary. Can we treat coronary artery disease with antibiotics? [editorial]. *Lancet* 1997; 350: 378-9.
41. Mehta RH, Eagle KA. Clinical Review: Secondary Prevention in Acute Myocardial Infarction. *BMJ* 1998; 316: 838-42.
45. Rapola JM. Should we prescribe antioxidants to patients with coronary heart disease? *Eur Heart J* 1998; 19: 530-2.

En fullständig referenslista kan erhållas från Ulf de Faire, divisionen för kardiologisk epidemiologi, Karolinska institutet, Box 210, 171 77 Stockholm.

Summary

Secondary prevention in ischaemic heart disease; a significant determinant of prognosis

Ulf de Faire

Läkartidningen 1998; 95: 4588-94

Ischaemic heart disease and myocardial infarction mortality rates have been steadily decreasing in many countries, since the late '60s in the USA, for example, and since the early '80s in Sweden. The decline in myocardial infarction mortality has been attributed both to improved treatment and to a decreased incidence. Analyses in the USA have suggested secondary preventive measures to contribute more to the decline in ischaemic heart disease mortality than formerly. Life-style modifications, acute intervention, and various well-documented pharmacological treatment options beneficially affect prognosis and survival. However, treatment is still suboptimal in many cases.

Correspondence: Professor Ulf de Faire, Cardiovascular Epidemiology Division, Karolinska institutet, Box 219, SE-171 77 Stockholm, Sweden.