

Farmakologisk behandling af akut koronart syndrom

Denne artikel giver med udgangspunkt i tre nye danske rapporter et overblik over de farmakologiske behandlingsprincipper for akut koronart syndrom (AKS): Akut koronart syndrom fra Dansk Cardiologisk Selskab, Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulær sygdom fra Dansk Cardiologisk Selskab og Referenceprogram for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST-segmentelevation i ekg'et fra Sekretariatet for Referenceprogrammer.

AKS omfatter patienter med ST-elevations-myokardieinfarkt (STEMI), ca. 6.000 indlæggelser per år, non-ST-elevationsinfarkt (NSTEMI), ca. 9.000 indlæggelser per år og ustabil angina pectoris (UAP), ca. 7.000 indlæggelser per år.

AKS skyldes hyppigst ruptur af den fibrinøse kappe i et aterosklerotisk plaque. Dette medfører kraftig trombocytaktivering, der fører til den hvide trombe. Oven på denne dannes den røde trombe, der fortrinsvis består af fibrin og erythrocytter. Afhængig af om koronarkarret lukker helt eller ej, forårsages STEMI eller NSTEMI/UAP.

Behandlingen inddeles i specifik behandling – dvs. behandling, der er afhængig af, om patienten har STEMI eller NSTEMI/UAP – og generel behandling, der gives til alle.

PRIMÆR BEHANDLING

Specifik behandling

STEMI

Behandlingen af STEMI sigter på at genåbne karret, og behandlingen

påbegyndes hurtigst muligt efter symptomdebut.

Primær PCI er ballondilatation uden forudgående fibrinolyse eventuelt med indsættelse af stent. PCI nedsætter dødeligheden mere end fibrinolyse. Dette er dokumenteret i talrige studier, heriblandt det danske DANAMI II-studie. En metaanalyse fra 2003 af 23 studier inkluderede i alt 7.739 patienter. Undersøgelsen viste en korttidsmortalitet (4-6 uger efter AMI) på 9,3 % efter fibrinolyse og 7,0 % efter PCI ($p=0,0002$). Forskellen blev reduceret, når man så på langtidsmortalitet (6-18 måneder efter AMI), men var stadig signifikant. Primær PCI var ligeledes overlegen med hensyn til sygelighed (reinfarkt, apopleksi).

Primær PCI medfører ofte, at patienten flyttes. I en metaanalyse (i alt 3.750 patienter) medførte overflytningen til en kardiologisk afdeling med invasiv funktion en tidsforsinkelse på op til tre timer. Man fandt samme mortalitet hos PCI-behandlede og trombolysede behandlede, men signifikant færre tilfælde af det kombinerede endepunkt død, reinfarkt og apopleksi efter 30 dage hos PCI-behandlede (7,8 %) vs. fibrinolysebehandlede (13,5 %).

Fibrinolyse er medicinsk opløsning af blodproppen med streptase eller mere fibrinselektive fibrinolytika (alteplase, tenecteplase, reteplase). Fibrinolyse reducerer mortaliteten sammenlignet med placebo. Behandlingen er kun indiceret til patienter med ST-segment-

Juni 2005

**Farmakologisk behandling af
akut koronart syndrom side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

elevation eller nyopstået venstresidigt grenblok.

To nyere undersøgelser har vist, at fibrinolyse kan være et ligeværdigt alternativ til PCI, såfremt behandlingen påbegyndes meget tidligt, dvs. før ankomst til hospitalet.

En metaanalyse (n=58.600) fandt en 35-dages mortalitet på 9,6 % hos fibrinolysebehandlede og 11,5 % hos placebobehandlede. Gevinsten ved fibrinolyse var større, jo hurtigere den blev påbegyndt efter symptomdebut, men ikke bedre end placebo, hvis den påbegyndtes efter 12 timer. Fibrinolyse var associeret med en lille, men signifikant øget risiko for apopleksi (1,2 % vs. 0,8 %).

PCI bør være førstevalgsbehandling til patienter med STEMI. Meget lang transportvej (over to-tre timer) eller andre praktiske problemer kan dog umuliggøre dette valg. Andet valg er fibrinolyse.

Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer trombocyttaggregationen og dannelsen af den hvide trombe gennem nedsat produktion af tromboxan A₂. Behandlingen startes snarest muligt efter symptomdebut, gerne præhospitalt. Der gives 300 mg ASA. Vedligeholdelsesdosis er 75 mg, der fortsættes livslangt. Effekten er veldokumenteret både mht. mortalitet og frekvens af reinfarkt. I ISIS-2-undersøgelsen indgik 17.187 patienter mistænkt for AMI. Man fandt, at risikoen for vaskulær død reduceredes signifikant ved

brug af ASA (9,4 % døde) versus placebo (11,6 % døde).

Clopidogrel hæmmer trombocyttaggregationen og dannelsen af den hvide trombe gennem reduceret binding af adenosindifosfat (ADP). Til patienter med STEMI anvendes – ud over ASA – clopidogrel kun ved stentimplantation ved PCI i 9-12 måneder samt ved overfølsomhed over for ASA. Anbefalingen ved STEMI og stentimplantation bygger på ekstrapolation af resultater opnået ved studier på NSTEMI/UAP-patienter (se senere).

NSTEMI/UAP

Aktuelt er behandlingen ens for patienter med NSTEMI og UAP. Den akutte specifikke behandling består af en aggressiv antitrombotisk behandling, der begrænser den trombotiske aktivitet. Senere foretages evt. subakut eller elektiv koronararteriografi. Den antitrombotiske behandling består af ASA, clopidogrel, heparin og evt. glykoprotein-hæmmere.

ASA: Fire studier har undersøgt effekten af ASA over for placebo i den akutte fase og fundet en signifikant absolut risikoreduktion på ca. 6 % for AMI og død. Der er også fundet effekt af længere tids behandling. Doserne er de samme som ved STEMI.

Clopidogrel: Clopidogrel gives sammen med ASA i doseringen 300 mg som støddosis efterfulgt af 75 mg daglig i 9-12 måneder, hvorefter

det seponeres. Anbefalingen bygger på CURE-studiet, hvor 12.562 patienter med AKS uden ST-elevation blev behandlet med ASA alene versus ASA og clopidogrel (300 mg initialt, herefter 75 mg dgl.). Efter 24 timer var der signifikant effekt af clopidogrel på det primære endepunkt (kombinationen af kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller apopleksi), som blev reduceret fra 11,4 til 9,3 % med clopidogrel vs. placebo over gennemsnitlig 9 måneders behandling. Anbefalingen er også velunderbygget i tilfælde af opfølgende PCI-behandling med stentanlæggelse i PCI-CURE- og i CREDO-studierne.

Kombinationen ASA-clopidogrel gav i CURE-studiet en let øget risiko for større blødning (3,7 % vs. 2,7 %) i forhold til ASA + placebo (p=0,001), mens risikoen for livstruende blødning ikke var øget. I PCI-CURE var der ikke signifikant øget risiko for større eller livstruende blødninger.

Hepariner hæmmer dannelsen af den røde trombe. Hepariner kan administreres som lavmolekylært heparin (LMH) og ufraktioneret heparin (UH). Fordelen ved brug af LMH er, at det ikke kræver kontrol af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), men doseres efter vægt.

En metaanalyse (n=17.157), viste, at UH eller LMH som tillæg til ASA reducerer forekomsten af død + myokardieinfarkt med 2,9 %. LMH var ligeværdig med UH. I FRISC-II-undersøgelsen blev det vist, at forekomsten af død + myokardieinfarkt kunne reduceres ved at fortsætte behandlingen med LMH (dalteparin) frem til revaskularisering. Alle NSTEMI/UAP-patienter bør derfor behandles med LMH (dalteparin eller enoxaparin) i 5-7 dage eller frem til en eventuel revaskularisering.

Glykoprotein (GP)-hæmmere bloke-

Tabel 1. Primær behandling i almen praksis til patienter med akut koronarsyndrom.

Behandling	Indikation
Acetylsalicylsyre 300 mg	Reducere iskæmien
Glycerylnitrat (nitroglycerin): Resoribl. 0,25-0,5 mg Spray 1-2 pust på tungen Morfika: 5 mg morfin i.v efter behov (højst 50 mg)	Smertestillende
Furosemid 40-80 mg	Tegn til hjerteinsufficiens
O ₂	Tegn til hjerteinsufficiens eller hypoksi

rer trombocyttens glykoprotein IIb/IIIa-receptorer og hæmmer dannelsen af den hvide trombe. GP-hæmmere anvendes til patienter med UAP/NSTEMI forudsat, at KAG (koronararteriografi)/PCI kan udføres inden for få døgn, og de kliniske symptomer er vedvarende.

I Danmark markedsføres abciximab (ReoPro), eptifibatid (Integrilin) og tirofiban (Aggrastat). Stofferne anvendes i kombination med ASA og heparin. Patienter, som skal have udført KAG + PCI, bør først behandles med clopidogrel 6-12 timer før undersøgelse/behandling pga. blødningsrisiko, når clopidogrel kombineres med GP-hæmmere. Der foreligger for både eptifibatid og tirofiban dokumentation for reduktion af død, myokardieinfarkt og refraktær iskæmi. Gevinsten sås i disse studier fortrinsvis hos højrisikopatienter, der gennemgik tidlig invasiv udredning og revaskularisering (< 72-96 timer).

Alle tre stoffer reducerer forekomsten af død + myokardieinfarkt, når behandlingen påbegyndes i forbindelse med PCI og anvendes som tillægsbehandling til ASA og heparin. Ved pooling af data fra tre studier ses en samlet reduktion fra 8,9 % til 5,8 %.

Generel behandling

Den generelle behandling består af smertebehandling og begrænsning af myokardieiskæmien samt forebyggelse og behandling af komplikationer. Iskæmien søges nedsat ved at begrænse myokardiets iltforbrug gennem reduktion af hjerterefrekvens, blodtryksnænkning eller vasodilatation. Der kan også blive tale om behandling med antiarytmika, diuretika, atropin og antiemetika (omtales ikke nærmere). Behandling, der kan institueres i almen praksis, er anført i Tabel 1.

Tabel 2. *Opfølgende behandling som AKS patienter kan udskrives med.*

Acetylsalicylsyre 75 mg dgl.	Livslang behandling til alle AKS patienter. Højrisikopatienter med tidligere ulcusblødning bør behandles med ASA 75 mg + esomeprazol 20 mg. Alternativt clopidogrel 75 mg dgl. livslangt
Clopidogrel 75 mg dgl. i 9-12 mdr.	Til ptt. med NSTEMI/UAP eller stent-behandlede STEMI-patienter
Betablokker Carvedilol 50 mg Metoprolol 100-200 mg Propranolol 120-240 mg Timolol 20 mg	Livslangt til alle AKS-patienter, dog kun i to år til lavrisikopatienter (ingen angina, normal arbejdstest, god ventrikelfunktion)
ACE-hæmmer	Livslangt til AKS patienter med hjerterinsufficiens (EF ≤ 0,45, kliniske tegn på hertesvigt)
Eplerenon 25-50 mg dgl. i et år	Tillægsbehandling til AKS-patienter med hjerterinsufficiens (EF (ejektionsfraktion) < 0,40), der i forvejen får betablokker og ACE-hæmmer
Statin fx simvastatin 40 mg dgl.	Livslangt til alle AKS-patienter. Optitreres til behandlingsmålet er opnået (se tekst)
AK-behandling Warfarin til INR 2,0-3,0	Til AKS-patienter med kronisk atrieflimren, mural trombe eller mekanisk hjerteklap

Smertebehandling med morfin er effektiv, men uden dokumenteret prognoseforbedrende effekt. Iltterapi på næsekateter indgår i mange afdelingers rutinebehandling, men der er ikke evidens for effekt af iltbehandling til ikke-hypoksiske patienter. Nitrater reducerer preload og afterload ved vasodilatation og virker antiiskæmisk og smertereducerende, men er også uden dokumenteret prognoseforbedrende effekt.

Akut betablokerende behandling virker antiiskæmisk via en sænkning af hjerterefrekvensen og blodtrykket. Metaanalyser og studier med over 50.000 patienter har undersøgt effekten af intravenøs betablokkerbehandling efter AMI. Der er ikke sikker dokumentation for reduktion af mortaliteten ved den akutte behandling. Behandlingen kan – ud fra en fysiologisk betragtning – overvejes til AKS-patienter med hurtig hjerterefrekvens og/eller højt blodtryk. Findes der indikation

for akut betablokerende behandling, men tåler patienten ikke dette, kan der i stedet anvendes en calciumantagonist (verapamil eller diltiazem). Disse har dog ingen dokumenteret risikoreducerende effekt på død og reinfarkt. Calciumantagonister bør ikke anvendes til patienter med hjerterinsufficiens.

OPFØLGENDE BEHANDLING

Den opfølgende behandling (Tabel 2) har til formål at forebygge død, komplikationer og fornyet indlæggelse samt at bedre patientens livskvalitet. Behandlingen påbegyndes ofte på hospitalet, hvorimod den fortsatte kontrol overdrages til den praktiserende læge eller rehabiliteringsambulatorier.

ASA 75 mg dgl. gives livslangt til alle patienter med iskæmisk hjertesygdom. Hvis patienten ikke tåler ASA, gives clopidogrel 75 mg dgl. livslangt. Patienter med tidligere ulcusblødning, eller som udvikler ulcusblødning under ASA-behand-

Adressemærkaten er udskrivet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

ling, kan fortsætte med ASA suppleret med protonpump hæmmer.

Clopidogrel 75 mg dgl. i op til tolv måneder er indiceret til STEMI-patienter, der er behandlet med primær PCI og stent, samt til patienter med NSTEMI/UAP.

Betablokkere: Langtidsbehandling med betablokkere reducerer mortaliteten efter AMI med 20 % (fra 10 % til 8 %). Studierne er udført, før revaskularisering blev almindelig. Patienter, der i dag behandles med revaskularisering, har lav risiko for reinfarkt og død (ingen restangina, god venstre ventrikelfunktion, normal arbejdstest). Der foreligger ikke studier, der vurderer effekten af betablokkere på denne patientgruppe. Det anbefales, at AKS-patienter behandles livslangt med betablokkere (carvedilol, metoprolol, propranolol eller timolol).

ACE-hæmmere har dokumenteret mortalitetsreducerende effekt hos patienter med hjerterinsufficiens – også efter AMI. Der er i tre større studier med hver sin ACE-hæmmer set en absolut risikoreduktion på 5-8 %, svarende til en relativ risikoreduktion på 19-27 %, for død af alle årsager. Tidlig opstart af behandlingen synes at øge behandlingsgevinsten. Ved uacceptable bivirkninger kan en angiotensin-II-antagonist anvendes.

Dokumentation for ACE-hæmmerbehandling af post-AMI-patienter med manifest aterosklerose, men uden hjerterinsufficiens, har ikke vist entydige resultater. Mens der er påvist morbiditets- og mortalitetsreducerende effekt af ramipril og perindopril, har man ikke kunnet dokumentere denne effekt af trandolapril. ACE-hæmmerbehandling bør overvejes til AMI-patienter uden hjertesvigtssymptomer, med bevaret LVEF, men med risiko-

faktorer som hypertension, diabetes mellitus eller perifer aterosklerose.

Aldosteronreceptorantagonister.

Hos patienter med AMI og samtidig venstre ventrikeldysfunktion har et enkelt studie vist, at eplerenon 25-50 mg daglig i et år reducerer dødeligheden fra 16,7 % til 14,4 % og en tilsvarende reduktion i kardiovaskulær død eller sygehusindlæggelser fra 30,0 % til 26,7 % sammenlignet med placebo. Efter det første år vides ikke, om der er effekt af at fortsætte. Sponering kan derfor overvejes eller – hvis patienten er i NYHA klasse 3-4 – bør der i stedet gives spironolakton 25 mg daglig.

Statinbehandling anbefales til alle patienter med AKS. Rationel Farmakoterapi har tidligere behandlet emnet (2003/5 og 2004/3), men behandlingsmålene er aktuelt yderligere skærpet. Ved AKS/iskæmisk hjertesygdom anbefales at starte med 40 mg simvastatin uafhængigt af total-kolesterol (> 3,5 mmol/l). Behandlingsmål er total-kolesterol

< 4,5 mmol/l og LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l. Hvis disse ikke opnås på 40 mg simvastatin, kan dosis øges til 80 mg, eller behandlingen kan ændres til atorvastatin. Der henvises i øvrigt til AKS-vejledningen fra Dansk Cardiologisk Selskab.

AK-behandling er indiceret ved atrieflimren, muraltromber eller mekaniske hjerteklapper. Det ændres ikke af, at patienten får AMI. Warfarin skal da tages sammen med ASA (og/eller clopidogrel). Hos andre AMI-patienter kan AK-behandling overvejes ved anteriore infarkter, tidligere emboli eller ved svært nedsat funktion af venstre ventrikel.

Birgitte Lidegaard Frederiksen, IRF

Se rapporter fra Dansk Cardiologisk selskab og Sekretariatet for Referenceprogrammer, Sfr, på hhv. www.cardio.dk og www.sst.dk/sfr

Referencer kan ses på www.irf.dk

Dine patienter kan læse om farmakologisk behandling af akut koronart syndrom på www.medicinmedfornuft.dk

I gang med ORDIPRAX

Følger du dine egne ordinationer på ORDIPRAX?

Hvis ikke, kommer her et eksempel på, hvordan du kan komme i gang.

1. Har du en pinkode? Du kan kun få adgang til egne data, hvis du sammen med dit ydernummer indtaster en pinkode (udsendt per brev i april 2004). Ny pinkode kan fås ved henvendelse til aga@dkma.dk. Husk at opgive dit ydernummer.
2. Log in: Gå ind på netstedet www.ordiprax.dk. Klik på menupunktet »Lægepraksisdata«. Indtast dit ydernummer og pinkode og klik ok. Du er nu på siden »Lægepraksisdata«.
3. Se eget forbrug: Vælg menupunktet »Kurver« (Vigtigt! Du skal helt ned i bunden af siden). Herefter vælges ATC-kode og niveau. Vil du se på et enkelt lægemiddel, skal du altid vælge »5. ATC niveau«.
4. Hvis du ikke kan huske ATC-koden (det kan de færreste), klikker du på »Søg handelsnavn«. En ny boks kommer frem. I det tomme felt skriver du lægemidlets handelsnavn (ikke indholdsstof). I dette eksempel er navnet Plavix. Klik herefter på feltet »List ATC-koder«. Du får nu at vide, at ATC-koden for clopidogrel (Plavix) er »B01AC04«.
5. I hovedmenuen i feltet ATC-kode vælger du »B01AC04: Clopidogrel«. Tryk på feltet »Vis graf«. Den sorte kurve viser ordinationer af clopidogrel i din egen praksis. Den gule baggrund viser spredningen i hele amtet.
6. Husk at opgive dit ydernummer.