

# Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, bypasskirurgi og perkutan koronar intervensjon

## Sammendrag

Pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt og pasienter behandlet med perkutan koronar intervensjon eller koronar bypasskirurgi, har aterosklerotisk hjertesykdom og vil profittere på aggressiv sekundærprofylaktisk behandling. Denne inkluderer modifisering av risikofaktorer for aterosklerose med livsstilsintervensjon og medikamenter. De aller fleste av pasientene skal behandles med statiner. Kliniske hendelser er ofte utløst av trombotiske komplikasjoner, og denne pasientgruppen skal derfor ha antitrombotisk behandling med platehemmer, antiokoagulasjonsbehandling eller begge deler.

Etter gjennomgått hjerteinfarkt bør pasientene vurderes for antikoagulasjonsbehandling, alene eller sammen med acetylsalisylsyre. Etter koronar revaskularisering er acetylsalisylsyre førstevalg, i utgangspunktet som livslang behandling. Klopidoogrel er et alternativ ved kontraindikasjoner mot acetylsalisylsyre og gis alltid sammen med acetylsalisylsyre inntil ett år etter koronar stenting. Warfarin gis ved tilleggsindikasjon, additivt til platehemmer etter kateterbasert behandling, eventuelt alene etter bypasskirurgi. I disse sammenhenger bør INR-verdien siktes mot 2,0–2,5 i kombinasjon med platehemmer, mot 3,0 når warfarin gis alene.

Betablokker og eventuelt ACE-hemmer bør gis til pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. Disse pasientene bør også ha et høyt inntak av n-3-fettsyrer, i størrelsesorden 1 g per dag, eventuelt som et kostholdstilskudd. Dette kan også anbefales etter koronar bypasskirurgi, og da kanskje opp mot 3 g per dag.

I Tidsskriftet nr. 3–8/2004 publiseres en serie artikler om hjertesykdommer

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jan Eritsland

[jeri@uus.no](mailto:jeri@uus.no)

Harald Arnesen

Hjertemedisinsk avdeling  
Hjerte-lunge-senteret  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

Med sekundærprofylakse menes tiltak for å forhindre nye kliniske manifestasjoner av en kjent sykdom. Personer som har gjennomgått et hjerteinfarkt eller fått revaskulariserende behandling med perkutan koronar intervensjon eller koronar bypasskirurgi, har den aterosklerotiske koronarsykdommen til felles. Ofte brukes betegnelsen aterosklerotisk sykdom, som omfatter både den aterosklerotiske karsykdommen og tromboseprosessen som kan oppstå i aterosklerotiske lesjoner, og som igjen kan forårsake akutte kliniske hendelser. For å forebygge nye manifestasjoner av sykdommen må behandlingen rettes både mot aterosklerosen og trombosen. Etter et gjennomgått hjerteinfarkt må sekundærprofylaksen også omfatte tiltak for å hindre utvikling av hjertesvikt og alvorlige hjerterytmeforstyrrelser.

## Antiaterosklerotisk behandling

Listen over risikofaktorer for utvikling av aterosklerotisk sykdom er lang – og stadig nye faktorer føyes til. Viktige risikofaktorer er alder, kjønn, arvemessig belastning, lipidforstyrrelser, diabetes, høyt blodtrykk og røyking. Noen av faktorene er modifiserbare, enten med livsstilsendringer og/eller medikamentelt, og slik modifikasjon har vist seg å kunne redusere forekomst av kliniske manifestasjoner. Dette er vist for diettintervensjon (1, 2), røykeslutt (3), multifaktorielle livsstilsendringer (4), behandling av høyt blodtrykk (5) og ikke minst for medikamentell kolesterolsenkende behandling (6, 7). Høye serumkonsentrasjoner av homocystein er assosiert med aterosklerotisk sykdom (8), og behandling med folinsyre og vitamin B<sub>6</sub> kan senke nivåene. I flere studier undersøkes nå om slik intervensjon kan ha gunstige kliniske effekter.

Modifisering av risikofaktorer kan angripe flere ulike mekanismer i patogenesen for aterosklerose. Det er for eksempel grunn til å tro at den gunstige effekten av statiner ved aterosklerotisk hjertesykdom ikke bare skyldes påvirkningen av kolesterolverdiene, men også forhold som bedrer endotelfunk-

sjon og plakkstabilisering via immunologiske mekanismer (9).

Statinbehandling som sekundærprofylakse ved aterosklerotisk hjertesykdom har i flere undersøkelser vist seg å redusere dødelighet og nye koronare hendelser (6, 7). Det er viktig å minne om at i de kliniske studiene ligger også en dietetisk rådgivning med tanke på kolesterolreduksjon i bunnen. Grensene for behandlingsindikasjon med statiner er stadig blitt utvidet når det gjelder sekundærprofylakse. I så henseende er det vanskelig å sette noen nedre grense for kolesterolnivå eller fiksere noen øvre aldersgrense der man ikke skal starte medikamentell kolesterolsenkende behandling, forutsatt at leveutsikter og livskvalitet for øvrig ikke taler imot (10). Et klart definert behandlingsmål å sikte mot har man så langt ikke ut fra foreliggende studier. Selv ved lave nivåer av LDL-kolesterol ser det ut til å være gunstig med en ytterligere reduksjon, og en nedre terskel er ikke funnet (10). I noen anbefalinger er imidlertid et behandlingsmål for LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller mindre angitt som ønskelig (11).

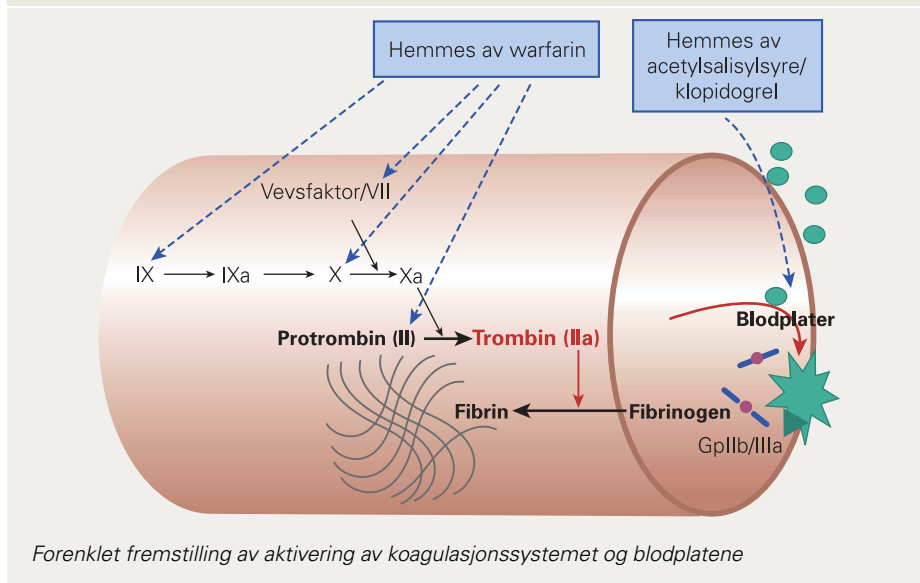
Ved symptomer på hjertesvikt i akuttforløpet eller påvist nedsatt venstre ventrikkel-funksjon etter hjerteinfarkt (venstre ventrikels ejectivesjonsfraksjon under 40%) anbefales behandling med angiotensin-konvertasehemmer (ACE-hemmer) på grunn av de gunstige hemodynamiske effekter som oppnås. Denne behandlingen bedrer også prognosen (12). Hvis ACE-hemmer ikke tolereres, kan be-

## Hovedbudskap

Pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt eller koronar revaskularisering, må ha sekundærprofylakse som kan omfatte:

- Livsstilsmessige tiltak rettet mot risikofaktorer
- Statinbehandling
- Antitrombotisk behandling, enten blodplatehemmer, antiokoagulasjonsbehandling eller begge prinsipper i kombinasjon
- Behandling med betablokker, unntatt ved kontraindikasjoner
- Behandling med ACE-hemmer vurderes spesielt ved venstre ventrikkel-svikt, diabetes eller hypertensjon

Figur 1



handling med angiotensin II-reseptorantagonist være et alternativ (13). Det er imidlertid også holdepunkter for at hemming av renin-angiotensin-systemet kan forhindre aterosklerotiske komplikasjoner utover det som kan forklares ut fra effekter på blodtrykk og hemodynamikk (14), selv om dette er omdiskutert (15). Det er derfor foreslått en utvidet indikasjon for ACE-hemmerbehandling ved kjent aterosklerotisk sykdom, også der det kun foreligger flere riskofaktorer for utvikling av slik sykdom (16). Hos pasienter med aterosklerotisk hjertesykdom og hypertensjon eller diabetes vil i alle fall ACE-hemmerbehandling være et naturlig valg (17).

### Trombose

Når sirkulerende blod eksponeres for subendotelialt vev, aktiveres både blodplatene og koagulasjonssystemet og fører til dannelse av en plate-fibrin-plugg (trombe) på skadestedet (18) (fig 1, 2). Koagulasjonsaktiveringen finner sted på fosfolipidoverflaten til aktive blodplater. Samtidig er koagulasjonsproduktet trombin en viktig plateaktivator, slik at de to hemostatiske systemene henger nøye sammen. Trombin spalter fibrinogen til fibrin, og fibrinmolekylene kan binde seg til hverandre og danne et nettverk. Dette nettverket forsterkes ved påvirkning av koagulasjonsfaktor XIII, som også aktiveres av trombin (19, 20). Således har trombin en helt sentral rolle ved dannelsen av plate-fibrin-pluggen.

Aterosklerotiske lesjoner inneholder bestanddeler, også vevsfaktor, som medfører at både blodplater og koagulasjonssystem aktiveres umiddelbart hvis det tilkommer en plakkruptur eller plakerosjon (21). Undersøkelser har sannsynliggjort at plakkrupturer kan forekomme langt hyppigere enn kliniske hendelser skulle tilsi hos individer med aterosklerotisk hjertesykdom (22). Dette for-

klares ved at plate-fibrin-pluggen ofte er av begrenset størrelse og ikke fører til okklusjon av arterien (19). Ved hjelp av kroppens fibrinolytiske system kan tromben løse seg opp spontant og rupturen etter hvert tilheles.

### Antitrombotisk behandling

Antitrombotisk behandling kan inndeles i platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling. Liksom blodplatene kan aktiveres via en rekke agonister, finnes det også ulike prinsipper som kan hemme blodplateaktiveringen. Mest kjent og benyttet er acetylsalisylsyre, som irreversibelt hemmer cyklooksygenaseenzymet i blodplatene og dermed hindrer dannelsen av tromboksen  $A_2$  fra arakidonsyre (23). Tromboksenmediert plateaktivering er imidlertid bare én av mange aktiveringsmuligheter, og acetylsalisylsyre er derfor en partiell og moderat platehemmer, hvilket også forklarer at risikoen for alvorlig blødning med denne behandlingen er relativt liten (23). Resistens mot acetylsalisylsyre er et fenomen som karakteriseres ved at blodplatene fra visse individer under behandling med acetylsalisylsyre bare i liten grad hemmes når platene undersøkes med aggregasjonsmetodikk in vitro. Dette er beskrevet hos 10–25 % av befolkningen, litt avhengig av metodebruk, og er bare delvis kartlagt (24–26). Forklaringen er sannsynligvis at disse individer har alternative plateaktiveringsmekanismer som dominerer i forhold til tromboksenaksen (26). De vil følgelig ikke være beskyttet av acetylsalisylsyre mot trombotiske hendelser.

Tiklopidin og klopidogrel er svært like strukturelt og hemmer den ADP-medierte plateaktiveringen (27). Effekten alene er noe sterkere enn ved acetylsalisylsyre, og preparatene er alternativer når acetylsalisylsyre av ulike grunner ikke kan benyttes (28). Klopidogrel ser ut til å ha samme effekt som

tiklopidin og vil derfor foretrekkes pga. den gunstige bivirkningsprofilen (29, 30). Klopidogrel kombineres vanligvis med acetylsalisylsyre når det ønskes en sterkere grad av platehemming. En viss økt blødningsrisiko må da påregnes (31, 32).

Koagulasjonssystemet kan hemmes på flere nivåer. I akutsituasjoner og i korttidsbehandling er heparin, ufraksjonert eller lavmolekylært, egnet. I langtidsbehandling vil en peroral vitamin K-antagonist nesten alltid være det aktuelle alternativet. Warfarin doseres ved individuell titrering og effekten måles ved en koagulasjonstest og utgis som INR-verdier (international normalized ratio). Utfordringen med warfarinbehandling er et relativt smalt behandlingsintervall hvor behandlingen er effektiv, samtidig som risikoen for blødning er liten. Etter innstilling vil imidlertid de fleste pasienter ha en stabil INR-verdi over tid på en definert dose warfarin, men spesiell forsiktighet må utvises hvis andre medikamenter introduseres (33). Det foreligger nå også perorale direkte trombinhemmere, som for tiden er gjenstand for større kliniske studier (34). Håpet er at disse vil kunne forenkle langtidsantikoagulasjonsbehandling ved å ha et bredt terapeutisk vindu uten behov for laboratoriekontroll.

### Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt

Tidlig etter et gjennomgått infarkt med ST-hevning bør pasientene gjennomgå en vurdering med tanke på risiko for senere hendelser. Dette inkluderer vurdering av venstre ventrikkels funksjon og stressinduserbar iskemi eller arytmi (35). Dette vil ha betydning både for en eventuell tidlig invasiv utredning og for medikamentell behandling. Pasienter som har hatt et infarkt uten ST-hevning anbefales rutinemessig snarlig angiografisk utredning (36).

Hos de fleste av disse pasientene vil det være indikasjon for statinbehandling, og mange vil også ha indikasjon for ACE-hemmer (se ovenfor). Sekundærprofylakse med



Figur 2 Høyre koronararterie med trombe i midtre del (pil). Bildet er utlånt av Hjerter/kardiologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus

**Tabell 1** Studier som sammenlikner acetylsalisylsyre og antikoagulasjonsbehandling og kombinasjonen etter gjennomgått hjerteinfarkt

Studie	Antall pasienter	Behandling	INR-verdi	Varighet	Endepunkt (%) <sup>1</sup>	P-verdi <sup>3</sup>
CARS (44)	8 803	Acetylsalisylsyre 160 mg			8,6	
		Acetylsalisylsyre 80 mg + warfarin 1 mg	1,04	14 måneder	8,8	
		Acetylsalisylsyre 80 mg + warfarin 3 mg	1,19		8,4	
CHAMP (45)	5 059	Acetylsalisylsyre 162 mg			17,3 <sup>2</sup>	
		Acetylsalisylsyre 81 mg + warfarin	1,8	32 måneder	17,6 <sup>2</sup>	
ASPECT-2 (46)	999	Acetylsalisylsyre 80 mg			9	
		Acetylsalisylsyre 80 mg + antikoagulasjon	2,4	12 måneder	5	0,03
		Antikoagulasjon	3,2		5	0,048
WARIS-II (47)	3 630	Acetylsalisylsyre 160 mg			20,0	
		Acetylsalisylsyre 75 mg + warfarin	2,2	48 måneder	15,0	0,001
		Warfarin	2,8		16,7	0,03

<sup>1</sup> Primært kombinert endepunkt: død, ikke-fatalt reinfarkt eller hjerneslag

<sup>2</sup> Primært endepunkt mortalitet

<sup>3</sup> P-verdier gjelder sammenlikning med acetylsalisylsyre

betablokker etter gjennomgått hjerteinfarkt er meget godt dokumentert med reduksjon av mortalitet og morbiditet (37) og inngår i rutinebehandlingen med mindre det foreligger klare kontraindikasjoner. Pasienter med størst risiko (for eksempel eldre, diabetikere, pasienter med nedsatt venstre ventrikkel-funksjon) ser absolutt ut til å profitere best på denne behandlingen (38).

Et økt inntak av langkjedede flerumettede fettsyrer av n-3-familien («marint fett») har vist seg å redusere mortalitet i postinfarktstudier (1, 39). Effekten har vist seg ved relativt små mengder (1 g n-3-fettsyrer eller mindre per dag), og det synes som det spesielt er forekomst av plutselig død som reduseres. Eksperimentelle elektrofysiologiske studier bekrefter antiarytmiske egenskaper ved de langkjedede n-3-fettsyrene (40). Breddere dietetisk intervensjon i retning av tradisjonell «middelhavsdiett» med bl.a. mindre mettet fett, mer enumettet fett og mer flerumettet fett i form av n-3-fettsyren alfa-linolensyre har i én studie vist frapperende effekter på mortalitet og reinfarkt i en gruppe pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt (2).

Rasjonalet for antitrombotisk behandling etter hjerteinfarkt har vært berørt ovenfor. I tillegg til å beskytte mot en ny trombotisk okklusjon i den samme eller en annen koronararterie, kan behandlingen også tenkes å influere på tromboser i andre arteriegebeter, for eksempel precerebralt hos aterosklerotiske pasienter, og å motvirke embolifare fra murale tromber i hjertet. Det har vært en årelang og fortsatt pågående diskusjon om den beste antitrombotiske behandling etter hjerteinfarkt: platehemming, antikoagulasjon eller begge deler. Enkeltvis er behandlingsprinsippene effektive i forhold til placebo

(41–43), men det må tilføyes at for acetylsalisylsyre har ingen enkeltstudie vist dette. Metaanalyser har derimot vist en klar reduksjon av vaskulære hendelser på 25% etter gjennomsnittlig vel to års oppfølging (43). Det foreligger nå data fra flere større randomiserte studier som sammenlikner disse ulike behandlingsregimene opp mot hverandre. Noen resultater er sammenstilt i tabell 1 (44–47). Studiene viser at peroral antikoagulasjonsbehandling, alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre, er mer effektiv enn acetylsalisylsyre alene. Det er også klart vist at for å hente ut effekten av antikoagulasjon må en viss intensitet i behandlingen oppnås. I kombinasjon med acetylsalisylsyre synes INR-verdien å måtte være 2,0–2,5, ved antikoagulasjon alene i størrelsesorden 2,5–3,5.

Innvendingene mot langtidsantikoagulasjonsbehandling har vært flere, men risikoen for alvorlig blødning er fremhevet som den viktigste. Resultater fra kliniske studier (tab 2) og andre kliniske data (41, 48) viser imidlertid at blødningsrisikoen ved denne type behandling og indikasjon er moderat, men det forutsetter at pasient og behandlingsapparat kan følge opp behandlingen på en forsvarlig måte. Alvorlig blødning under langtidsantikoagulasjonsbehandling er i større grad relatert til INR-nivå enn til kombinasjon med platehemmer (49). Kostnader ved behandlingen på grunn av INR-kontroller har også vært en innvending. Imidlertid foreligger det helseøkonomiske analyser som viser at når det tas hensyn til de hendelser som spares ved antikoagulasjonsbehandlingens økte effektivitet, blir denne behandlingen ikke mer kostbar enn med acetylsalisylsyre (50). Sannsynligvis kan mange pasienter etter vei-

ledning selv ta et betydelig ansvar i gjennomføringen av behandlingen, blant annet med egenkontroll av INR-nivået (51).

Antikoagulasjonsbehandling kan være mindre egnet for enkelte pasientgrupper. Behandlingen krever godt samarbeid og regelmessighet i medikamentbruk. Dessuten tyder data på at de eldste (over ca. 75 år), diabetikere og pasienter med tidligere gjennomgått infarkt har mindre nytte av warfarin (52). Hvis det ikke finnes tilleggsindikasjon for å antikoagulere (for eksempel atrieflimmer, mekanisk hjerteventil eller venstre ventrikkel-trombe), bør disse gruppene derfor behandles med acetylsalisylsyre. Et økende antall pasienter med akutt hjerteinfarkt behandles primært med perkutan koronar intervensjon, som regel med stentimplantasjon (53). Disse pasientene får rutinemessig antitrombotisk behandling etterpå med kombinasjonen acetylsalisylsyre og klopidogrel.

Etter ustabil koronarsyndrom manifestert som ustabil angina eller non-Q-hjerteinfarkt har dobbel blodplatehemming med acetylsalisylsyre og klopidogrel vist seg bedre enn acetylsalisylsyre alene (31). Klopidogrel eller kombinasjoner med dette er imidlertid ikke sammenliknet med antikoagulasjonsbehandling i postinfarktstudier. Dersom de perorale direkte trombinhemmerne viser seg effektive og trygge, vil man også måtte utprøve dette prinsipp i større sammenliknende studier på pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt (54).

### Sekundærprofylakse etter perkutan koronar intervensjon

Ved denne behandlingen åpnes stenoserete eller okkluderte koronararterier med kateterbaserte teknikker (55). Den primære angiografiske og kliniske suksessraten er høy. På kortere eller lengre sikt kan imidlertid resultatene påvirkes av to spesielle former for komplikasjoner. For det første kan det inntre en subakutt (definert som 2–30 dager etter behandlingen) okklusjon av den behandlede arterien. De kliniske konsekvenser kan være alvorlige med død eller infarkt til følge (56). For det andre kan det oppstå restenose på det behandlede sted. Denne inntre gjerne i løpet av de første 3–6 månedene etter inngrepet og skyldes en reparasjonsprosess på skadestedet som skyter over målet med eksessiv celleinnvekst og bindevevsdannning, som igjen kan stenosere karlumen (57).

En rekke forskjellige antitrombotiske regimer har vært forsøkt for å forhindre subakutte trombotiske okklusjoner. Foreløpig synes kombinasjonen av acetylsalisylsyre og klopidogrel å være den beste (58). Behandlingens varighet etter inngrepet er ikke avklart, men minst fire uker anbefales. Det foreligger data som tyder på at det kan være gunstig å fortsette kombinasjonsbehandlingen (acetylsalisylsyre 75 mg + klopidogrel 75 mg per dag) opp til 9–12 måneder, men nytte i forhold til kostnad ved behandling utover tre måneder er omdiskutert (59). En lett



økning av blødningsrisiko må forventes ved slik langtidsbehandling (32, 60). Acetylsalisylsyre bør i prinsippet gis livslangt.

En rekke ulike medikamentelle behandlingsregimer for å hindre restenose har vært utprøvd, uten at noen konsistente effekter er funnet (61). De beste resultater hittil er oppnådd med medikamentdekkede stenter, som lokalt frigjør antiproliferative prinsipper som taxol eller sirolimus (62), men disse stentene er foreløpig kostbare.

### Sekundærprofylakse etter koronar bypasskirurgi

Til tross for et økende antall kateterbaserte koronarintervensjoner har antallet koronare bypassoperasjoner i Norge vært stabilt de senere år, vel 3 000 per år (63). Bypasskirurgi er mest aktuelt ved flerkarsykdom. I tillegg til et arterielt graft legges oftest ett eller flere venegraft. Mens arterielle graft vanligvis fungerer godt over lang tid, mer enn 90 % er rapportert å være åpne etter ti år (64), har venegraftene en tendens til å okkludere over tid. Okklusjon av venegraft kan tilkomme tidlig etter operasjonen, opptil 20–30 % kan okkluderes i løpet av det første postoperative året (65). De tidlige okklusjonene er som regel trombotisk betinget (66). Etter det første året reduseres okklusjonsraten av venegraft til 2–4 % per år. Patogenesen er en akselerert ateroskleroseprosess, venegraftsykdom, kjennetegnet av intimahyperplasi med innvekst av myointimale celler og dannelse av intercellulærsubstans. Senere tilkommer mer konvensjonelle aterosklerotiske forandringer, og som i arterier er oftest den endelige okklusjon forårsaket av en trombose (66). Ikke uventet er langtidsresultatene etter bypasskirurgi relatert til grad av åpentstående graft (67).

Sentralt i profylaksen etter bypasskirurgi er derfor igjen antitrombotisk behandling. Både platehemming og antikoagulasjonsbehandling har vært utprøvd. Når det gjelder arterielle graft, okkluderes disse sjelden, og det er ikke vist at antitrombotisk behandling influerer på dette (68). Venøse graftokklusjoner reduseres imidlertid både med platehemmende behandling og med antikoagulasjonsbehandling. Det er et poeng å starte tidlig med behandlingen, helst det første postoperative døgn (65). Når acetylsalisylsyre har vært sammenliknet med peroral antikoagulasjonsbehandling, har studiene ikke vist forskjeller i okklusjonsratene etter ett år (69, 70). På grunn av behandlingens enkle gjennomføring vil derfor acetylsalisylsyre i dose 75–160 mg per dag være det naturlige førstevalg. Foreligger det egen indikasjon for antikoagulasjon, er denne effektiv også mot graftokklusjon. INR-nivået bør ligge i området 2,5–3,5 (69, 70). Ved intoleranse for acetylsalisylsyre kan klopidogrel være et alternativ.

Aggressiv lipid senkende behandling med statin har vist seg gunstig hos koronaropererte pasienter (71). Det er også vist at til-

**Tabell 2** Større blødninger i henhold til behandlingsregime registrert i postinfarktstudiene i tabell 1. P-verdier gjelder sammenlikning med acetylsalisylsyre

Studie	Behandling	INR-verdi	Større blødning i studieperioden (%)	Blødning per pasient og år	P-verdi
CARS (44)	Acetylsalisylsyre 160 mg		1,5		
	Acetylsalisylsyre 80 mg + warfarin 1 mg	1,04	1,7		
	Acetylsalisylsyre 80 mg + warfarin 3 mg	1,19	2,0		
CHAMP (45)	Acetylsalisylsyre 162 mg			0,72	
	Acetylsalisylsyre 81 mg + warfarin	1,8		1,28	< 0,001
ASPECT-2 (46)	Acetylsalisylsyre 80 mg		1		
	Acetylsalisylsyre 80 mg + antikoagulasjon	2,4	2		
	Antikoagulasjon	3,2	1		
WARIS-II (47)	Acetylsalisylsyre 160 mg			0,17	
	Acetylsalisylsyre 75 mg + warfarin	2,2		0,57	< 0,001
	Warfarin	2,8		0,68	< 0,001

skudd med langkjedede n-3-flerumettede fettsyrer i dose 3,4 g per dag reduserer hyppigheten av venøse graftokklusjoner (70). Dette kan skyldes deres antitrombotiske og antiaterosklerotiske egenskaper. Eksperimentelt er det vist at disse fettsyrene kan redusere intimahyperplasi i venegraft (72).

### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

- Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 333: 757–61.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin J-L, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–9.
- Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. Meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939–44.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 360: 1455–61.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
- Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003; 108: 37–42.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
- van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin L, Hamm C, McFadden E et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 22: 1809–40.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$ -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–52.
- 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.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389–96.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557–63.
- van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109–13.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
- Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Arnesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complications of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3166 outpatients. *J Intern Med* 1994; 236: 299–304.
- Vatne K, Kløw N-E. Kateterbehandling av koronarsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 3441–5.
- Eritslund J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31–6.