

Legemidler i praksis

Akutt koronarsyndrom hos pasienter som bruker acetylsalisylsyre eller warfarin

Pasienter som bruker acetylsalisylsyre eller warfarin ved debut av akutt koronarsyndrom, har økt risiko i akuttforløpet. Selv om vedkommende bruker acetylsalisylsyre, bør det gis ny raskt-virkende dose og eventuelt tillegg av andre blodplatehemmere. Pasienter som får antikoagulasjonsbehandling med warfarin og så får hjerteinfarkt med ST-elevasjon, bør behandles med fibrinolytika eller primær koronar angioplastikk. INR-nivået må overvåkes nøye, da det er økt risiko for alvorlige blødninger. Etter koronar angioplastikk må warfarinbehandling kombineres med blodplatehemmere.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Harald Vik-Mo

harald.vik-mo@medisin.ntnu.no

Knut Hegbom

Hjertemedisinsk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet

Acetylsalisylsyre og warfarin har en sentral plass i behandlingen av pasienter med tromboemboliske sykdommer. Det er godt dokumentert at acetylsalisylsyre reduserer både dødelighet og nye iskemiske episoder hos pasienter med akutt koronarsyndrom (1). Men mange oppnår ikke tilstrekkelig beskyttelse av acetylsalisylsyre og får nye anfall på tross av langtidsbehandling (1). De som bruker acetylsalisylsyre, har en dårligere prognose enn de ubehandlede (1). Det er i dag sterke holdepunkter for å hevde at acetylsalisylsyre ikke gir tilstrekkelig blodplatehemming hos alle og at dette disponerer for ny trombotisk hendelse (2). Antikoagulasjonsbehandling med warfarin brukes hovedsakelig som profylakse mot tromboemboli hos pasienter med hjerteventiler eller atrieflimmer eller etter hjerteinfarkt. Pågå-

ende antikoagulasjonsbehandling vil gi økt blødningstendens med bruk av fibrinolytika eller potente blodplatehemmere (ramme 1), og kan gi store behandlingsmessige utfordringer i balansen mellom trombose- og blødningsrisiko (3, 4).

I denne artikkelen blir det gjort rede for sykdomsforløpet ved pågående behandling med acetylsalisylsyre eller warfarin og hvilke behandlingsmessige konsekvenser dette vil ha for pasienter med akutt koronarsyndrom.

Acetylsalisylsyre

Den antitrombotiske effekten av acetylsalisylsyre skyldes irreversibel acetylering av enzymet syklooksygenase i blodplatene og dermed redusert syntese av blodplateaktivatoren tromboksen A2. Halveringstiden i plasma er bare 20 minutter, men siden blodplatene ikke kan produsere syklooksygenase, vil effekten av acetylsalisylsyre holde seg i blodplatenes levetid, som er omtrent ti døgn. Etter én enkelt dose vil blodplatenes funksjon gradvis komme tilbake, og allerede når det er 20 % normale blodplater, vil hemostasen være tilnærmet normal.

Det er solid dokumentasjon for at acetylsalisylsyre reduserer død og ikke-dødelig hjerteinfarkt i akuttfasen ved ustabil angina og akutt hjerteinfarkt (1, 5). Det er videre funnet færre vaskulære hendelser ved bruk av acetylsalisylsyre som primærprofylakse hos risikoindivider (1) og som sekundærprofylakse etter akutt koronarsyndrom eller hjerneslag (1). Den gunstige effekten av acetylsalisylsyre ved hjerteinfarkt med ST-elevasjon ble dokumentert i ISIS-2-studien, der dødeligheten ble redusert med 23 % sammenliknet med placebo (5). Acetylsalisylsyre er i dag basisbehandling ved koronar hjertesykdom, og det er få kontraindikasjoner til slik behandling (6).

Mange pasienter som får akutt koronarsyndrom, bruker allerede acetylsalisylsyre. I en studie fra 1996 brukte 15 % av norske pasienter med akutt hjerteinfarkt acetylsalisylsyre (7), og i CURE-studien, med 12 500 pasienter med ustabil angina pectoris eller akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (1998–2000), hadde 66 % brukt acetylsalisylsyre den siste uken før symptomdebut (8). Pasienter som allerede bruker acetylsalisylsyre når de utvikler akutt koronarsyndrom, har ofte færre infarkter med Q-bølge, men paradoksalt har de en dårligere prognose enn de som ikke har fått slik behandling (1). Den ugunstige effekten kan bare

delvis forklares ved en noe høyere risikoprofil blant brukere av acetylsalisylsyre (1).

Den profylaktiske effekten av acetylsalisylsyre mot nye vaskulære hendelser er relativt beskjedne. Av 29 652 pasienter med høy vaskulær risiko som brukte acetylsalisylsyre, fikk 12,9 % hjerteinfarkt, hjerneslag eller døde i løpet av en toårsperiode (1). Den absolute risikoreduksjon av acetylsalisylsyre var årlig 1,5 % sammenliknet med ubehandlede pasienter. Den høye forekomsten av nye hendelser kan være uttrykk for naturlig progresjon av sykdommen, uavhengig av blodplatehemming eller feilaktig bruk av acetylsalisylsyre (for liten dose, medikamentet blir ikke tatt), men kan også skyldes blodplatenes absolute eller relative resistens mot acetylsalisylsyre. In vitro-studier viser at det er store individuelle forskjeller når det gjelder effekten av acetylsalisylsyre på blodplatefunksjonen (2, 9). Ved bruk av ulike metoder for å studere blodplatefunksjon og ulike medikamentdoser er det funnet absolutt eller relativ resistens mot acetylsalisylsyre hos 5–45 % ved dosering 75–325 mg daglig (2, 9). Det er i dag ingen akseptert screeningmetode for påvisning av slik resistens. Den kliniske betydningen av mangelfull blodplateeffekt av acetylsalisylsyre er ikke fullt ut klarlagt, men det er sterke holdepunkter for å tro at resistens mot midlet disponerer for nye kardiovaskulære hendelser (2, 9).

Warfarin

Warfarin blir brukt hos nær 50 000 norske pasienter for å forhindre tromboemboliske komplikasjoner. Det er stor individuell variasjon i responsen på en dose, og det terapeutiske vinduet er relativt smalt. Effekten



Hovedbudskap

- Akutt koronarsyndrom oppstått under pågående behandling med acetylsalisylsyre eller warfarin har en alvorligere prognose enn der pasienten ikke har fått slik behandling
- Acetylsalisylsyre skal gis i slike situasjoner, såfremt det ikke foreligger sterke kontraindikasjoner
- Pasienter som bruker warfarin, kan behandles med fibrinolytika, blodplatehemmere og koronar angioplastikk, men under nøye overvåking av INR-nivå

Ramme 1

Antitrombotiske medikamenter ved akutt koronarsyndrom

- Blodeplatehemming
 - Acetylsalisylsyre
 - Tienopyridin
 - Klopidogrel, tiklopidin
 - Glykoprotein IIb/IIIa-reseptorhemmere
 - Abciximab, tirofiban, eptifibatid
- Antikoagulasjonsbehandling
 - Warfarin
 - Heparin
 - Lavmolekylært heparin
 - Enoksaparin, dalteparin
- Fibrinolytisk behandling
 - Streptokinase
 - Vevsplasminogenaktivator
 - Alteplase, reteplase, tenecteplase

må kontrolleres med INR-målinger. Optimalt INR-nivå er avhengig av risikoen for tromboemboli og må balanseres mot blødningsrisikoen. Hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer tilstrebes vanligvis høyere INR-nivå (2,5–3,5) enn hos pasienter med atrieflimmer med lav til moderat risiko (2,0–3,0) (10). Ved stor risiko for tromboemboli kan warfarin kombineres med acetylsalisylsyre i lavdose.

Warfarin reduserer nye vaskulære hendelser etter ustabil angina pectoris og hjerteinfarkt der behandlingen følges med dosejustert INR-nivå av moderat til høy intensitet (INR > 2,0) (4). I den norske WARIS II-studien ble INR 2,0–2,5 valgt som terapeutisk område (3). Flere nye studier har vist at ved godt organisert INR-monitorering vil kombinasjonen av lavdose acetylsalisylsyre og warfarin (INR > 2,0) gi færre vaskulære hendelser, men noe mer blødninger enn medikamentene gitt alene (3, 4).

Ved fibrinolytisk behandling av akutt hjerteinfarkt er hovedproblemet blødninger, med 0,4–0,8% cerebrale og nær 5% transfusjonstrengende blødninger (4, 10). Pågående antikoagulasjonsbehandling, også innen terapeutisk INR-område, øker risikoen for intrakranial blødning (10). På grunn av den alvorlige risikoen ved akutt hjerteinfarkt uten reperfusjonsterapi regnes ikke warfarinbehandling som en absolutt kontraindikasjon, men man må vurdere både graden av antikoagulasjonsbehandling og den kliniske situasjonen. Risikoen for alvorlig blødning stiger med økende INR-nivå. Når INR-nivået er over 3,0, synes blødningsrisikoen å være uakseptabelt høy, og INR-nivå 3,0 settes ofte som grense for gjennomføring av fibrinolytisk behandling (11).

Mange pasienter med akutt koronarsyndrom behandles med angioplastikk og får vanligvis under prosedyren en kombinasjon av heparin, acetylsalisylsyre, klopidogrel og

ofte en glykoprotein IIb/IIIa-reseptorhemmer, fulgt av langtidsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel (ramme 1) (6, 12). Warfarin alene gir ikke tilstrekkelig beskyttelse mot stenttrombose. Pasienter som bruker warfarin, må ha tillegg av heparin eller lavmolekylært heparin og blodplatehemmere under prosedyren og warfarin i kombinasjon med acetylsalisylsyre og/eller klopidogrel etter prosedyren (6). Etter angioplastikk med innsetting av stent gis det vanligvis livslang antitrombotisk behandling med acetylsalisylsyre, og pasienten får gjerne klopidogrel i inntil 12 måneder etter prosedyren.

Behandlingskonsekvenser

Akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon

Pasienter som bruker acetylsalisylsyre, bør gis ny dose som tygge- eller brusetablett så raskt som mulig, uten at man tar hensyn til tidligere bruk. Øvrig behandling kan gis etter vanlige retningslinjer, og som langtidsprofylakse kan andre blodplatehemmere overveies (6). Selv om pasienten bruker warfarin, bør det gis acetylsalisylsyre ved begrunnet mistanke om akutt hjerteinfarkt. Man bør gi acetylsalisylsyre til alle uten å vente på INR-måling, såfremt det ikke foreligger opplysninger om pågående eller tidligere alvorlige blødningskomplikasjoner eller spesielt høy INR-verdi (INR > 4,0).

Primær angioplastikk er foretrukket reperfusjonsbehandling hos pasienter som bruker warfarin, men fibrinolytisk behandling er et alternativ selv om blødningsrisikoen er noe større. Opplysning om INR-nivå ved siste kontroll eller ny INR-måling bør foreligge før igangsettelse av fibrinolytisk behandling. Det er ikke anbefalt å gi fibrinolytisk behandling ved INR-nivå > 3,0 (11). Ved bruk av vevsplasminogenaktivator der det også må gis behandling med heparin, vil risikoen for blødninger øke. Vanligvis brukes derfor noe lavere INR-verdi som grense for fibrinolytisk behandling med vevstromboplastinaktivator.

Ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon

Alle pasienter som allerede bruker acetylsalisylsyre, bør ha ny dose. Dessuten må annen antitrombotisk behandling vurderes (ramme 1) (6). Pasienter som bruker warfarin, bør få acetylsalisylsyre etter samme retningslinjer som for hjerteinfarkt med ST-elevasjon (6).

Blodplatehemming etter koronar angioplastikk

De fleste pasienter med akutt koronarsyndrom gjennomgår i dag koronar angiografi og blir behandlet med bypasskirurgi eller koronar angioplastikk. Under og etter angioplastikk er det nødvendig med effektiv antitrombotisk behandling. Der indikasjonen for antikoagulasjonsbehandling er sterk, må man kombinere blodplatehemmere og warfarin. Man må da veie risikoen for blødninger ved kombinasjonen av warfarin og acetylsalisyl-

syre, eventuelt også klopidogrel, opp mot risikoen for tromboemboliske hendelser. Hos pasienter der det er sterk indikasjon for antikoagulasjonsbehandling, som ved mekanisk hjerteklaffprotese, blir det brukt warfarin i det lavere terapeutiske området (INR 2,0–3,0), kombinert med acetylsalisylsyre og eventuelt klopidogrel. Der indikasjonen for peroral antikoagulasjonsbehandling er noe mindre sterk, som ved atrieflimmer med lav til moderat risiko, behandles pasienten etter prosedyren med en kombinasjon av acetylsalisylsyre og klopidogrel, mens warfarinbehandling blir gjenopptatt ved avsluttet behandling med klopidogrel.

Litteratur

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–5.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Eriksen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
4. Boruwer MA, Verheugt FWA. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1270–4.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
6. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.
7. Reikvam Å. Bruk av trombolytika og andre medikamenter ved akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1671–4.
8. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
9. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 966–8.
10. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulation therapy. *Chest* 2001; 119: 22–38S.
11. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/nov96/1999/index.htm> (3.12.2002).
12. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.