

Nitroglycerinpræparater

Virkning og toleranceudvikling

OVERSIGTSARTIKEL

Lars Kjøller-Hansen, Søren Boesgaard,
Jørn Bech Laursen, Henrik Enghusen Poulsen
& Jan Aldershvile

Resumé

Organiske nitroestre som fx nitroglycerin, isosorbid dinitrat og isosorbid-5-mononitrat er inaktive prodrugs som via en fælles virkningsmekanisme medfører vasodilatation efter metabolisering til nitrogenoxid (NO). NO er sandsynligvis identisk med endotelderivert relaxerende faktor (EDRF), en kraftig vasodilatator som bl.a. produceres af karvæggenes endotelceller. Man kan således betragte nitraterne som en farmakologisk pendant til organismens endogene EDRF-produktion. Præparaterne har været anvendt problemfrit gennem flere årtier i behandlingen af angina pectoris, og nyere indikationsområder omfatter bl.a. akut og kronisk hjerteinsufficiensbehandling. Toleranceudvikling (dvs. afsvækket virkning) er et problem med alle stofferne i denne gruppe. Årsagen hertil er uafklaret, men der er formentlig tale om både direkte metaboliske ændringer og systemiske neurohormonale modregulationsmekanismer. I praksis kan man undgå toleranceudviklingen ved at inkorporere et såkaldt »nitratfrit« interval i hvert behandlingsdøgn. Effektiv døgndækning skal ikke tilstræbes. Doseringen bør derimod individualiseres således, at dosis gives på den tid af døgnnet, hvor behovet hos den enkelte patient er størst. □

Nitroglycerin-(NTG)-præparater har været anvendt til behandling af hjerte-kar-sygdomme gennem mere end 100 år (1). Trods dette har baggrunden for de kliniske virkninger været delvis uafklaret, og først i de senere år har man opnået en biologisk indsigt i præparaternes virkningsmekanisme.

Nitrater anvendes i dag primært til behandling af stabil, ustabil og vasospastisk angina pectoris. Der synes også at være et stigende anvendelsesområde hos patienter med akut myokardieinfarkt samt akut og kronisk hjerteinsufficiens. Rapporter om manglende klinisk effekt af perorale langtidsvirkende nitratpræparater (pga. stor hepatisk første passage metabolisme) bragte denne type præparater i miskredit i midten af 1970'erne, men senere undersøgelser har vist, at denne behandlingsform med fordel kan anvendes.

Samtidig har et andet problem imidlertid pådraget sig øget opmærksomhed: det forhold, at virkningen af nitratpræparaterne aftager under langtidsbehandling, den såkaldte nitrattolerance.

Virkningsmekanisme

Organiske nitrater som fx nitroglycerin, isosorbid dinitrat og isosorbid-5-mononitrat er uden virkning i sig selv (inaktive prodrugs) (2). Stofferne, som også går under betegnelsen nitrovasodilatorer, har en fælles virkningsmekanisme og metaboliseres i karrenes glatte muskelceller direkte til nitrogenoxid (NO) eller evt. til nitrosotoler som fx nitrosocystein (2). Sidstnævnte kan spontant afgive NO, der opfattes som den ultimative og aktive nitratmetabolit.

Metabolismevejen fra nitrat til NO er endnu ikke fuldt afklaret, men inkluderer enzymatiske processer relateret til cellemembranen samt reaktion med SH-grupper (tioler). Den endelige relaxation af blodkarrenes glatte muskelceller sker ved en NO-medieret aktivering af den opløselige guanylatcyklase og efterfølgende stigning i cGMP (2).

Endotelceller er metabolisk særdeles aktive og producerer en række vasoaktive substanser (3). Endotelderivert relaxerende faktor (EDRF) afgives fra endotelcellerne og udløser relaxation af karvæggenes underliggende glatte muskulatur. Dette har specielt betydning i arteriesystemet, hvor der sker en kontinuerlig frigivelse af EDRF (4). Blokering af EDRF-produktionen medfører et markant fald i gennemstrømning og stigning i blodtryk som udtryk for, at kardonus er afhængig af den basale EDRF-produktion (4).

EDRF er sandsynligvis identisk med NO, og det er således muligt at betragte nitraterne som en farmakologisk eller eksogen pendant til EDRF.

I relation til nitraters virkning må man primært skelne mellem tre forskellige karsenge, nemlig venøse kar, epikardiale koronararterier og systemkredsløbets arterier (Fig. 1) (5, 6). Yderligere er det på den arterielle side formentlig væsentligt at skelne mellem store og små kar (<100 µm) (7). Lave NTG-doser giver betydende venøs dilatation med

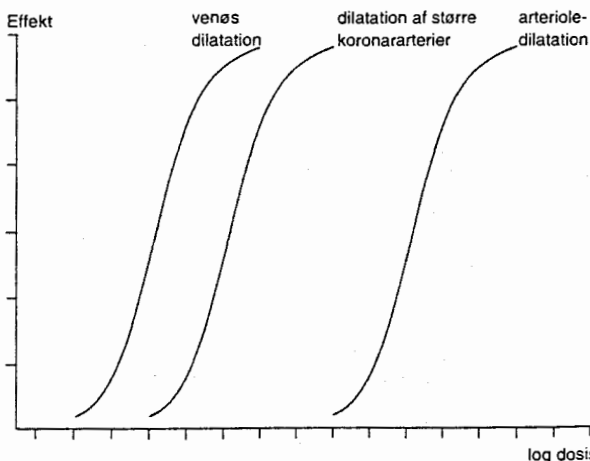


Fig. 1. Stileret fremstilling af dosis-respons-kurver for nitroglycerin i vener, koronararterier og systemiske arterioler >100 µm.

redistribution af det cirkulerende blodvolumen og pooling af blod i bl.a. det splanchniske system samt nedsat venøst tilbageløb til hjertet. Lave til moderate doser giver dilatation af større epikardiale koronararterier, og først ved store doser ses fald i den systemiske vaskulære modstand svarende til dilatation af systemisk arterielle kar. Årsagen til karrenes forskellige følsomhed er uafklaret, men en mulig forklaring kan være, at vener har en lav basal NO-produktion i forhold til arterielle kar. Man kan således forestille sig, at virkningen af eksogent tilført NO tydeligst ses i kar, hvor NO-produktionen i forvejen er lav, da eksogent tilført NO (fra fx NTG) her vil få en relativt større betydning for blodkarrets tonus.

NTG's effekt på den arterielle side skyldes dilatation af større kar, idet NTG ikke har nogen virkning på små modstandskar (<100 µm) (7). Tilførsel af tioler (fx cystein) ændrer på dette forhold, så også små kar kan dilateres med NTG (8).

Klinisk anvendelse

Inden for det kardiiovaskulære område anvendes nitrater primært til behandling af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens, og præparaterne er fortsat det eneste effektive valg ved det akutte angina pectoris anfald. Ved *stabil angina pectoris* findes hyppigst asymmetriske aterosklerotiske læsioner i koronararterierne. Endotelcellefunktionen over sådanne plaques er hæmmet, evt. ophævet, med deraf følgende manglende lokal EDRF-produktion og sekundært tendens til vasokonstriktion i det afficerede område (9). NTG-præparaternes virkninger ved stabil angina pectoris er multifaktorielle, idet de medfører såvel øget ilttilførsel som et reduceret iltbehov (10). I koronarkredsløbet modvirker den farmakologisk tilførte NO tendensen til abnorm vasokonstriktion i det aterosklerotisk ladede område og medfører en generel dilatation af større epikardiale arterier og øget kollateral strømning til de iskæmiske områder, forhold som samlet betyder øget ilttilbud til det iskæmiske område. Den venøse dilatation medfører fald i det slutdiastoliske tryk i venstre ventrikel og evt. reduceret kammerstørrelse, forhold som medfører dels bedre myokardial gennemblødning, dels reduceret iltforbrug. Endelig vil en eventuel perifer arteriel vasodilatation medføre afterload-reduktion og dermed reduceret iltbehov.

Intravenøs infusion af NTG er almindeligt anvendt hos patienter med *ustabil angina pectoris*, til trods for at kun et beskedent antal klinisk kontrollerede undersøgelser har dokumenteret værdien (11). Patofysiologisk er disse patienter karakteriseret ved intrakoronar trombocyttaggregation, trombedannelse og defekt endotelcellefunktion i de epikardiale koronararterier. Ud over de tidligere nævnte virkninger har NTG i denne sammenhæng en antiaggregatorisk virkning på trombocyterne (12). Intravenøs NTG behandling (normalt 0,3-0,8 µg/kg/min) er hos denne patientkategori at opfatte som et supplement til anden behandling med fx betablokker eller calciumantagonist. På grund af muligheden for eventuelle rebound-fænomener bør nitratinfusionen aftrappes over en kortere periode. Er der imidlertid behov for efterfølgende peroral nitratbehandling, kan infusionen normalt ophøre ca. en time efter første tabletindtagelse.

Hos patienter med akut *myokardieinfarkt* er det endnu uafklaret, om NTG har en sikker gavnlig effekt (13, 14). Der er gennemført flere mindre kontrollerede undersøgel-

ser, men indtil videre har man kun i metaanalyser kunnet demonstrere en signifikant NTG-relateret mortalitetsreduktion (30%) (15). Nitraternes værdi hos trombolyselbehandlede patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) efterprøves for øjeblikket i store europæiske multicenterundersøgelser (ISIS 4, GISSI 3). Patienter uden tegn på koronar reperfusion efter trombolyselbehandling har muligvis gavn af nitratbehandling (16), og hos patienter med forvægsinfarkt synes NTG at kunne påvirke venstre ventrikel geometriske ændringer (remodellering) i positiv retning (14). Ved bagvægsinfarkter er der ikke fundet nogen mortalitetsreduktion efter NTG-behandling (14). Disse patienter har hyppigt samtidig involvering af højre ventrikel og er derfor ofte afhængige af et højt venøst fyldningsstryk, hvorfor NTG i disse tilfælde må formodes at være en u hensigtsmæssig behandlingform.

Nitroprussid klassificeres ofte som et nitrat eller nitratlignende stof, da en af stoffets virkningsmekanismer beror på en direkte NO-frigivelse. Dette stof har imidlertid en hæmodynamisk profil, som adskiller det væsentligt fra øvrige nitrater. Publicerede data tyder på, at det næppe er tilrådeligt at anvende dette stof hos AMI-patienter, medmindre der samtidig foreligger hypertension eller venstre ventrikel svigt (17, 18).

Hos patienter med *hjerneinsufficiens* har nitraterne en række virkninger, som resulterer i et fald i ventriklernes fyldningsstryk, i pulmonaltryk og pulmonal vaskulær modstand samt forbedring af specielt pulmonale stasesymptomer (19). Ved større doser nitrat får patienter med nedsat venstre ventrikel funktion og hjerteinsufficiens et øget slag- og minutvolumen. I modsætning hertil ses uændret minutvolumen, når NTG anvendes hos patienter med normal central hæmodynamik.

Kombinationen af nitrater og hydralazin ser ud til at bedre overlevelsen hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (20), men overlevelsesgevinsten er mindre end ved anvendelse af angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere (21). Hvad angår øgning i minutvolumen og fysisk formåen, synes kombinationsbehandlingen med hydralazin/nitrat dog at være ACE-hæmmerbehandlingen overlegen (21). Nitraternes værdi som supplement til ACE-hæmmerbehandling er ikke afklaret. Ved akut hjerteinsufficiens er nitratbehandling derimod veletableret, da effekten sætter hurtigt ind og er nemt styrbar.

Nitrattolerance

Den vigtigste begrænsning i brugen af nitrater er tendensen til en afsvækket effekt over tid, såkaldt nitrattolerance. Udviklingen af tolerance kan være delvis eller komplet (dvs. helt ophævet virkning) og kan ses i løbet af 24 timer (Fig. 2) (22-24). Faktorer, som favoriserer toleranceudvikling, er hyppig dosering, store doser og relativt konstante plasmakoncentrationer. Dette ses specielt ved NTG-infusion, plastebehandling, anvendelse af retardtabletter og hyppige større doser af standardformulerede tabletter. I praksis har det vist sig, at man ved at inkludere et nitratfrit interval i løbet af døgnet (som anført i Tabel 1) kan opretholde effekten af nitraterne under langtidsbehandling (25). Denne form for dosering medfører, at behandlingen ikke giver døgn dækning, og at relevant klinisk effekt kun kan oprettholdes i omkring 12 timer. Doseringen skal derfor individualiseres således, at dosis gives på den tid af døgnet,

Øget tid (s) til angina pectoris

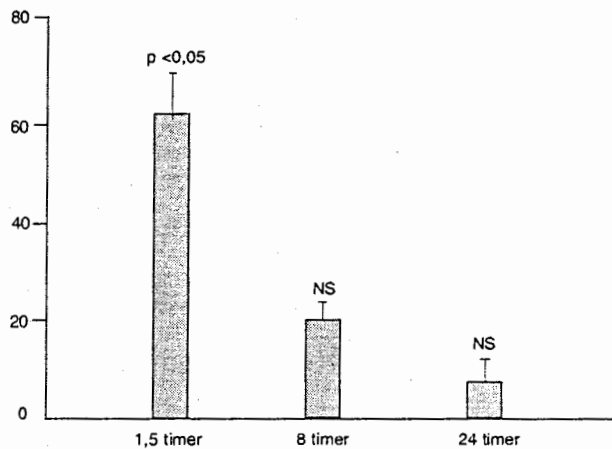


Fig. 2. Ændringer i tid (mean SEM) til anstrengelsesudløst angina pectoris under 24 timers infusion med isosorbid dinitrat hos otte patienter med stabil angina pectoris. 0 = tid til angina før infusionsindledning. (Modificeret efter ref. 24).

hvor behovet hos den enkelte patient er størst. Har patienten behov for døgndprofylakse, må behandlingen suppleres med fx betablokker eller calciumantagonist. Selv ved hyppig anvendelse af sublingval NTG er der ikke beskrevet tolerance, hvorfor manglende effekt ved denne administrationsform må tillægges andre forhold som fx udvikling af ustabil angina eller AMI.

Årsagen til toleranceudvikling er fortsat debatteret, men to hypoteser har tiltrukket sig særlig opmærksomhed. Ifølge »SH-depleteringsteorien« resulterer nitratmetabolisme i et forbrug af den glatte muskelcelles reducerede tioler (frie SH-grupper), da oxidation af SH-grupper (i fx cystein og glutation) er et nødvendigt led i nitraternes metabolisme til NO (2). In vitro ses da også et fald i den intracellulære tiolkoncentration (26), reduceret metabolismehastighed og dermed nedsat glat muskelcelle relaxation i forbindelse med nitrateksposition. På baggrund af dette har man forestillet sig, at indgift af tiolholdige stoffer kan forhindre/forsinke udvikling af nitratolerance. Flere kliniske undersøgelser viser, at administration af tioldonorer (fx N-acetylcystein) forstærker virkningen af NTG hos patienter, der har udviklet nitratolerance (27, 28). Nitrat/tiol-interaktioner synes at kunne foregå såvel intra-

Tabel 1. Dokumenteret effektive behandlingsregimer for forskellige nitratformuleringer, dvs. doseringsregimer så udvikling af tolerance undgås.

Præparat	Doseringsforslag		
	startdosis	vedligeholdelse	frit interval
Isosorbid dinitrat	5 mg × 3	20 mg × 3	12-14 timer
Isosorbid dinitrat	40 mg × 1	40-80 mg × 2 120 mg × 1	16 timer
Isosorbid- 5-mononitrat	10 mg × 2	20 mg × 3	10-14 timer
Isosorbid- 5-mononitrat R.	30 mg × 1	60 mg × 1(2) 120 mg × 1	16 timer
Nitroglycerinplaster . .	5 mg	10-20 mg × 1	12 timer

ekstracellulært (29), men den ekstracellulære interaktion ser ud til at være et toleranceafhængigt fænomen (30). Da N-acetylcystein primært påvirker denne interaktionsform, er den kliniske effekt af dette stof formentlig nitratoleranceafhængig (30). Dette er i overensstemmelse med, at N-acetylcystein forstærker virkningen af NTG såvel akut som i forbindelse med nitratolerance (31). Enkelte nyere undersøgelser synes da også at pege i retning af, at den oprindelige SH-depleteringsteori er forkert, og at der snarere er tale om en ændret enzymaktivitet end egentlig mangel på reaktive SH-grupper (32, 33).

En anden forklaring på toleranceudvikling relateres til en kompensatorisk neurohormonal modregulering, som ophæver den initiale vasodilatatoriske nitrateffekt. Denne antagelse støttes af undersøgelser, som viser aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet og stigning i plasmakatekolaminer i forbindelse med påbegyndt nitratterapi (34, 35). Disse hormonale ændringer kan modvirke den hæmodynamiske nitrateffekt pga. den resulterende vasokonstriktion og det øgede plasmavolumen sekundært til vand- og saltretention. Det er i denne forbindelse interessant, at ACE-hæmmerbehandling synes at kunne påvirke toleranceudvikling under langtidsbehandling med NTG, og at N-acetylcystein har en vis ACE-hæmmende virkning (36, 37). Imidlertid kan der i isolerede karsegmenter også udvikles tolerance efter nitrateksposition (38), hvorfor den hormonale modregulering ikke alene forklarer toleranceproblematikken.

Alt i alt synes flere faktorer involveret i udviklingen af nitratolerance. Den kliniske tolerance skyldes formentlig en kombination af 1) en direkte hæmning af farmakologisk aktivitet pga. ændret metabolisme og 2) en indirekte hæmning af nitratvirkningen pga. reflekskompensatoriske modreguleringsmekanismer. Tilsyneladende effektive behandlingsmetoder (tioldonorer, ACE-hæmmere etc.) er stadig på det eksperimentelle plan.

Konklusion

Ud fra det ovenfor anførte synes nitrater i mange sammenhænge at være ideelle farmaka i behandlingen af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens. EDRF-produktionen er nedsat ved bl.a. de nævnte tilstande, og nitraterne kan opfattes som en fysiologisk substitutionsbehandling. Præparaterne har været anvendt problemfrit gennem flere årtier, og deres bivirkninger er få og velkendte (hovedpine og hypotension). Nitraterne har ikke som beta- og calciumblokkere en negativ inotrop effekt, og de kan kombineres med alle andre kardiovaskulære farmaka. Endelig har disse præparater en gunstig hæmodynamisk profil ved såvel akut som kronisk hjerteinsufficiens. Imidlertid udvikles hos flertallet af patienterne tolerance under vedvarende terapi, og indtil dette problem er løst, sætter toleranceudvikling en begrænsning for stoffernes anvendelighed. Indikationsområdet for præparaterne er udvidet, men undersøgelser, som dokumenterer en effekt på mortalitet, mangler endnu på de fleste indikationer. Dette på trods af, at NTG er et af de ældst kendte farmaka.

Langtidsvirkende nitrater kan give antianginøs dækning i op til 12-16 timer per døgn uden udvikling af tolerance. Behandlingen bør individualiseres således, at dosis placeres i den del af døgnnet, hvor patienten har størst behandlingsbehov.

Summary

Lars Kjølner-Hansen, Søren Boesgaard, Jørn Bech Laursen, Henrik Enghusen Poulsen & Jan Aldershvile:

Nitroglycerin medication: effect and tolerance.

Ugeskr Læger 1994; 156: 3621-5.

Nitroglycerin and other organic nitrates are beneficial in ischaemic heart disease and myocardial infarction and as adjunctive therapy in congestive heart failure. The nitrates are inactive prodrugs, and their vascular effects depend on metabolic conversion to vasoactive intermediates like nitric oxide and/or nitrosothiols with subsequent stimulation of guanylate cyclase causing increased formation of cyclic GMP. The compounds relax vascular smooth muscle producing venous dilatation at low concentrations and at higher concentrations dilation of coronary arteries and collaterals and systemic arterial vessels. Nitrate tolerance is, however, a problem with continuous nitrate therapy. Tolerance is most likely to occur with frequent dosing or with the use of longacting nitrates or transdermal applications resulting in constant plasma concentrations. Therapeutic strategies should be designed to provide a daily low-nitrate period or nitratefree period to obviate the development of tolerance and thus maintain the antianginal effects.

Reprints: Lars Kjølner-Hansen, medicinsk afdeling B, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Hjerteforeningen, Jørgen Møllers Fond og Alfred Benzons Fond takkes for økonomisk støtte.

Addendum: Præliminære data fra de to store multicenterundersøgelser ISIS 4 og GISSI 3 viser, at nitrater tilsyneladende ikke har nogen umiddelbar effekt på overlevelsen hos patienter med trombolysebehandlet myokardieinfarkt.

Litteratur

- Murrell W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; I: 80-1.
- Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kowaluk EA. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol* 1992; 70: 5B-10B.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 42: 109-34.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; II: 997-1000.
- Abrams J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110: 216-24.
- Bassenge E, Strein K. Dose-dependent effects of isosorbide-5-mononitrate on the venous, arterial and coronary arterial system of conscious dogs. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986; 334: 100-4.
- Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990; 258: H515-H520.
- Kurz MA, Lamping KG, Bates JN, Eastham CL, Marcus ML, Harrison DG. Mechanisms responsible for the heterogenous coronary microvascular response to nitroglycerin. *Circ Res* 1991; 68: 847-55.
- Zeiber AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
- Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988; 259: 396-401.
- Horowitz JD. Role of nitrates in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 64B-71B.
- Diodati J, Theroux P, Latour J-G, Lacoste L, Lam JY, Waters D. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 683-8.
- Flaherty JT. Role of nitrates in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 73B-81B.
- Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complications. Effect of timing, dosage and infarct location. *circulation* 1988; 78: 906-9.
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto S. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction. An overview over randomized trials. *Lancet* 1988; I: 1088-92.
- Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Joen T, Iversen E, Jensen G, Jeppesen D et al. Reduced infarct size in non-reperfused myocardial infarction by combined infusion of isosorbide dinitrate and streptokinase. *Am Heart J* 1992; 124: 1139-44.
- Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated with left ventricular failure. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-33.
- Durrer JD, Lie KL, Van Capell FJT. Effect of sodium nitroprusside on mortality in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 306: 1121.
- Cohn JN. Mechanisms of action and efficacy of nitrates in heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 88-92.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
- Zimirin D, Reichel N, Bogin KT, Augrigemma G, Douglas P, Berko B et al. Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation* 1988; 77: 1376-84.
- Steering Committee of the Transdermal Nitroglycerin Cooperative Study. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous 24-hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1263-73.
- Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE. Preventive administration of intravenous N-acetylcysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992; 85: 143-9.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 (suppl 1): s35-s51.
- Needleman P, Jakschik B, Johnson EM. Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187: 324-31.
- May DC, Popma JJ, Black WH, Schaefer S, Lee HR, Levine BD et al. In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 317: 805-9.
- Levy WS, Katz RJ, Wasserman AG. Methionine restores the venodilative response to nitroglycerin after the development of tolerance. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 474-9.
- Fung HL, Chong S, Kowaluk E, Hough K, Kakemi M. Mechanisms for the pharmacologic interaction of organic nitrates with thiols. Existence of an extracellular pathway for reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245: 524-30.
- Boesgaard S, Poulsen HE, Aldershvile J, Loft S, Anderson ME, Meister A. Acute effects of nitroglycerin depend on both plasma and intracellular sulfhydryl compound levels in vivo. Effect of agents with different sulfhydryl modulating properties. *Circulation* 1993; 87: 547-53.
- Winniford MD, Kennedy PL, Wells PJ, Hillis LD. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation* 1986; 73: 138-42.

32. Romanin C, Kukovetz WR. Tolerance to nitroglycerin is caused by reduced guanylate cyclase activation. *J Moll Cell Cardiol* 1989; 21: 21-48.
33. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Loft S, Anderson ME, Meister A. Nitrate tolerance in vivo is not associated with depletion of arterial or venous thiol levels. *Circ Res* 1994; 74: 115-20.
34. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak M. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 317: 799-804.
35. Parker JO, Parker JD. Neurohormonal activation during nitrate therapy: a possible mechanism for tolerance. *Am J Cardiol* 1992; 70: 93B-97B.
36. Katz RJ, Levy WS, Buff L, Wasserman AG. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991; 83: 1271-7.
37. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Christensen S, Dige-Petersen H, Giese J. N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 1239-44.
38. Torresi J, Horowitz JD, Dusting GJ. Prevention and reversal of tolerance to nitroglycerine with N-acetylcysteine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 76: 572-6.

Ekstremitetsbevarelse eller amputation ved svære traumer

OVERSIGTSARTIKEL

Lars Bo Ebskov

Resumé

I klinisk praksis kan det være vanskeligt at vurdere, hvorvidt en svært laderet ekstremitet kan og skal bevares, eller om der skal foretages primær amputation.

En lang række parametre skal tages i betragtning, og visse skader bør umiddelbart lede til primær amputation. Fem forskellige scoringssystemer, der er udviklet specifikt til afklaring af den ovenfor anførte problemstilling, evalueres. □

Svære traumatiske underekstremitetslæsioner er relativt sjældne i Danmark. Der findes ingen egentlige traumecentre. Det er derfor vanskeligt at opnå rutine i at håndtere denne patientkategori, der ofte har andre svære skader. Amputationsraten efter svære ekstremitetslæsioner er betydelig (1-8). For gruppen med komplet traumatisk amputation (børn undtaget) er beslutningsprocessen relativt simpel. Svære irreversible nervelæsioner (n. ischiadicus eller n. tibialis posterior), knusningslæsioner i kombination med langvarig iskæmi og svære ledsagende kraniocerebrale, torakale, abdominale eller pelvine læsioner frembyder heller ikke store beslutningsmæssige problemer, idet umiddelbar amputation fordres (6, 8-12). De sidste 10-20 års udvikling (13-19) har imidlertid gjort det muligt at bevare selv svært beskadigede ekstremiteter, som tidligere uden tvivl var blevet amputeret. Denne udvikling har medført, at de behandlende ortopædkirurger ud over en lang række andre vigtige forhold også må holde sig et helt centralt spørgsmål for øje: »Er det med overvejende sandsynlighed i patientens interesse at forsøge en ekstremitetsbevarelse frem for primær amputation med hurtig proteseersyning, mobilisering og mulighed for hurtig udskrivelse?«.

Amtssygehuset i Herlev, ortopædkirurgisk afdeling T.

En forkert beslutning kan føre til langvarig indlæggelse med utallige operationer (1, 8, 20-22), og i værste fald være direkte livstruende for patienten (1, 2, 23, 24).

For at understøtte den vanskelige beslutningsproces har man gennem de seneste år udarbejdet en række scoringssystemer, hvor faktorer vedrørende traumat kvantiteres. Der opnås en samlet scoring, der enten peger i retning af primær amputation eller forsøg på ekstremitetsbevarelse.

Formålet med denne oversigtsartikel er at diskutere de præsenterede scoringssystemer.

Når de vitale funktioner hos en patient med svær underekstremitetslæsion er stabiliseret, er det den ansvarshavende ortopædkirurges opgave i samarbejde med de relevante specialister at vurdere, om ekstremiteten kan og skal reddes.

I Danmark bygger beslutningsprocessen helt overvejende på klinisk erfaring, som kan være vanskelig eller umulig at erhverve sig. De traditionelle frakturinddelingskriterier udsiger intet, der umiddelbart hjælper en til den rigtige beslutning vedrørende indikationen for primær amputation. På mange amerikanske traumecentre, hvor svære underekstremitetslæsioner, typisk forårsaget af skud og trafiklæsioner, er hyppige, benyttes i stigende omfang såkaldte scoringssystemer til at understøtte den kliniske beslutningsproces, enkelte steder endog prospektivt (*Gotschall F. Personlig meddelelse, 1991*). Det bør understreges at scoringssystemer designet til underekstremitetslæsioner ikke umiddelbart kan benyttes ved overekstremitetslæsioner (25).

Mangled Extremity Syndrome Index (MESI)

MESI stammer fra 1985 og er således det ældste af scoringssystemerne (26). Det (Tabel 1) adskiller sig på to væsentlige punkter fra de øvrige. For det første kan det benyttes ved overekstremitetslæsioner, og for det andet indeholder det en udbygget scoringsdel (Injury Severity Score) for skader på andre kropsdele (27). Retrospektiv analyse af 17 alvorligt tilskadekomne patienter viste, at en scoring på 20 eller derover nødvendiggør amputation. Er score under